



HAL
open science

Prise en charge bucco-dentaire à la suite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse : vers une prise en charge pluridisciplinaire

Pauline Vallée

► To cite this version:

Pauline Vallée. Prise en charge bucco-dentaire à la suite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse : vers une prise en charge pluridisciplinaire. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03617389

HAL Id: dumas-03617389

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03617389v1>

Submitted on 23 Mar 2022

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.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Prise en charge bucco-dentaire à la suite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse – Vers une prise en charge pluridisciplinaire

**Présentée par
Pauline VALLÉE**

**Soutenue publiquement le 09 décembre 2021
devant le jury composé de**

Madame Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Enseignant-Chercheur / Professeur en Chimie thérapeutique / UFR Santé CAEN / CERMN	Président du jury
Madame Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Enseignant-Chercheur / Professeur en Chimie thérapeutique / UFR Santé CAEN / CERMN	Directeur de thèse
Madame Catherine PHILIPPE	Docteur en Pharmacie / Pharmacien titulaire	Examineur
Monsieur Pascal EMO	Docteur en Pharmacie / Pharmacien titulaire	Examineur

Thèse dirigée par Madame VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique - HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine - HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas - HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe - HDR

Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie,

Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) - HDR

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre - HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde - HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban - HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie

clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie - HDR

Chimie analytique, Nutrition, Education

thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme

Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc

Chimie analytique

VILLEDIEU Marie - HDR

Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

A mon jury,

Madame Anne-Sophie VOISIN-CHIRET,

Merci d'avoir accepté de m'accompagner durant la rédaction de ma thèse. Vos nombreux conseils et votre expérience m'ont beaucoup aidée et je vous en suis très reconnaissante.

Madame PHILIPPE Catherine,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre accompagnement durant l'enquête à l'officine a été très précieux.

Monsieur EMO Pascal,

Je vous remercie infiniment de faire partie de mon jury.

A Mesdames Lola CARAVACA et Véronique BURNOUF,

Pour le temps qu'elles ont bien voulu me consacrer lors de nos entretiens.

A Camille et Audrey,

Mes sœurs, mes compagnons de jeux et de vie depuis le premier jour. Merci pour votre soutien, vos conseils. Je serai toujours là pour vous comme vous l'êtes pour moi.

A Annabelle et Franck, mes parents,

Merci pour votre soutien en toutes circonstances, merci de croire en moi et de m'aider à franchir toutes les étapes de la vie. Vous êtes admirables de courage.

A Anne-Marie et René, mes grands-parents,

Vous êtes très chers à mes yeux et je suis si heureuse de voir que je vous rends fiers. Merci pour tous ces moments partagés avec vous !

A Carole et Jean-Marc, ma tante et mon oncle,

Merci pour votre soutien et vos encouragements ! Ils sont inestimables. J'espère profiter encore longtemps des moments précieux de la vie avec vous.

A mes plus proches amies de la faculté, je vous dois beaucoup,

Leila, mon binôme de TP de choc depuis le premier jour de fac, merci pour ta patience, ta bonne humeur et ton soutien à toute épreuve,

Marine, simplement merci d'être toi-même, merci pour cette complicité et tous ces moments passés ensemble !

Héloïse, un rapprochement tardif mais pas des moindres ! Merci pour ton amitié et ton authenticité

Lucie, notre amitié est importante à mes yeux, merci pour ta bienveillance. Ta persévérance est un exemple pour tous.

A mes amis d'enfance et d'adolescence, et particulièrement Clémence, Morgane et Louise,

Vous m'accompagnez depuis de nombreuses années déjà et j'espère pour encore des décennies. Vous avez une place particulière dans mon cœur.

A tous ceux, famille ou amis, que je ne vois pas souvent mais qui accompagnent mes pensées,

Aux membres du Tennis Club Saint-Lois,

Merci de partager avec moi les plus beaux moments comme les moins bons, qu'ils soient sportifs ou festifs ! Vous m'avez appris la persévérance, le goût de l'effort et l'esprit combatif.

A la pharmacie centrale de Coutances et la pharmacie de l'Estran d'Agon-Coutainville, Madame et Monsieur MAHE et leurs équipes, merci de m'avoir aiguillée lors de mes débuts en Officine et pour les trois années qui ont suivi.

A la pharmacie de la Dollée, Monsieur LEDUNOIS et son équipe,

Pour m'avoir accueillie lors des stages de 3^{ème} et 4^{ème} année.

A la pharmacie de l'Eglise à Bretteville-l'Orgueilleuse, Madame PHILIPPE, Monsieur IUNG et leur équipe,

Merci de m'avoir permis de réaliser mon stage de 6^{ème} année au sein de votre officine, d'avoir finalisé ma formation et de m'avoir valorisée dans mes premiers pas de pharmacien diplômé.

Sommaire

Remerciements	5
Liste des figures	4
Liste des tableaux	5
I°) Introduction.....	6
II°) Le cancer	6
1) Définition.....	6
2) Classification des cancers	19
A) Classification par type	19
B) Classification Tumor Node Metastasis (TNM)	20
3) Epidémiologie des cancers en France.....	22
III°) La chimiothérapie anti-cancéreuse	23
1) Principe de la chimiothérapie : définition.....	23
2) Différents types de traitements systémiques	24
A) Chimiothérapie néo-adjuvante.....	24
B) Chimiothérapie adjuvante	25
C) Chimioradiothérapie	25
D) Chimiothérapie curative.....	25
E) Chimiothérapie palliative.....	26
F) Thérapies ciblées	26
1. Les inhibiteurs de tyrosine kinase	27
2. Les anticorps monoclonaux.....	27
3. Les inhibiteurs du protéasome.....	27
G) Hormonothérapie.....	28
3) Conséquences générales de la chimiothérapie.....	28
A) Différents mécanismes d'action de la chimiothérapie	28
B) Toxicité cellulaire/Revêtements sensibles à la chimiothérapie	29
C) Effets secondaires de la chimiothérapie.....	30
IV°) Les conséquences des traitements anti-cancéreux sur la sphère bucco-dentaire	31
1) Les mucites.....	32
A) Description	32
B) Différents stades de gravité	32
C) Prévention.....	35
D) Traitements.....	39
2) L' ostéonécrose de la mâchoire	40
A) Description	40
B) Différents stades de gravité	42
C) Prévention.....	43
D) Traitements curatifs	44

3) La dysphagie	47
A) Description	47
B) Différents stades de gravité	48
C) Conseils hygiéno-diététiques	49
D) Traitements.....	51
4) Les dysgueusies	53
A) Description	53
B) Traitement symptomatique	53
5) Les nausées et vomissements	54
A) Description	54
B) Différents stades de gravité	55
C) Conseils hygiéno-diététiques	56
D) Prévention et traitement.....	57
6) La xérostomie et l'hyposialie.....	59
A) Description	59
B) Différents stades de gravité	60
C) Conseils hygiéno-diététiques	61
D) Traitements.....	62
7) Infections opportunistes	64
A) Description	64
B) Prévention.....	65
C) Traitements.....	66
8) Stomatorragie.....	71
A) Description	71
B) Différents stades de gravité	72
C) Prévention.....	72
D) Traitements.....	73
9) Récapitulatif de la prise en charge des effets indésirables bucco-dentaires.....	74
V°) Prise en charge pluridisciplinaire de la sphère bucco-dentaire du patient dans le contexte dans mon sujet.....	76
1) La multiplicité des professionnels de santé	76
A) Les professionnels hospitaliers et de ville intervenants auprès du patient	76
B) Informer et former les professionnels	76
C) Maintenir une communication entre tous les professionnels et avec le patient	78
D) Planeth Patient	79
2) Etude de cas pratique en pharmacie de ville.....	80
VI°) Discussion et perspectives	84

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

5-HT₃ : Récepteur ionotrope activé par la sérotonine

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADDFMS : Aliments destinés à des fins médicales spécialisées

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATP : Adenosine triphosphate

BCR-Abl : Breakpoint Cluster Region-Abelson

BRCA : Gène Breast Cancer

CBCT : Cone-beam computerized tomography

CD28 : Cluster of Differentiation 28

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CMH1 : Complexe majeur d'histocompatibilité 1

CNO : Complément nutritionnel oral

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CT : Chimiothérapie

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

DPD : Dihydropyrimidine déshydrogénase

DRONJ : Denosumab related osteonecrosis of the jaw

EGF : Epithelial Growth Factor

EGR : Epithelial Growth Factor Receptor

EI : Effet indésirable

ERK : Extracellular signal-regulated kinase

ETP : Education thérapeutique du patient

FRANCIM : France Cancer Incidence Mortalité

G-CSF : Granulocyte colony stimulation Factor

GRD : Ganglion de la racine dorsale

HCL : Hospices civils de Lyon

HEC : High emetic risk chemotherapy

HER2 : Human epidermal growth factor receptor 2
HIF-1 α : Hypoxia inductible factor 1-alpha
IL-6 : Interleukine 6
INCa : Institut national du cancer
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LEC : Low emetic risk chemotherapy
LLLT : Low level laser therapy
LPPR : Liste des prestations et produits remboursables
LPRF : Leucocyte rich and platelet rich fibrin
LTCD8 : Lymphocyte T cytotoxique
LT-reg : Lymphocyte T régulateurs
MAPK : Mitogene Activated Protein Kinase
MDSC : Myeloid-derived suppressor cells
MEC : Moderate emetic risk chemotherapy
Merlin : Moesin-Ezrin-Radixin-Like Protein
mTOR : Mechanistic target of rapamycin
NADPH,H⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NCI : National Cancer Institute
NF2 : Neurofibromatosis type 2
NFS : Numération Formule Sanguine
NK : Natural killer
NVCi : Nausées et vomissements chimio-induits
OAG : Oral Assessment Guide
OHB : Oxygénothérapie hyperbare
ONM : Ostéonécrose de la mâchoire
OMS : Organisation mondiale de la santé
OPT : Orthopantomogramme
p53 : Tumor protein 53
PCT : Polychimiothérapie
PD1 : Programmed cell death 1
PDGF : Platelet-derived growth factor
PEA : Pellicule exogène acquise
PGE2 : Prostaglandine E2
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PKM2 : Pyruvate kinase isozymes M1/M2
PNN : Polynucléaires neutrophiles
POLD1 : Gene polymerase delta 1
PPM : Partie par million
PRP : Platelet Rich Plasma
PSL : Produits sanguins labiles
pTNM : classification histopathologique post-opératoire
RANK : receptor activator of nuclear factor kappa-B
Rb : Protéine du rétinoblastome
RNS : Reactive nitrogen species
ROS : Reactive oxygen species
SNG : Sonde nasogastrique
TAM : Macrophage associé à la tumeur
TCR : T-cell receptor
TEM : Transition épithélio-mésenchymateuse
TIL : Tumor Infiltrating Lymphocyte
TGF- β : Transforming growth factor beta
TPMT : Thiopurine méthyl-transférase
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
TNM : Tumor Node Metastasis
TPM : Transition de perméabilité membranaire
TSM : Taux moyen d'incidence standardisé
UGT1A1 : UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VZV : Varicella zoster virus
YAG : Yttrium Aluminium Garnet

Liste des figures

Figure 1 : Voie de signalisation MAPK-RAS-RAF

Figure 2 : Schéma explicatif de la liaison moléculaire entre Merlin et la cadhérine E

Figure 3 : Vue d'ensemble des voies pro-apoptotiques extracellulaire et intracellulaire

Figure 4 : Interaction SNAIL/miR-128 dans la régulation de la croissance, de l'invasion, des métastases et de la TEM lors d'un cancer gastrique.

Figure 5 : Processus d'inflammation induit par le TNF- α dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique

Figure 6 : Blocage des points de contrôle immunitaires : un dénominateur commun dans la thérapie contre le cancer

Figure 7 : Grades de sévérité de la mucite buccale

Figure 8 : Grille Oral Assessment Guide

Figure 9 : Illustration de séances de photobiomodulation

Figure 10 : Ostéonécrose de la mâchoire induite par les bisphosphonates

Figure 11 : Différents stades d'ONM

Figure 12 : Arbre décisionnel du soin nutritionnel

Figure 13 : Schéma des différentes possibilités d'alimentation par sonde

Figure 14 : Patients présentant une candidose buccale

Figure 15 : Patients présentant un zona

Figure 16 : Patients présentant un herpès labial

Figure 17 : Effets indésirables des chimiothérapies observés à l'officine

Figure 18 : Répartition des professionnels de santé consultés pour lutter contre les effets indésirables des traitements

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de la sévérité des effets indésirables selon la CTCAE

Tableau 2 : Classification de la sévérité de la mucite orale par le NCI-CTC et l'OMS

Tableau 3 : Aliments et comportements à adapter pour limiter la mucite et ses symptômes

Tableau 4 : Classification de l'ostéonécrose chimio-induite par l'AAOMS 2009

Tableau 5 : Prise en charge thérapeutique de l'ONM définie par l'AAOMS en 2009

Tableau 6 : Stades de gravité de la dysphagie selon la classification CTCAE

Tableau 7 : Aliments et comportements à adapter pour limiter la dysphagie et ses symptômes

Tableau 8 : Aliments et comportements à adapter pour limiter les dysgueusies et leurs symptômes

Tableau 9 : Stades de gravité des nausées et vomissements selon l'OMS

Tableau 10 : Classification des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) par le National Cancer Institute et la CTCAE

Tableau 11 : Classification des stades de gravité de la xérostomie

Tableau 12 : Liste non exhaustive des dentifrices enrichis en fluor présents sur le marché

Tableau 13 : Liste d'aliments et comportements alimentaires non exhaustifs pour lutter contre la xérostomie

Tableau 14 : Antifongiques utilisés dans le traitement des candidoses

Tableau 15 : Soins anti-herpétiques

Tableau 16 : Classification des stades de gravité de l'hémorragie orale

Tableau 17 : Tableau récapitulatif de la prise en charge des effets indésirables bucco-dentaires des traitements anti-cancéreux

I°) Introduction

Les patients traités par chimiothérapie anti-cancéreuse sont très nombreux en France. Cependant, grâce aux traitements toujours plus innovants, les cancers sont mieux contrôlés, traités avec une meilleure précision et de cela découle une espérance de vie qui augmente d'année en année. La prise en charge des patients atteints d'un cancer s'avère primordiale pour limiter les effets indésirables des traitements sur leur santé, leur quotidien et leur qualité de vie. Plus particulièrement, la sphère bucco-dentaire apparaît comme la cible privilégiée de ces traitements puisque les effets indésirables que le patient peut rencontrer y sont vastes. Afin de contrer tous les effets secondaires bucco-dentaires d'une chimiothérapie, les différents professionnels de santé qui interviennent auprès du patient doivent agir de concert pour préserver au maximum ou restaurer le bien-être du patient. Premièrement, nous redéfinirons le cancer et ses différentes caractéristiques. Puis, nous développerons les différents types de chimiothérapie. Ensuite, nous détaillerons les principaux effets indésirables bucco-dentaires des chimiothérapies. Enfin, nous argumenterons sur l'importance de la prise en charge pluridisciplinaire du patient par les professionnels de santé.

II°) Le cancer

1) Définition

Le cancer tire son origine du latin *cancer* qui signifie « écrevisse, crabe ». HIPPOCRATE, médecin et philosophe grec du III^{ème} siècle avant J-C est le premier à avoir comparé le cancer à un crabe du fait de la similitude d'aspect des tumeurs du sein et de l'animal. En effet, la tumeur est décrite comme une forme centrale arrondie entourée de prolongements semblables aux pattes du crabe.

D'autre part, WEINBERG et HANAHAN ont décrit dix caractéristiques phénotypiques que possèdent les cellules cancéreuses et qui leur confèrent leur agressivité. Depuis plusieurs années, les chercheurs se sont rendus compte qu'on ne pouvait plus seulement considérer les différentes caractéristiques des cellules cancéreuses mais qu'il existait aussi une importante contribution du micro-environnement tumoral dans le processus de tumorigenèse.(1)

❖ Forte capacité à proliférer (1)

Dans une cellule saine, les différentes voies de signalisation sont en homéostasie. La cellule contrôle les signaux de prolifération pour maintenir une architecture et une fonction normales. Les signaux de prolifération sont envoyés en majorité par des facteurs de croissance qui se lient à des récepteurs tyrosine-kinase membranaires. La liaison des facteurs de croissance aux récepteurs engendre des cascades d'activation d'autres voies de signalisation situées en aval. Lorsque les cellules sont cancéreuses, les signaux de prolifération sont dérégulés. Plusieurs phénomènes impliquent alors une forte capacité de prolifération des cellules cancéreuses : une surexpression des récepteurs aux facteurs de croissance au niveau de la membrane cellulaire, un défaut de régulation négative des récepteurs, une altération structurale des récepteurs aux facteurs de croissance (activation indépendante de la fixation de ligand), une stimulation autocrine qui permet à la cellule de répondre à ses propres facteurs de croissance ainsi qu'une stimulation des cellules stromales pour augmenter la production de facteurs de croissance.

Prenons l'exemple de la voie de signalisation MAPK/ERK. C'est une voie de signalisation majeure du fonctionnement cellulaire qui favorise la prolifération et la survie cellulaires et qui est fréquemment altérée dans les cancers. Elle est constituée de trois protéines kinases (Ras, MEK et ERK) qui s'activent en cascade par phosphorylation. Lorsque cette voie est altérée, elle subit une hyperactivation, ce qui accélère la prolifération et favorise le processus tumoral. Pour illustrer le rôle capital de cette voie dans l'apparition de cancers, nous pouvons citer que 40% des mélanomes humains sont dus à la mutation de Raf. Aussi, il a été constaté que les cellules cancéreuses qui produisent des taux d'oncogènes tels que Ras très élevés entrent plus rapidement en sénescence que les cellules cancéreuses dont les taux d'oncogènes sont plus faibles. Nous en déduisons que la cellule cancéreuse est en mesure d'adapter sa machinerie cellulaire et sa stimulation mitogénique pour pouvoir proliférer tout en évitant d'utiliser toutes ses ressources et provoquer la sénescence.(1,2)

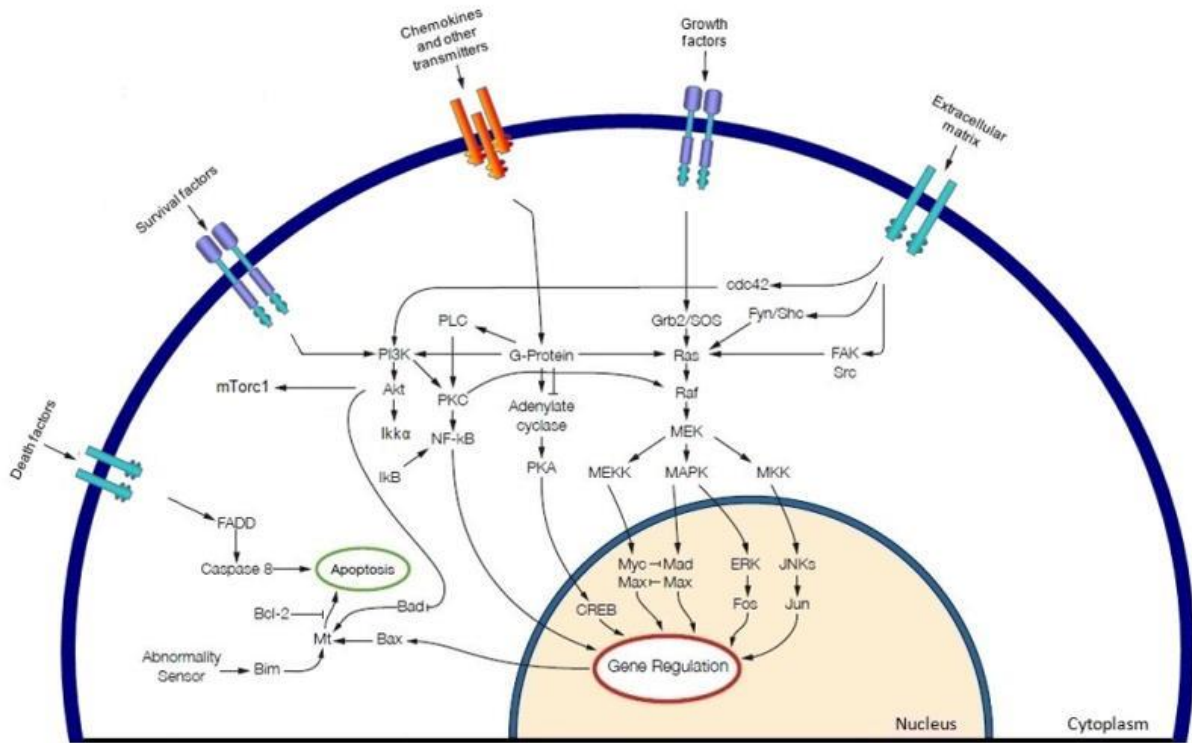


FIGURE 1 : VOIE DE SIGNALISATION MAPK-RAS-RAF (2)

❖ **Insensibilité vis-à-vis des signaux inhibiteurs de prolifération (1)**

Il existe de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs dont le rôle est de stopper la prolifération d'une cellule lorsque son ADN est endommagé. La protéine p53 est une protéine qui est activée lorsqu'elle reçoit un signal de stress (manque de glucose, dommages à l'ADN, hypoxie..). Cette protéine provoque l'arrêt temporaire du cycle cellulaire pour laisser le temps à la cellule de corriger l'origine du stress. Si le stress n'est pas réversible, par exemple, si la réparation de l'ADN n'est pas possible, l'apoptose est enclenchée. Au sein des cellules cancéreuses, aucun allèle de la protéine p53 n'est fonctionnel du fait d'une mutation et ceci rend la protéine insensible. Ainsi, les cellules endommagées sont imperméables aux signaux de stress et aux agents chimiothérapeutiques et continuent de proliférer.

Par ailleurs, un autre élément confirme la capacité de prolifération excessive des cellules cancéreuses. En effet, elles deviennent indifférentes à l'inhibition de contact. Dans un tissu sain, l'inhibition de contact consiste à stopper la prolifération des cellules lorsqu'elles forment une nappe cellulaire et qu'elles sont adjacentes les unes des autres. Ce phénomène est notamment observé avec la mutation de la protéine Merlin. Merlin (Moesin-ezrin-radixin-like protein) est une protéine suppressive

de tumeurs codée par le gène NF2 (Neurofibromatosis type 2) et largement impliquée dans les cancers de type mésothéliomes, méningiomes et schwannomes. Cette protéine a pour rôle d'inhiber la prolifération des cellules en liant les molécules adhésives (cadhérines) présentes à la surface de la membrane d'une cellule aux récepteurs transmembranaires de type tyrosine kinase de la cellule adjacente (le récepteur à l'EGF). Dans les cellules cancéreuses, l'expression du gène NF2 est réduite voire absente et elles ne sont plus capables d'établir des jonctions intercellulaires jusqu'aux signaux normaux d'arrêt de croissance. Les cellules vont continuer de proliférer malgré l'atteinte de la confluence et se regroupent en amas.(3)

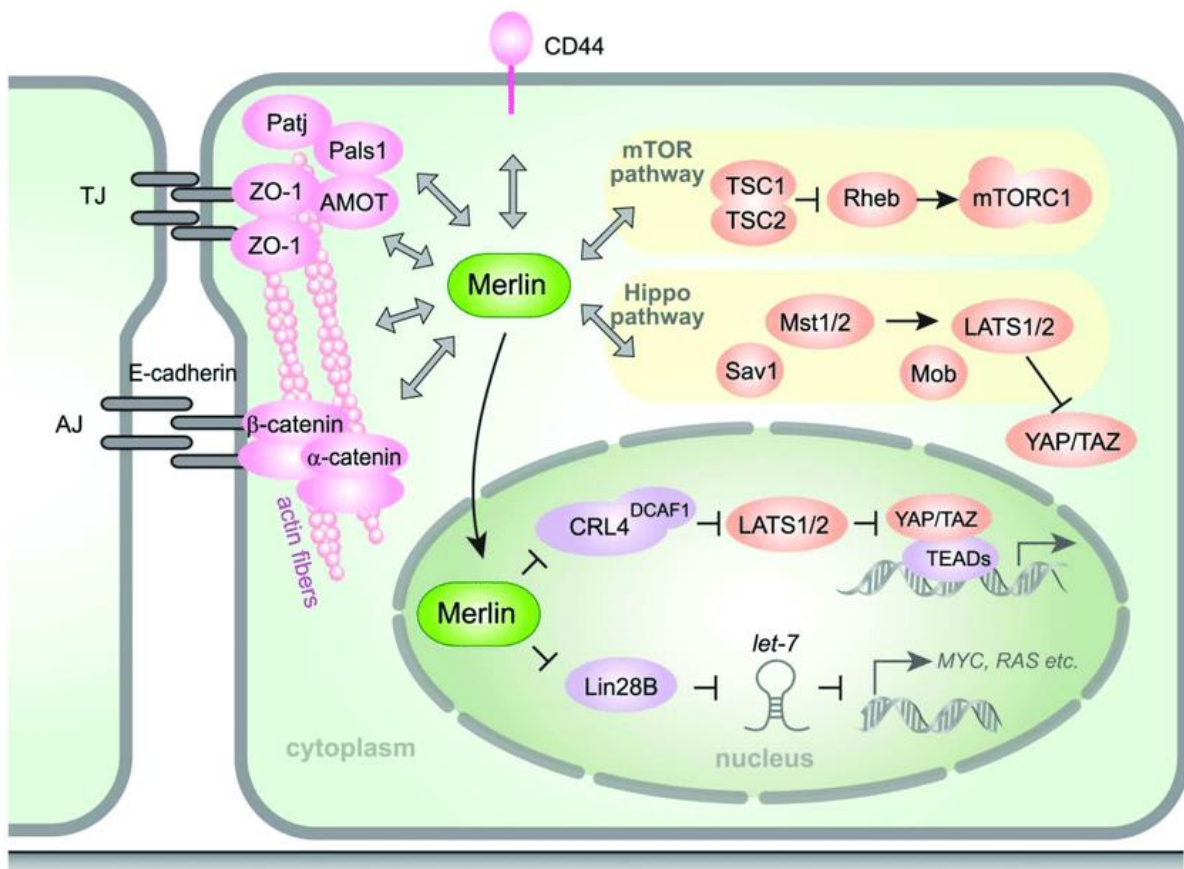


FIGURE 2 : SCHEMA EXPLICATIF DE LA LIAISON MOLECULAIRE ENTRE MERLIN ET LA CADHERINE E (3)

❖ Echappement à l'apoptose (1)

L'induction de l'apoptose est contrôlée par des protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques. Parmi les protéines qui favorisent cette mort cellulaire programmée, nous trouvons notamment Bax et Bak. Les protéines qui bloquent l'entrée en apoptose comprennent, entre autres Bcl-2 et Bcl-xl, Bim et Bad. La voie des récepteurs de mort et la voie mitochondriale sont les deux voies majeures qui aboutissent conjointement

à l'activation en cascade de caspases et, *in fine*, à la mort cellulaire. En ce qui concerne les protéines anti-apoptotiques, elles contiennent des domaines variés. Certaines protéines pro-apoptotiques contiennent plusieurs domaines alors que d'autres ont uniquement le domaine BH3, on les appelle les « BH3-only ». Certaines protéines ayant des effets contraires sur la survie de la cellule partagent des domaines communs appelés « BH3 ». Lors d'un stress ou d'une chimiothérapie par exemple, les protéines pro-apoptotiques BH3-only inhibent plusieurs protéines anti-apoptotiques telles que Bim, Bad. Par conséquent, Bim et Bad ne peuvent plus séquestrer les protéines pro-apoptotiques multi-domaines que sont Bax et Bak. Bax et Bak peuvent alors s'oligomériser et former un pore au niveau de la membrane mitochondriale. C'est ainsi qu'a lieu la transition de perméabilité membranaire (TPM) qui engendre l'activation des caspases. Des facteurs pro-apoptotiques sont alors relargués dans le cytosol. Une procaspase initiateur coupe une procaspase effectrice pour l'activer et cette procaspase effectrice activée va induire la protéolyse de substrats impliqués dans la survie de la cellule.

Contrairement à la voie mitochondriale qui est induite par des signaux intracellulaires, la voie des récepteurs de mort est déclenchée par des signaux extracellulaires tels que la liaison de Fas ligand/Fas récepteur. Mais, parallèlement à la voie intrinsèque, l'activation du récepteur permet d'activer les caspases et d'induire l'apoptose.

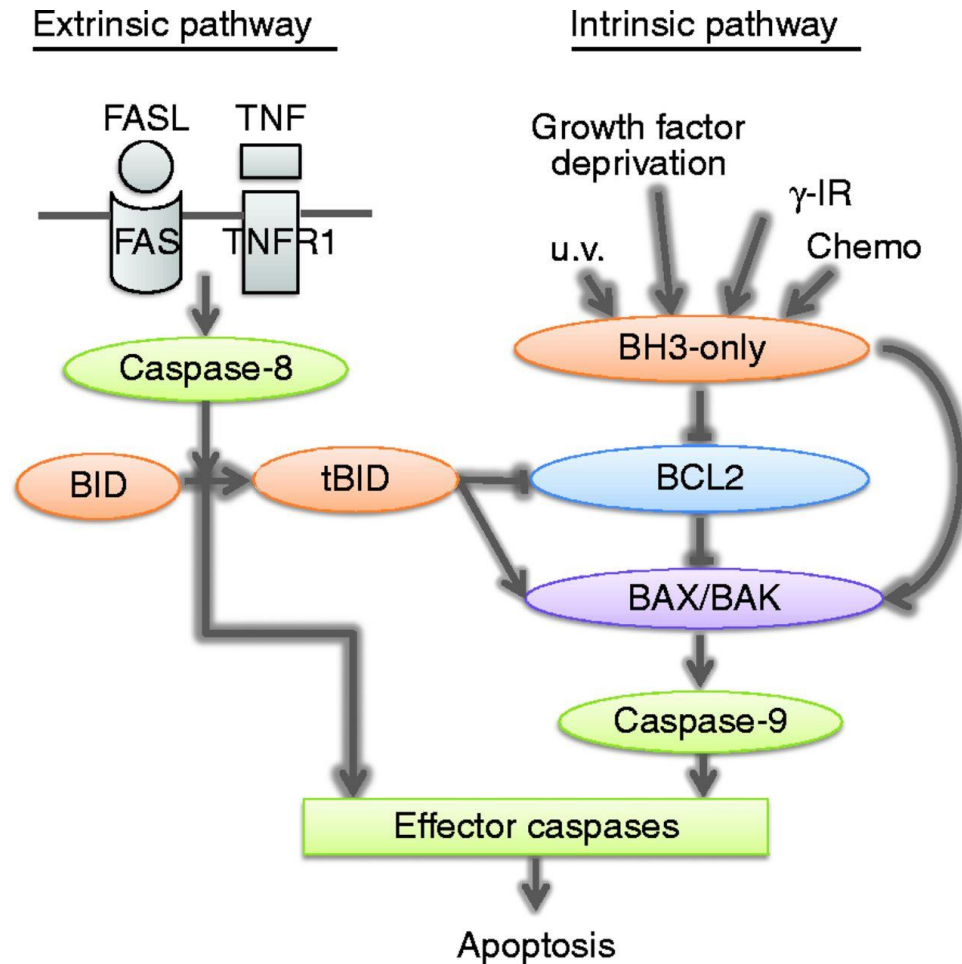


FIGURE 3 : VUE D'ENSEMBLE DES VOIES PRO-APOPTOTIQUES EXTRACELLULAIRE ET INTRACELLULAIRE (4)

Les cellules cancéreuses adoptent une capacité à échapper à ce phénomène d'apoptose par différents mécanismes tels qu'une altération des voies de signalisation et une résistance aux chimiothérapies. Les altérations débutent par une mauvaise perception du signal apoptotique. Par exemple, si la protéine pro-apoptotique p53 est mutée, la transcription de protéines pro-apoptotiques comme Bax n'est pas possible. Ensuite, une autre altération éventuelle est une réponse inadaptée ou inexistante au signal perçu, lors de la sous-expression des protéines multi-domaines Bax et Bak. Enfin, l'envoi de signaux opposés tels que l'activation de voies de survie comme RAS/PI3K/mTOR pour répondre à un signal pro-apoptotique annule cette demande de mort cellulaire.

❖ Potentiel répliatif illimité (1)

Lors d'un fonctionnement normal, les cellules enchaînent des cycles de croissance et de division jusqu'à un nombre de cycles limité. A chaque division cellulaire, les télomères se raccourcissent. Les chromosomes sont donc altérés et une

fois la limite de division atteinte, la cellule rentre dans une phase de sénescence. En fait, cette coupure progressive des extrémités chromosomiques active la voie de p53 ainsi que les « checkpoints » du cycle cellulaire et provoque un arrêt permanent de la réplication cellulaire.

Cependant, la télomérase, une enzyme absente dans la machinerie des cellules saines permet de compenser le raccourcissement des télomères chez une vaste majorité de cellules cancéreuses. Cette enzyme a pour rôle d'ajouter de l'ADN aux extrémités des chromosomes et confère à la cellule cette particularité d'immortalité. Par ailleurs, au niveau moléculaire, l'inactivation des protéines pro-apoptotiques, p53 et Rb offre la possibilité aux cellules cancéreuses de contourner le blocage du cycle cellulaire et de poursuivre les divisions.

❖ Stimulation de l'angiogénèse (1)

L'angiogénèse est une caractéristique capitale de la cellule cancéreuse car elle donne à cette dernière l'accès aux nutriments et au dioxygène nécessaires à sa croissance. En contrepartie, cette formation de nouveaux vaisseaux permet à la cellule cancéreuse de se décharger du dioxyde de carbone et des déchets métaboliques. A un certain stade de croissance, les nutriments et le dioxygène ne parviennent pas au centre de la tumeur. Pour pallier cela, la cellule cancéreuse met en place un mécanisme que l'on appelle le « switch angiogénique ». Concrètement, l'hypoxie ressentie par les cellules centrales active le facteur HIF-1 α (Hypoxia Inductible Factor 1) et ce dernier engendre la transcription de protéines pro-angiogéniques. De nouveaux vaisseaux sanguins sont créés et font croître davantage la tumeur par l'apport de nutriments.

❖ Migration/Invasion

Par ailleurs, la malignité des cellules cancéreuses réside dans leur capacité à envahir les tissus à distance par le biais de métastases. La perte des mécanismes de cohésion entre les cellules épithéliales constitue la première étape de la formation des métastases. La E-cadhérine, précédemment évoquée lors de l'insensibilité des cellules aux signaux inhibiteurs de prolifération, intervient, là encore dans ce processus de dissémination des cellules cancéreuses. En effet, l'inactivation de la E-cadhérine permet de mettre en place la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Lors de celle-ci, beaucoup de facteurs de transcription comme Snail, Slug ou encore Twist

interviennent. Ils sont responsables de l'invasion programmée dans de nombreux cancers. Une méta-analyse publiée en 2016 démontre l'importance de l'expression de Snail dans la TEM. MiR-128 est un micro-ARN inhibiteur d'invasion, de prolifération des cellules cancéreuses et de la TEM par inhibition de Bmi-1. Nous voyons sur le graphique de gauche de la figure ci-dessous que miR-128 est sous-exprimé dans les cellules cancéreuses gastriques SGC7901, HGC27, AGS et MKN45 mais exprimé normalement dans les cellules gastriques saines. Sur le graphique de droite, nous pouvons voir que le miR-128 est peu exprimé dans les cancers gastriques métastatiques. Cette étude a déterminé que Snail était impliqué dans la sous-expression de miR-128, et donc dans l'activation de Bmi-1 afin de déclencher la transition épithélio-mésenchymateuse. A la suite de cette TEM, les cellules souches cancéreuses (CSC) qui se sont détachées de la tumeur d'origine passent dans la circulation sanguine, ceci étant encouragé par l'angiogénèse. Bien que peu nombreuses, ces cellules vont survivre dans les vaisseaux jusqu'à atteindre le nouvel organe à envahir. Elles réalisent alors le « homing » ou adressage, c'est-à-dire qu'elles se placent spécifiquement dans certains tissus grâce à des molécules d'adhérence. Ensuite, elles retraversent les vaisseaux sanguins pour s'installer et envahir ces nouveaux tissus en formant des micrométastases. Ces dernières croissent et recréent des métastases.

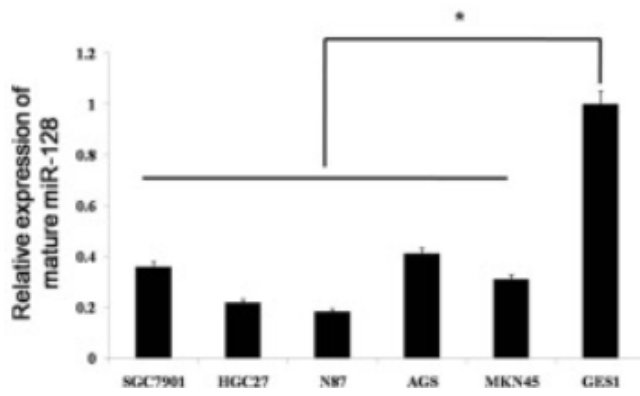
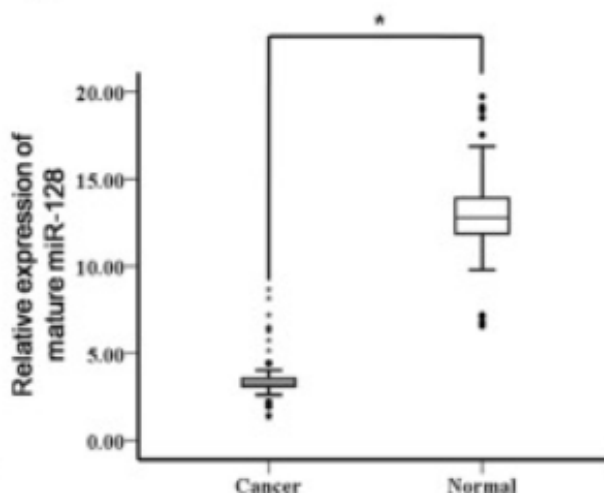
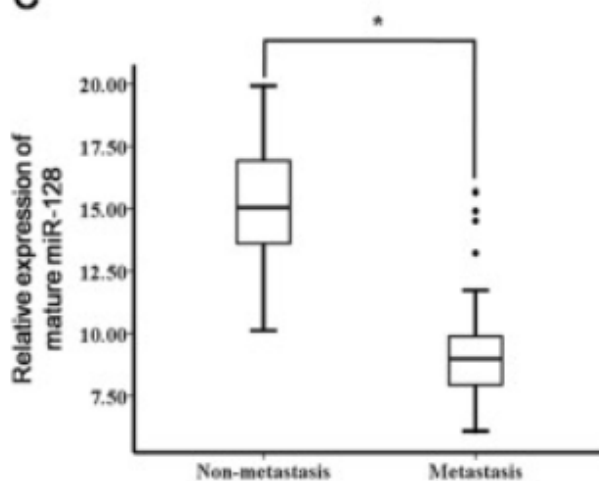
A**B****C**

FIGURE 4 : INTERACTION SNAIL/miR-128 DANS LA REGULATION DE LA CROISSANCE, DE L'INVASION, DES METASTASES ET DE LA TEM LORS D'UN CANCER GASTRIQUE. LE GRAPHE A ILLUSTRE L'EXPRESSION DE miR-128 DANS LES LIGNEES CELLULAIRES GASTRIQUES CANCEREUSES (SGC7901, HGC27, AGS, MKN45, AND NCI-N87) ET DANS UNE LIGNEE CELLULAIRE GASTRIQUE NORMALE, GES1. LE GRAPHE B COMPARE L'EXPRESSION DE miR-128 DANS UNE TUMEUR GASTRIQUE ET DANS UN TISSU SAIN ADJACENT. ENFIN, LE GRAPHE C PRESENTE LE NIVEAU D'EXPRESSION DE miR-128 DANS LE CAS DE CANCERS GASTRIQUES NON-METASTATIQUES ET METASTATIQUES (5)

❖ Instabilité génomique

Le cancer est avant tout une maladie des gènes. 5 à 10 % des cancers sont liés à la transmission d'une mutation génétique héréditaire. Pour les 90 % restants, la multiplication d'aberrations génétiques est responsable de la formation de tumeurs. Cela affecte notamment les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs qui auront un rôle capital dans le développement tumoral. Notons que les cellules tumorales sont capables d'empêcher le fonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN. Par exemple, la mutation du gène POLD1 fait perdre la fonction de relecture de l'ADN pour détecter une potentielle erreur génétique. Ainsi, l'accumulation d'erreurs génétiques favorise l'apparition de cancers. De surcroît, nous savons que la présence de certains gènes dans le génome d'un patient donne une prédisposition à ce patient de développer un cancer. D'après les résultats des études actuelles, il a été décrit qu'une femme a un risque au cours de sa vie de développer un cancer du sein de 51 % à 75 % si elle est porteuse d'une mutation BRCA1 et de 33 % à 55 % si elle est porteuse d'une mutation BRCA2.(6,7)

❖ Promotion de la tumeur par l'inflammation (1,8)

Les cellules immunitaires présentes dans l'environnement des cellules cancéreuses contribuent à la fois à l'immunité et à l'inflammation. De cela, trois phénomènes en découlent (9) : les cellules immunitaires augmentent le risque de cancer d'un côté puisqu'elles favorisent l'inflammation mais le diminuent grâce à la réaction immunitaire. D'un côté, une fois le cancer installé, les cellules inflammatoires permettent à la tumeur d'échapper au système immunitaire mais d'un autre, les cellules inflammatoires peuvent affecter et être affectées par le métabolisme cellulaire et affaiblir les cellules cancéreuses.

De nombreuses cytokines sont produites par le micro-environnement tumoral et par la tumeur elle-même. Parmi les cytokines anti-inflammatoires, deux se démarquent : TGF- β et IL-10 et parmi les cytokines pro-inflammatoires, nous pouvons citer IL-6, IL-17 et TNF- α . Aussi, les macrophages qui sont responsables de la synthèse des cytokines, ont deux différenciations possibles. Ils sont appelés les macrophages associés à la tumeur (TAM) et, soit ils se différencient en M1 et entraînent une réponse inflammatoire, soit ils deviennent M2 et favorisent la progression tumorale. Il a été montré qu'à un stade précoce de cancer, les TAM mettent davantage en avant leur

rôle M1 et plus le cancer progresse, plus le côté M2 s'impose. Les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) sont un autre type de cellules immunitaires qui suppriment l'immunité innée et adaptative. Alors que chez les patients sains, le rôle de ces MDSC est de supprimer l'inflammation en inhibant les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes Natural-Killer (NK), chez les patients cancéreux, ces cellules provoquent l'immunosuppression. Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha) ou cachexine est une cytokine produite essentiellement par des macrophages. Elle joue un rôle prépondérant dans le risque de développer un cancer.

Le schéma ci-dessous explique le rôle du TNF- α lors du processus tumoral. Au tout début du processus, les macrophages pro-inflammatoires M1 libèrent TNF- α . Ceci provoque l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des espèces réactives du nitrogène (RNS). Plusieurs altérations de l'ADN se créent et elles seront réparées dans des cellules pancréatiques normales. Cependant, lorsqu'une tumeur se forme, l'ADN n'est pas réparé et le TNF- α sera relargué par la tumeur de manière autocrine et par les macrophages M1. Le TNF- α a une action systémique dans le but de promouvoir la croissance tumorale, la cachexie (affaiblissement) et l'insulino-résistance ainsi qu'une action locale pour développer la prolifération tumorale et la desmoplasie (croissance des tissus fibreux).

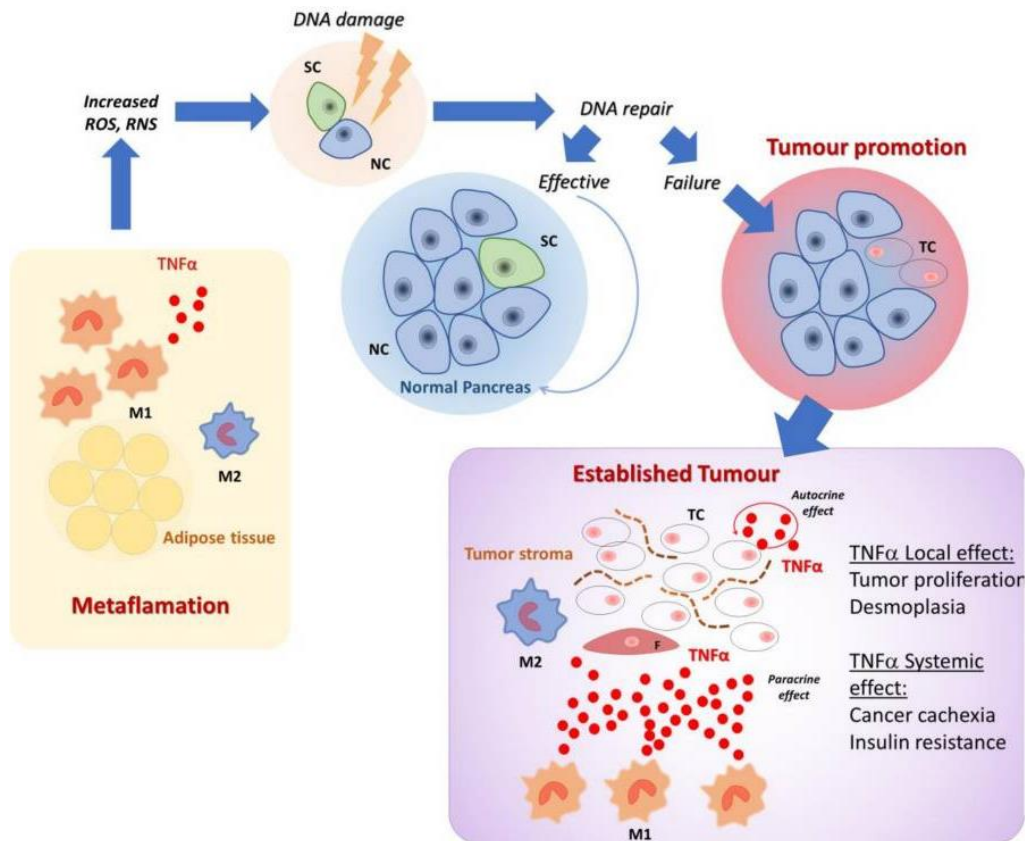


FIGURE 5 : PROCESSUS D'INFLAMMATION INDUIT PAR LE TNF- α DANS L'ADENOCARCINOME CANALAIRE PANCREATIQUE (9)

❖ Dérégulation des métabolismes énergétiques

Les cellules cancéreuses puisent les éléments nécessaires à leur croissance dans l'énergie produite par le métabolisme cellulaire. En condition aérobie, les cellules normales transforment le glucose en pyruvate *via* la glycolyse et produisent l'acétyl-CoA qui est une source d'ATP. En condition anaérobie, le pyruvate issu de la glycolyse se transforme cette fois-ci en lactate et produit beaucoup moins d'ATP. En 1942, Otto WARBURG a défini une caractéristique très importante chez la cellule cancéreuse. En effet, cette caractéristique décrit la capacité des cellules cancéreuses à limiter leur consommation en oxygène, quelle que soit l'absence ou la présence d'oxygène. Il en découle que la production d'ATP est très affaiblie. Néanmoins, cet *effet Warburg* permet à la tumeur de survivre même en cas d'hypoxie, de produire de l'acide lactique en quantité conséquente, d'utiliser les intermédiaires de la glycolyse pour synthétiser les nucléotides, les lipides ou les protéines nécessaires à la prolifération rapide et enfin, la production d'un cofacteur réduit, le NADPH, H⁺. La synthèse des intermédiaires de la glycolyse et leur accumulation sont médiées par la pyruvate kinase PKM2. Cette

enzyme est un isoforme de la pyruvate kinase, dernière enzyme de la glycolyse qui permet la formation de pyruvate et qui est très présente dans les tumeurs.

❖ Echappement au système immunitaire

Pour pouvoir être reconnues par le système immunitaire, les cellules cancéreuses présentent à la surface de leur membrane des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH1). Ces molécules sont perçues dans un premier temps par le lymphocyte T CD8 (LT CD8) et ce dernier se lie à celles-ci par l'intermédiaire de son récepteur T-Cell Receptor (TCR). Cependant, alors que pour les cellules saines, les protéines antigéniques du CMH1 font partie du soi, pour les cellules tumorales, ces protéines sont altérées génétiquement et épigénétiquement. Ce sont des antigènes tumoraux. Cette reconnaissance déclenche la destruction des cellules cancéreuses.

Si nous détaillons plus profondément cette reconnaissance de la cellule cancéreuse par le lymphocyte TCD8, nous voyons que ces antigènes tumoraux sont repérés en premier lieu par les cellules dendritiques. Ces cellules sont appelées « cellules présentatrices d'antigènes » ou CPA car elles sont capables de porter des antigènes exogènes et, en l'occurrence, les antigènes tumoraux jusqu'au ganglion lymphatique pour les présenter aux lymphocytes TCD8. Une fois activés, les LT CD8 migrent au sein de la tumeur par le phénomène de « homing » et induisent l'apoptose des cellules cancéreuses. Le mécanisme appliqué pour induire l'apoptose s'intitule « baiser de la mort » car il ne suffit que du contact entre la cellule tumorale et le lymphocyte T pour déclencher la mort cellulaire. En effet, un système de perforines forme des canaux au niveau de la membrane plasmique de la cellule tumorale, des protéases peuvent alors pénétrer pour la détruire. Les LT qui ont subi l'apoptose sont appelés les Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL).

Mais, il existe des points de contrôle immunitaire ou check-points qui complexifient la réponse immunitaire. D'une part, nous trouvons des co-récepteurs activateurs (CD28) qui doivent être activés lors de la reconnaissance de l'antigène par le TCR. D'autre part, nous avons des co-récepteurs inhibiteurs (CTLA-4 et PD-1) qui inhibent l'action ou l'activation des LT. Les LT qui présentent ces co-récepteurs inhibiteurs sont appelés des LT régulateurs (LT-reg). Ces co-récepteurs inhibiteurs font actuellement l'objet de nouvelles thérapies ciblées innovantes. D'autres mécanismes

sont par ailleurs mis en place pour renforcer l'échappement de la cellule tumorale au système immunitaire. Par exemple, elle est capable de réduire l'expression des CMH-1 à la surface des CPA, de perdre ses antigènes les plus immunogènes, de produire des médiateurs immunosuppresseurs pour bloquer la maturation des CPA et stimuler les LT-reg et enfin d'attirer des cellules à pouvoir immunosuppresseur (LT-reg, Myeloid Derived Supression Cells).(10)

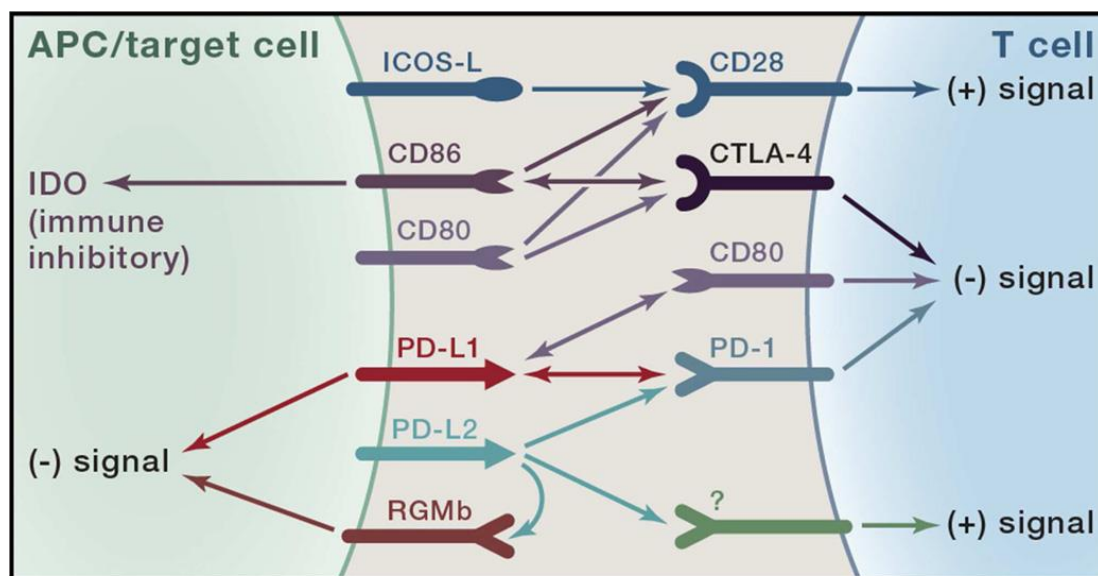


FIGURE 6 : BLOCAGE DES POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRES : UN DENOMINATEUR COMMUN DANS LA THERAPIE CONTRE LE CANCER (10)

2) Classification des cancers

A) Classification par type

Pour réaliser la classification du cancer, nous devrions plutôt parler « des cancers ». De fait, il existe une multitude de types de cancers en fonction du tissu atteint :

- Les carcinomes : tumeurs malignes apparaissant au niveau des cellules épithéliales et qui causent 90 % des cancers
 - o Les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes qui apparaissent sur les épithéliums pluristratifiés comme la peau, l'œsophage, les voies aérodigestives supérieures, les poumons, l'utérus

- Les adénocarcinomes qui se développent au niveau d'une glande : sein, prostate, colon, estomac, thyroïde
- Les carcinomes excréto-urinaires au niveau des uretères, de la vessie, de l'urètre
- Les sarcomes : tumeurs malignes apparaissant dans un tissu mésenchymateux, dit « de support » comme les os (ostéosarcome), le tissu adipeux (liposarcome) ou les muscles (rhabdomyosarcome)...
- Les mélanomes : tumeurs malignes se développant au niveau des mélanocytes
- Les tumeurs neuroblastiques : tumeurs du système nerveux central comme les gliomes, les schwannomes, les méningiomes...
- Les tumeurs de structure embryonnaire : neuroblastomes, néphroblastomes, choriocarcinome...(11)

Les carcinomes et les sarcomes font partie des tumeurs solides. La deuxième catégorie regroupe les tumeurs du système hématopoïétique :

- Les leucémies : cancer qui prend naissance dans les cellules souches du sang au niveau de la moelle osseuse
- Les lymphomes : cancer du système lymphatique se développant aux dépens des lymphocytes
- Les myélomes : cancer se développant au niveau des plasmocytes

B) Classification Tumor Node Metastasis (TNM)

Il a été constaté que les taux de survie chez les patients atteints de cancer étaient plus élevés lorsque la maladie était localisée que lorsque la maladie était étendue. Partant de ce postulat, une classification des cancers par groupes en fonction de l'extension anatomique appelés « stades » ou « grades » a été créée. Déterminer l'extension de la maladie pour chaque site au moment du diagnostic est essentiel pour pouvoir définir le plan de traitement, donner des indications sur le pronostic, participer à la recherche sur le cancer chez l'Homme ou bien soutenir les activités de sensibilisation contre le cancer.

La classification TNM a pour but de s'appliquer à toutes les localisations, quel que soit le cancer. Dans ce système, la description de l'extension anatomique de la

maladie repose sur l'évaluation de trois éléments : l'extension de la tumeur primitive (T), l'absence ou la présence et l'extension des ganglions lymphatiques régionaux (N) ainsi que sur l'absence ou la présence de métastases à distance (M).

Deux classifications sont données pour chaque localisation. Nous avons d'abord une classification clinique préthérapeutique, désignée par le sigle TNM. Celle-ci s'appuie sur les résultats des examens réalisés avant le traitement (examen clinique, imagerie, biopsies...). Puis, nous avons la classification histopathologique post-opératoire désignée par le sigle pTNM. Elle va aussi aider au choix du traitement et donner des estimations sur le pronostic et les résultats grâce aux données recueillies avant le traitement mais également grâce aux observations issues de l'acte chirurgical et de l'examen histopathologique. S'il existe un doute sur la catégorie T, N ou M dans laquelle un patient est à classer, nous choisirons la catégorie la moins évoluée. Si le patient possède plusieurs tumeurs dans un même organe, le nombre de tumeurs devra être indiqué par un chiffre entre parenthèse.

Classification clinique TNM (12)

T-Tumeur primitive

TX Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome *in situ*

T1-T4 Degrés croissants de taille et/ou d'extension locale de la tumeur primitive

N-Adénopathies régionales

NX Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N0 Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

N1-N3 Degrés croissants d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

M-Métastase à distance

M0 Pas de signe de métastase à distance

M1 Présence de métastases à distance

Mx Imprécisable

Classification histopathologique pTNM

pT-Tumeur primitive

pTX Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

pT0 Pas de tumeur à l'examen histologique de la pièce opératoire

pTis Carcinome *in situ*

pT1-4 Degrés croissants de taille et/ou d'extension locale de la tumeur primitive constatée à l'examen histologique

pN-Adénopathies régionales

pNX Impossible d'apprécier l'étendue de l'envahissement

pN0 Pas d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux constaté à l'examen histologique

pN1-3 Degrés croissants de l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux constaté à l'examen histologique

3) Epidémiologie des cancers en France

Santé Publique France est une agence nationale de santé publique créée en mai 2016 qui a pour objectif d'améliorer et de protéger la santé des populations. De concert avec l'Institut National du cancer (INCa), le réseau des registres des cancers FRANCIM (France Cancer Incidence Mortalité) et le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), elle publie régulièrement des estimations d'incidence de cancers, de mortalité et de survie en France.

Entre 1990 et 2018, le taux d'incidence montre une stabilité avec une variation moyenne du taux d'incidence (TSM) de -0,1 % par an.(13) En effet, pour certains cancers tels que le cancer du pancréas et le cancer du rein, l'incidence augmente notamment à cause de la pratique croissante de facteurs de risques. Ces cancers sont liés à la consommation excessive d'alcool et de tabac, à la modification des comportements alimentaires et à la prévalence croissante de l'obésité et de l'hypertension artérielle.(13) En revanche, pour d'autres cancers comme celui de la

prostate, l'incidence diminue avec une baisse moyenne de 3,5 % par an entre 2010 et 2015. Retenons que le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme (50 430 nouveaux cas en France métropolitaine). Chez la femme, le cancer du sein prédomine en termes d'incidence (58 459 nouveaux cas en France métropolitaine). Il est à noter que sur la période 1990-2018, l'évolution de l'incidence et la mortalité du cancer du poumon semble inquiétante. Alors que l'incidence du cancer du poumon tend à se stabiliser chez l'homme (-0,3% par an), elle ne fait qu'augmenter chez la femme (+5,3% par an). Une des principales causes serait l'augmentation du tabagisme chez les femmes.

Par ailleurs, le cancer représente une des principales causes de décès en France, il s'agit de la première cause de décès chez les hommes en France. En 2015, 31 % des décès chez les hommes étaient dus aux cancers. Toujours en 2015, les cancers étaient responsables de 24,5 % des décès pour les femmes, juste derrière les maladies circulatoires qui représentaient 26 %.(14) Actuellement, le cancer du poumon demeure le cancer le plus meurtrier chez l'homme avec 22 761 décès, devant le cancer colorectal (9209 décès). Le cancer du sein est au premier rang des cancers féminins les plus mortels (12 146 décès) devant le cancer du poumon (10 356 décès) même si nous pouvons constater une diminution du taux de mortalité de 1,5 % par an en moyenne de 2005 à 2012. Cette régression des décès par cancer du sein doit son évolution aux avancées thérapeutiques majeures et aux diagnostics beaucoup plus précoces (amélioration du dépistage, amélioration des techniques d'imagerie).(15)

III°) La chimiothérapie anti-cancéreuse

1) Principe de la chimiothérapie : définition

C'est au début du XX^{ème} siècle que le principe de chimiothérapie anti-cancéreuse voit le jour. Paul ERLICH, un chimiste allemand est un des premiers à réaliser de nombreux travaux sur l'efficacité d'une multitude de composés chimiques pour traiter certaines maladies. En 1908, des composés arsenicaux sont développés pour soigner la syphilis mais Paul ERLICH envisage d'utiliser plusieurs molécules pour traiter le cancer.

Plus tard, la Seconde Guerre Mondiale marque un tournant dans l'évolution de la chimiothérapie. Des recherches sont entreprises sur le gaz moutarde utilisé par les

navires lors de la Première Guerre. Il est découvert que plusieurs soldats exposés à ce gaz présentaient des symptômes de myélosuppression. Il sera démontré que les moutardes azotées agissent comme alkylants sur l'ADN.

Dès la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, Sydney FARBER et son équipe mettent au point des antagonistes de l'acide folique, appelés antifolates.

Face au développement important de ces molécules, des investissements internationaux voient le jour, l'industrie pharmaceutique s'intègre petit à petit dans le projet. La France met quelques années à s'impliquer mais la recherche progressera notamment grâce au professeur Jean BERNARD de l'hôpital Saint-Louis et à la création des Centres de Lutte contre le Cancer (CLCC).

Par la suite, les antimétabolites, les inhibiteurs de topoisomérases et les dérivés organoplatines verront le jour. Les recherches se poursuivent dans les décennies suivantes et elles font correspondre l'efficacité d'une molécule à une phase particulière du cycle cellulaire. L'utilisation de plusieurs agents chimiques lors d'une même thérapie devient une nécessité, c'est le début de la chimiothérapie combinatoire.

De fait, les molécules de chimiothérapie interfèrent avec le fonctionnement cellulaire par différentes actions. Certaines aboutissent à l'arrêt de la prolifération cellulaire par blocage du cycle cellulaire et sont appelés des cytostatiques alors que d'autres induisent des altérations métaboliques et morphologiques dans le but d'entraîner la mort cellulaire, ce sont des cytotoxiques.(8)

2) Différents types de traitements systémiques

Les traitements systémiques ont pour but d'augmenter la survie du patient et/ou de soulager les symptômes de la maladie. Dans cette grande classe de la chimiothérapie, nous distinguons trois principales familles de molécules : la chimiothérapie cytotoxique, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées.

Très souvent, pour assurer une prise en charge optimale du patient, le traitement médicamenteux est associé à la chirurgie d'exérèse ou à la radiothérapie externe ou interne.

A) Chimiothérapie néo-adjuvante

La chimiothérapie néo-adjuvante ou chimiothérapie inductive est un protocole dans lequel la chimiothérapie est prise par le patient avant le traitement locorégional

de la tumeur. Elle a pour but de détruire les micrométastases dans les tumeurs à développement rapide et de diminuer la taille de la tumeur primitive afin de faciliter l'opération ou la radiothérapie et donc de réduire les risques de récurrence à plus long terme. Cette technique permet aussi de préserver l'organe touché par la tumeur.(16)

B) Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante est rapidement adoptée dans le but d'améliorer les résultats de traitement dans les cas de tumeurs solides. Elle consiste, comme pour la chimiothérapie néo-adjuvante à associer la chimiothérapie avec la chirurgie ou la radiothérapie. Cependant, dans ce cas, la chirurgie ou la radiothérapie est réalisée avant la mise en place de la chimiothérapie. Grâce à cette méthode, on vise une meilleure efficacité de traitement, une augmentation du taux de survie mais aussi une diminution de la toxicité. Cette méthode est utilisée à des fins curatives, principalement dans le cas du cancer du sein.(8)

C) Chimioradiothérapie

La chimioradiothérapie est une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie. Les deux techniques sont administrées durant la même période de traitement et cela permet un effet synergique. La chimioradiothérapie peut se faire avant une opération pour améliorer le contrôle locorégional de la tumeur et la survie globale. Elle peut également être réalisée seule, sans opération, et dans ce cas, elle permet de traiter les lésions non résecables ou non opérables surtout lors de la prise en charge des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage localement évolués. En chimioradiothérapie, on utilise des traitements radio-sensibilisants comme le cisplatine ou le 5-fluorouracile.(17)

D) Chimiothérapie curative

La chimiothérapie curative ou chimiothérapie massive est utilisée lorsque le cancer n'est pas très avancé et pour des cancers théoriquement bons répondeurs de ce type de traitement. Le but est de faire disparaître la tumeur en tuant toutes les cellules souches cancéreuses ou d'éviter toute récurrence. On estime que le patient est guéri de son cancer après 3 à 5 ans de rémission.(18) Cette chimiothérapie est souvent pratiquée dans le cas d'hémopathies malignes. Pour traiter ce type de pathologie des

cellules sanguines, plusieurs phases de chimiothérapie se suivent au cours d'un protocole intensif, pour, *in fine*, permettre au patient d'être greffé de cellules souches hématopoïétiques (CSH) par autogreffe ou allogreffe. Le patient reçoit tout d'abord un traitement d'induction à haute dose qui consiste à réduire le nombre de lymphocytes de son système immunitaire. Soit le médecin injecte des agents chimiothérapeutiques ou des corticostéroïdes, ou les deux. Ensuite, si le patient est en rémission complète, c'est-à-dire si les signes de la maladie ont disparu, et s'il a été décidé de réaliser une autogreffe, le médecin lui administre un traitement pour stimuler la production des cellules souches de la moelle osseuse et leur migration dans le sang. Ces cellules souches sont prélevées quelques jours plus tard, traitées et réinjectées au patient. Ensuite, il peut recevoir les cures de consolidation. Notons que dans certains cas, le traitement de consolidation est débuté avant la greffe et dans d'autres, il ne débute qu'après. Il permet d'améliorer les résultats de la greffe de CSH. Les effets de la greffe sont visibles au bout de deux à trois semaines. Pour finir, le patient a une chimiothérapie d'entretien à faible dose pour aider à maintenir la rémission du cancer.(19)

E) Chimiothérapie palliative

Lorsque le cancer ne peut pas être éradiqué par les chimiothérapies, le protocole de soins s'inscrit dans un but uniquement palliatif. L'intérêt de maintenir une chimiothérapie palliative est d'augmenter les chances de durée de survie, d'obtenir une amélioration fonctionnelle (meilleure alimentation, diminution de la compression tumorale...) et de confort du patient avec la prise en charge des douleurs physiques et psychologiques.(20) Cette décision est définie par la Loi LEONETTI de 2005 et est décidée d'un commun accord entre l'ensemble des professionnels de santé, le patient et sa personne de confiance si possible.

F) Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des traitements qui ciblent une anomalie moléculaire impliquée dans le processus de progression tumorale. Cette famille de chimiothérapie comprend trois groupes que sont les inhibiteurs de tyrosine kinase, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs du protéasome.

1. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase portent le suffixe –inib et ciblent la partie intracytoplasmique des récepteurs membranaires. Ils interviennent dans la communication, la division et la croissance des cellules. Ces inhibiteurs sont essentiellement des traitements oraux.(21) Le premier inhibiteur de tyrosine kinase à avoir vu le jour est l’imatinib. Celui-ci est inhibiteur de l’enzyme BCR-ABL qui est mutée dans la leucémie myéloïde chronique.

2. Les anticorps monoclonaux

L’immunothérapie fait appel aux défenses naturelles de l’organisme ou aux éléments de contrôle de la prolifération cellulaire pour amplifier la réponse immunitaire contre la tumeur. Ces traitements permettent de renforcer l’arsenal thérapeutique et de mieux personnaliser les traitements selon les particularités individuelles. La principale classe de cette famille est représentée par les anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux portent un suffixe –mab et ont pour action de bloquer la fonction de récepteurs. Contrairement aux inhibiteurs de tyrosine kinase, les anticorps monoclonaux se fixent sur les récepteurs extracellulaires de la cellule cancéreuse. Aussi, ils sont souvent associés à la chimiothérapie conventionnelle afin de limiter l’apparition de résistances.(8) Certains anticorps monoclonaux bloquent les voies de régulation négative de la réponse immunitaire parfois utilisées par la cellule tumorale, ce sont dans ce cas des inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immunitaire (*immune checkpoints inhibitors*).

3. Les inhibiteurs du protéasome

Les cellules normales utilisent le protéasome qui est un système de recyclage des protéines. L’action des inhibiteurs du protéasome engendre l’accumulation de protéines à l’intérieur de la cellule et la conduit à sa destruction par apoptose. Les cellules cancéreuses sont particulièrement sensibles aux effets proapoptotiques de l’inhibition du protéasome. Le Bortézomib (Velcade®) est l’inhibiteur du protéasome le plus connu.

G) Hormonothérapie

Les cellules cancéreuses peuvent exprimer à la surface de leur membrane des récepteurs hormonaux. Ces récepteurs permettent la croissance cellulaire de la cellule. On parle dans ce cas de cancers hormono-dépendants ou hormono-sensibles. Pour que l'hormonothérapie fonctionne, les cellules tumorales doivent présenter au moins 10% de récepteurs hormonaux à la surface de leur membrane. Cette thérapie est utilisée spécifiquement dans le cancer du sein, de la prostate et de l'endomètre. Pour supprimer ce signal de croissance, il est possible de bloquer soit la production d'hormones, soit leur fixation sur le récepteur. L'hormonothérapie agit sur le long terme en créant un environnement cellulaire défavorable à la tumeur, c'est pour cela que le traitement doit se poursuivre en continu pendant plusieurs années.(22)

3) Conséquences générales de la chimiothérapie

Il est indéniable que la chimiothérapie a des conséquences sur l'organisme humain puisque son action cytotoxique est globale.

A) Différents mécanismes d'action de la chimiothérapie

La chimiothérapie englobe une grande variété de molécules aux mécanismes d'action très différents. En effet, alors que certaines molécules ciblent l'ADN, d'autres vont viser les topoisomérases, les bases de l'ADN ou encore le fuseau mitotique. Pour les thérapies ciblées, il existe également une multitude de cibles telles que l'EGFR, le VEGFR, le récepteur HER2 et bien d'autres encore. Le développement de toutes ces thérapies spécifiques permet de mieux traiter les patients en rendant les protocoles plus personnalisés, plus adaptés et plus précis.

Puisqu'au sein d'une tumeur les cellules sont très hétérogènes, il est nécessaire de réunir plusieurs chimiothérapies pour avoir une action sur chaque cellule. Les polychimiothérapies (PCT) ou chimiothérapie combinatoire se sont donc de plus en plus développées pour lutter contre cette hétérogénéité. Elles permettent d'associer des anti-cancéreux qui n'agissent pas au même endroit de la tumeur ou de l'environnement tumoral et de combiner des traitements actifs sur différentes phases du cycle cellulaire (phases G1, S, G2, M). Cela permet une plus grande efficacité grâce

à une synergie d'effets, surtout au niveau des phases déterminantes du cycle cellulaire, les phases S et M.

B) Toxicité cellulaire/Revêtements sensibles à la chimiothérapie

Les traitements anti-cancéreux cytotoxiques sont ceux qui ont l'index thérapeutique le plus étroit et qui ont pour conséquence directe des effets indésirables liés à l'altération des cellules non cancéreuses. En effet, ces traitements ne sont pas sélectifs des cellules tumorales et ont une haute toxicité vis-à-vis des cellules saines. Ils détruisent toutes les cellules à renouvellement rapide. Ces cellules sont très variées et situées à de nombreux endroits de l'organisme. Nous pouvons citer les phanères, les cellules de la sphère ORL, les cellules hépatiques, les cellules intestinales, les cellules sanguines. Ces cellules ont une prolifération rapide car la phase G1 du cycle cellulaire est considérablement réduite. Ce type de toxicité cellulaire est souvent dose-limitante et elle est à l'origine de complications sévères.

Pour pallier cette toxicité sur les cellules saines, les traitements anti-cancéreux sont administrés de manière périodique sous forme de cures (cycles). Il existe des cures hebdomadaires, tous les quatorze jours, toutes les trois semaines, mensuelles, etc. Chaque cure est suivie d'une période de repos. Ainsi, la reprise de la chimiothérapie se fait lorsque les cellules normales ont eu le temps de se reconstituer mais avant que les cellules cancéreuses aient pu se multiplier.

La toxicité des chimiothérapies varie également à cause de l'existence de polymorphismes génétiques. Dans le cas d'une variabilité constitutive, les voies métaboliques des médicaments sont altérées. Trois principales enzymes sont connues pour avoir cet effet. La dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD), l'UDP-glycosyl-transférase (UGT1A1) et la thiopurine méthyl-transférase (TPMT).(20) Durant l'année 2019, le dépistage de la DPD est devenu obligatoire en France avant d'initier un traitement par fluoropyrimidines (5-Fluorouracile ou 5-FU et capécitabine). La DPD permet le catabolisme des fluoropyrimidines. Elle transforme notamment le 5-FU en dihydro-5FU inactif. Si cette enzyme est déficiente, le médicament ne peut pas être métabolisé et entraîne des toxicités hématologiques et digestives sévères. La recherche du polymorphisme de la DPD se fait essentiellement par le dosage plasmatique de l'uracilémie. Chez les patients qui ont un déficit partiel en DPD (uracilémie entre 16ng/ml et 150 ng/ml), la posologie initiale de 5-FU est diminuée.

En revanche, chez les patients qui présentent un déficit complet en DPD (uracilémie > ou = 150 ng/ml), le traitement par fluoropyrimidines ne peut pas être initié et un traitement alternatif est proposé.(23)

C) Effets secondaires de la chimiothérapie

Les traitements anti-cancéreux sont responsables de multiples effets secondaires généraux et locaux sur l'organisme humain. Ces effets secondaires sont très variables d'un patient à l'autre puisqu'ils dépendent du type de chimiothérapie, des doses et de leur mode d'administration, de la durée du traitement, de l'existence de chimiothérapie combinatoire, etc. Ils surviennent juste après la chimiothérapie comme les nausées et vomissements (effets secondaires précoces) ou bien quelques semaines, mois voire années plus tard (effets secondaires tardifs) comme l'incontinence urinaire ou les troubles de la fertilité. Aussi, certains effets disparaissent spontanément tandis que d'autres nécessitent un traitement ou un accompagnement adapté. L'ensemble des chimiothérapies comporte de nombreuses toxicités communes : allergies, toxicité digestive, toxicité hématologique, toxicité rénale, stérilité, toxicité neurologique, alopécie. Pour déterminer l'impact d'un effet indésirable, il est possible de se référer à une classification des effets indésirables par grade.

Grade	Description de l'effet indésirable (EI)
Grade 1	Léger ; Asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique ; ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès lié à l'EI

TABEAU 1 : CLASSIFICATION DE LA SEVERITE DES EFFETS INDESIRABLES SELON LA CTCAE (24)

La sphère bucco-dentaire est le lieu idéal pour témoigner des toxicités des chimiothérapies. Deux types de toxicités se distinguent : la toxicité au niveau de la muqueuse buccale et la toxicité au niveau du tissu hématopoïétique. Par exemple, les chimiothérapies induisent fréquemment de par leur mécanisme d'action des complications au niveau de la muqueuse buccale telles qu'une atrophie ou une érosion des tissus. D'autre part, elles conduisent à une toxicité des tissus hématopoïétiques qui se traduit chez le patient par une aplasie médullaire puisque les cellules sanguines ne sont plus produites ou très peu. Ceci entraîne une pancytopenie ou uniquement une atteinte plus ou moins sévère d'une lignée sanguine en particulier. La leucopénie (atteinte des leucocytes) entraîne des ulcérations et des infections. La thrombopénie (atteinte des thrombocytes) implique potentiellement des hémorragies. L'anémie (atteinte des érythrocytes) peut faire apparaître une atrophie des muqueuses. C'est pourquoi la sphère ORL est considérablement touchée par les traitements anti-cancéreux. En effet, 85% des patients sous chimiothérapie présenteraient des effets indésirables bucco-dentaires.(25) Ces complications peuvent être dues directement au traitement administré ou aux effets indésirables de celui-ci. Elles apparaissent entre 10 et 15 jours après le début du traitement ou plus tardivement (exemple de l'ostéonécrose).

IV°) Les conséquences des traitements anti-cancéreux sur la sphère bucco-dentaire

Les conséquences des traitements sur la sphère bucco-dentaire peuvent impacter le déroulement des cures de chimiothérapies mais surtout la capacité du patient à supporter le traitement. Il est donc important de limiter ces effets indésirables et de suivre le patient tout au long du traitement et même après celui-ci. Le maintien en santé de la sphère bucco-dentaire est capital pour le bien-être du patient et pour réunir toutes les chances de guérir. Les effets indésirables de la chimiothérapie ou du cancer vont impacter de multiples domaines du quotidien du patient et agir au niveau physique et psychologique. Seront touchés l'alimentation, la communication, la parole, l'esthétisme mais aussi le moral. Les effets secondaires énumérés ci-après ne sont pas décrits dans un ordre particulier. En effet, nous ne pouvons pas déterminer un ordre croissant de gravité des effets secondaires ou un ordre croissant de fréquence car certains effets indésirables s'enchaînent ou s'associent. De même, certains patients ne

rencontreront jamais certains effets indésirables bucco-dentaires. Ainsi, nous discutons des effets indésirables les plus souvent rencontrés au niveau de la sphère bucco-dentaire lors d'un traitement par chimiothérapie.

1) Les mucites

A) Description

Cliniquement, une mucite est une inflammation de la muqueuse du tractus gastro-intestinal. Elle se manifeste par un érythème, un énanthème (tâches rouges sur la muqueuse buccale), une tuméfaction, une sensation de brûlure et parfois même une ulcération voire une nécrose pouvant être très douloureuse. La muqueuse apparaît fine, fragile, luisante. Les plaies atteignant le stade de l'ulcération sont qualifiées d'aphtes. Ces effets indésirables apparaissent 7 à 14 jours après la chimiothérapie lorsque les polynucléaires neutrophiles décroissent et atteignent un taux compris entre 1000 et 2000/mm³. Ils cessent 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement et après l'augmentation naturelle ou provoquée des polynucléaires neutrophiles.

L'apparition d'ulcérations à la suite des chimiothérapies varie en fonction du protocole utilisé et de son association ou non à la radiothérapie. Ce symptôme est très courant chez les patients traités par chimiothérapie ou thérapie ciblée car la muqueuse intestinale, en particulier la muqueuse buccale, est très sensible du fait du renouvellement rapide des cellules qui la composent.(26) Les principaux cytotoxiques impliqués sont les anthracyclines (en particulier la doxorubicine), le 5-FU, la bléomycine et le méthotrexate.(22) D'autre part, les mucites sont très fréquemment rencontrées lors de traitements par thérapies ciblées et surtout par les inhibiteurs de mTOR (40% des patients traités par inhibiteurs de mTOR présentent des stomatites). Cela pourrait s'expliquer par l'effet direct de l'inhibition des voies impliquées dans la croissance cellulaire et la réparation tissulaire.(27)

B) Différents stades de gravité

Il existe plusieurs classifications de la gravité des mucites qui sont réalisées par le National Cancer Institute (NCI) associé au système Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) et par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Stade de gravité	NCI-CTC		OMS
	Signes cliniques	Signes fonctionnels	
Grade 0	Pas de mucite		
Grade I	Douleurs modérées, énanthème	Symptômes minimes, alimentation normale	Erythème, sensation désagréable (douleur)
Grade II	Ulcérations non confluentes, isolées	Symptomatique mais possibilité de s'alimenter avec une diététique adaptée	Erythème, ulcères, douleur, alimentation solide possible
Grade III	Ulcérations confluentes, énanthème diffus, hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte	Ulcères, douleur, alimentation uniquement liquide
Grade IV	Douleur sévère, ulcération confluente, nécrose, hémorragie spontanée	Symptomatique avec menace du pronostic vital	Ulcères, douleurs, alimentation <i>per os</i> impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire
Grade V	Décès		

TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DE LA SEVERITE DE LA MUCITE ORALE PAR LE NCI-CTC ET L'OMS (27)



FIGURE 7 : GRADES DE SEVERITE DE LA MUCITE BUCCALE (28)

Par ailleurs, des outils ont été créés pour pouvoir déterminer simplement l'état de santé orale d'un patient. L'un d'eux est l'Oral Assessment Guide (OAG) situé ci-après. Il a été développé par l'Université du Nebraska à Buffalo aux Etats-Unis. La grille comprend des graduations de 1 à 3. Si le patient obtient un score de 8/24, son état de santé oral est normal alors que s'il obtient 24/24, la bouche est très atteinte.

Grille OAG (Oral Assessment Guide*)

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	Pondération			Score
			1	2	3	
La voix	L'audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler	
La déglutition	L'observation	Demander au malade d'avaler	Normale	Douleur lors de la déglutition	Absence de déglutition	
Les lèvres	Le regard et la palpation	Observer	Lisses, rosées et humides	Sèches et fissurées	Ulcérations ou saignements	
La langue	Le regard et la palpation	Observer et toucher les tissus	Rose et humide, présence des papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, boursouflée	
La salive et la langue	L'observation et la langue	Replier l'extrémité de la langue vers le bas ce qui déclenche une production de salive	Transparente	Visqueuse, épaisse, de mauvaise qualité	Absente	
Les muqueuses	Le regard	Observer l'apparence des tissus	Roses et humides	Inflammatoires, avec l'inclusion de plaques blanches pas d'ulcération	Ulcérations et/ou saignements	
Les gencives	Le regard et la langue	Appuyer sur les gencives avec l'extrémité de la langue	Roses, fermes et bien dessinées	Inflammatoires, oedémateuses	Saignements spontanés ou lors de pressions	
Les dents	Le regard	Observer l'apparence des dents et l'ensemble de la dentition	Propres et sans débris	Plaques et débris bien localisés (entre les dents)	Plaques et débris généralisés sur toutes les gencives et les dents abîmées	
TOTAL						.../24

FIGURE 8 : GRILLE ORAL ASSESSMENT GUIDE (29)

C) Prévention

Les ulcérations ont un impact très important sur la qualité de vie des patients et sur le déroulement du traitement anti-cancéreux. Effectivement, la douleur peut engendrer de la dysphagie, de la dénutrition et de la déshydratation. Les mucites nécessitent souvent une adaptation de la dose du traitement ou même l'arrêt de celui-ci. C'est pourquoi, pour donner de plus grandes chances au patient, elles doivent être limitées au maximum.

❖ Hygiène bucco-dentaire

Plusieurs professionnels de santé doivent intervenir et guider le patient au mieux dans son quotidien pour éviter ou diminuer le plus possible l'apparition d'aphtes et de mucites. Avant le début de la chimiothérapie, le chirurgien-dentiste procède à une remise en état de la denture du patient pour prévenir au maximum ces effets indésirables. Il veille notamment à faire un détartrage précis, à extraire les dents à haut risque infectieux et à réajuster des prothèses. Dans un objectif commun d'obtenir la meilleure hygiène bucco-dentaire possible au moment de commencer la chimiothérapie, tous les professionnels de santé peuvent se joindre pour donner des conseils d'hygiène bucco-dentaire. Par exemple, un brossage des dents bien réalisé après chaque repas est capital. Il est également important que le patient possède un matériel d'hygiène adapté. En effet, une brosse à dents souple voire chirurgicale (7/100^{ème}) est préférée. Concernant le dentifrice, les compositions contenant du menthol sont à éviter et les dentifrices peu abrasifs, sans additifs sont à privilégier. L'utilisation d'un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1,4 % sans autre produit, après le brossage des dents et jusqu'à 6 à 8 fois par jour est recommandée. Son utilisation en gargarisme pendant 30 à 60 secondes puis en le recrachant est aussi possible. Le bicarbonate de sodium permet d'alcaliniser le pH buccal et donc de diminuer la prolifération bactérienne. Aussi, le patient ne peut pas manger ou boire dans les 30 minutes qui suivent le soin au bicarbonate de sodium. Il est donc à utiliser de préférence à distance des repas. Les bains de bouche à base d'alcool et à la chlorhexidine sont déconseillés.(27) Par ailleurs, le fil dentaire et les cure-dents sont à éviter car ils risqueraient d'amplifier les saignements et les lésions. Si le patient a un appareil dentaire, il doit veiller au bon entretien de celui-ci. Pour ce faire, le rinçage de l'appareil après chaque repas et le trempage chaque soir dans une solution

antiseptique contenant un comprimé effervescent à base de peroxyde alcalin sont recommandés.(30,31)

❖ Traitements pharmacologiques

La palifermine ou keratin growth factor (Kepivance®) est validée dans la prévention des mucites chez les patients atteints de maladies hématologiques.(32) Cette molécule est un facteur de croissance des kératinocytes. Elle se lie sur les récepteurs des cellules épithéliales cibles et stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales. Elle possède également une autre action en régulant positivement les mécanismes cytoprotecteurs des muqueuses.(30)

❖ Cryothérapie

La cryothérapie est recommandée dans la prévention des mucites induites par les bolus de 5-FU et de melphalan à haute dose.(27,33) Cette technique consiste à sucer des glaçons en commençant cinq minutes avant le début de la chimiothérapie et ce pendant 30 minutes. Le mécanisme de la cryothérapie consiste à réduire le métabolisme des cellules épithéliales et basales de la muqueuse buccale. Ainsi, elles sont moins susceptibles d'être altérées par la chimiothérapie.(34) En plus, la vasoconstriction induite par le froid diminue la circulation de la chimiothérapie jusqu'à la muqueuse buccale. De ce fait, l'exposition de la muqueuse à la chimiothérapie s'en trouve réduite.

❖ Hydratation conséquente

Maintenir une hydratation suffisante semble essentielle pour lutter contre les ulcérations de la muqueuse buccale. Il est préconisé de boire au moins deux litres d'eau par jour, sous quelque forme que ce soit (eaux minérales, tisanes, soupes, jus de fruits...). En externe, l'hydratation des lèvres avec de la vaseline ou du beurre de cacao est recommandée. Aussi, la stimulation de la production de la salive est importante pour aider à maintenir une muqueuse hydratée. On peut utiliser divers moyens tels que des glaçons, des gommes à mâcher, des bâtonnets glycélinés, des salives artificielles.

❖ Alimentation adaptée

Puisque la muqueuse buccale atteinte de mucites est altérée et très sensible, la moindre agression est douloureuse. Ainsi, certains aliments sont à exclure ou à éviter dans le régime alimentaire d'un patient souffrant de cette lésion. Le tableau ci-dessous répertorie les aliments ou habitudes à éviter et les aliments ou habitudes à privilégier dans la prévention des mucites.(22,35)

A éviter	A privilégier
<p>Aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aliments acides : tomates, agrumes, vinaigre, moutarde, citron -Aliments secs : biscottes, pain sec, fruits à coques -Aliments épicés : poivre, curry -Autres : café, alcool <p>Habitudes de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fumer 	<p>Aliments :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Plats cuisinés -Fruits et légumes cuits -Bonbons à sucer -Sorbets <p>Habitudes de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mixer les repas pour avoir des textures lisses, faciles à mâcher -Adoucir la texture : ajout de mayonnaise, crème fraîche -Boire à la paille : limiter le contact avec les muqueuses

TABLEAU 3 : ALIMENTS ET COMPORTEMENTS A ADAPTER POUR LIMITER LA MUCITE ET SES SYMPTOMES

❖ Phytothérapie et homéopathie

Les médecines alternatives sont de plus en plus développées pour accompagner les patients traités dans la gestion des effets indésirables. Selon l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), 28 à 60 % des patients sous chimiothérapie ont recours à la phytothérapie. Par exemple, les plantes riches en tanins comme la Pimprenelle officinale (*Sanguisorba officinalis*) peuvent être conseillées en tisane à 3,0 % ou en bain de bouche.

Certaines huiles essentielles ont une action antalgique sur les muqueuses altérées. L'huile essentielle de laurier noble (*Laurus nobilis*) est à appliquer pure le plus

tôt possible sur l'aphte. Elle peut aussi être associée de manière diluée à l'huile essentielle de girofle (*Eugenia caryophyllus* ou *Syzygium aromaticus*). L'huile essentielle de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) et l'huile essentielle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) ont quant à elles des vertus antiseptiques. Elles s'appliquent directement sur la lésion buccale.

En homéopathie, plusieurs souches sont utilisées dans le traitement des aphtes selon la physiologie de la mucite.(36)

- *Borax* 7 CH (2 granules 3 fois par jour) : aphtes blanchâtres, aigus ou chroniques, bénins.
- *Nitricum acidum* 7 CH (2 granules 3 fois par jour) : sujet atteint d'aphtose fissurée et jaunâtre, douloureuse, souvent sanguinolente, aggravée par le froid et la nuit mais améliorée par le mouvement lent et passif.
- *Mercurius solubilis* 7 CH (2 granules 3 fois par jour) : sujet présentant une bouche pâteuse avec langue blanche et haleine fétide.
- *Mercurius corrosivus* 7 CH (2 granules 3 fois par jour) : sujet identique au précédent mais présentant en plus des ulcérations profondes.

❖ Thérapie laser basse énergie

Cette technique aussi appelée photobiomodulation est reconnue pour diminuer le développement des mucites orales. Elle consiste à appliquer une lumière de basse énergie sur les parois buccales pour augmenter la vitesse et la qualité de cicatrisation des tissus lésés. Dans les tissus lésés, les mitochondries produisent du monoxyde d'azote qui déplace l'oxygène de manière compétitive. Une augmentation du stress oxydatif et une inflammation s'installent.

Lors de la photobiomodulation, la lumière du laser est absorbée par la cytochrome C oxydase. Le rayon lumineux d'une longueur d'onde spécifique déplace le monoxyde d'azote pour laisser place à l'oxygène afin de réduire le stress oxydatif. Cela fait croître l'énergie cellulaire (ATP) et fait décroître la quantité de radicaux libres. De cela, en découlent une réduction de l'inflammation, de la douleur et une augmentation du métabolisme cellulaire et de la régénération cellulaire.(37,38)

D) Traitements

Lorsque que l'ensemble des axes de prévention est suivi mais qu'il apparaît insuffisant, il est nécessaire de passer à la phase de traitement des mucites. Les traitements symptomatiques sont modulés en fonction du grade de sévérité de la mucite. L'objectif majeur dans le traitement de ces mucites est de calmer la douleur que ressent le patient. C'est pourquoi, selon la sévérité de l'algie, les traitements consistent généralement en la prescription d'antalgiques de palier I, II voire III et d'anti-inflammatoires. Les protocoles de traitement sont détaillés ci-après.(26,33,40)

Grade 1 :

- Antalgiques paliers I et II
- Glaces
- Bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 %
- Anti-inflammatoire local à base d'acide salicylique (Pansoral®, Pyralvex®)

Grade 2 :

- Antalgiques palier II-III
- Tamponnement avec sucralfate (non recommandé pour les cancers des VADS)
- Bains de bouche : bicarbonate de sodium 1,4 % + méthylprednisolone + lidocaïne 1 % ou application de compresses de lidocaïne visqueuse 2 % ou crème buccale lidocaïne 1 % ou 2 % avant de manger

Grade 3 :

- Antalgiques palier III
- Bains de bouche : bicarbonate de sodium + méthylprednisolone + procaine (ou lidocaïne) 1 % ou application de compresses de lidocaïne visqueuse 2 % ou Acide acétylsalicylique 1000 mg ou crème buccale lidocaïne 1 % ou 2 %
- Traitement parentéral : anti-infectieux si surinfections, corticoïdes
- Possibilité d'alimentation parentérale

Grade 4 :

- Préconisations du grade 3
- Augmentation de la fréquence des soins locaux
- Pompe à morphine



FIGURE 9 : ILLUSTRATION DE SEANCES DE PHOTOBIO-MODULATION (39)

2) L'ostéonécrose de la mâchoire

A) Description

Trois conditions cumulatives déterminent la classification d'une ostéonécrose comme une ostéonécrose de la mâchoire induite par une thérapie. En effet, l'ostéonécrose doit faire suite à une prise ancienne ou actuelle d'un anti-résorbeur ou un antiangiogénique, présenter une exposition osseuse pendant plus de huit semaines et il ne doit pas y avoir de notion d'antécédents de maladie métastatique ou de radiothérapie de la tête ou du cou.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain qui cible le ligand du récepteur Rank (RankL). Cet anticorps imite l'ostéoprogérine, récepteur naturel du ligand et se lie au RankL avec une forte affinité empêchant ainsi l'activation du récepteur Rank à la surface des ostéoclastes. Le blocage de cette interaction Rank/RankL inhibe la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue, *in fine*, la résorption osseuse. De ce fait, le turnover osseux est interrompu. Ce non-renouvellement osseux implique que les microlésions des os ne seraient pas réparées et pourraient conduire à la nécrose du tissu osseux. Une autre théorie existe sur la cause de l'ostéonécrose. Nommée «inside-outside », elle stipule que l'association de la diminution du système immunitaire, l'infection et l'inflammation locales induiraient ensemble cette ostéonécrose. Une méta-analyse menée par LIMONES A *et al.* en 2020 a déterminé que l'incidence d'ostéonécrose de la mâchoire due au dénosumab (DRONJ ou Denosumab related osteonecrosis of the jaw) chez les patients traités par cette molécule était de 0,5 à 2,1 % (50 à 210 cas pour 10 000 patients) après un an, 1,1 %

à 3,0 % (110 à 300 cas pour 10 000 patients) après 2 ans et 1,3 % à 3,2 % (130 à 320 cas pour 10 000 patients) après 3 ans d'exposition. D'un point de vue thérapeutique, le dénosumab est utilisé dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risques élevés de fracture, en prévention de complications osseuses chez les patients adultes atteints de tumeurs solides avec métastases osseuses et dans le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables.

Le dénosumab n'est pas la seule molécule à provoquer une ostéonécrose de la mâchoire. Les bisphosphonates sont connus pour induire cet effet indésirable. Ils sont utilisés pour traiter l'hypercalcémie maligne associée à certains cancers ou associée à des métastases osseuses dans le cas du myélome multiple par exemple. Concernant leur mécanisme d'action, les bisphosphonates possèdent le même mécanisme d'action que le dénosumab en agissant sur le ligand du récepteur Rank mais ils sont également responsables d'un ralentissement du débit sanguin et d'une diminution de l'angiogenèse au niveau de la mâchoire. Ceci entraîne une diminution de la résistance aux infections, une moindre capacité à cicatriser. Par ailleurs, le mode d'administration des anti-résorbeurs osseux est important dans l'apparition de ces ostéonécroses chimio-induites. Il s'avère que ces effets apparaissent surtout après la prise intraveineuse de bisphosphonates. Aussi, la dose et le profil de patients soignés influent sur l'apparition d'ostéonécrose.(22,41–44)

Les auteurs rapportent d'autre part que ces ostéonécroses de la mâchoire chimio-induites étaient clairement liées à des facteurs de risques tels que les extractions dentaires (45 %), une mauvaise hygiène bucco-dentaire (entre 54 et 93 %), le port de prothèses amovibles ou une chimiothérapie simultanée (entre 60 et 75 %). Toutes ces causes mettent en évidence l'influence du microbiome oral dans le déclenchement de l'ostéonécrose. Le biofilm formé au niveau de l'os exposé promeut l'infection par augmentation de l'exposition aux lipopolysaccharides bactériens. Cela est renforcé par le fait que les cellules immunitaires sont altérées, en particulier les lymphocytes T.(44–46)

Cet effet indésirable est non négligeable et nécessite, de ce fait, un suivi des patients sur le long terme. Par exemple, les bisphosphonates ont une demi-vie très longue de plus de dix ans. C'est pourquoi, les patients doivent maintenir une hygiène bucco-dentaire et avoir un suivi bucco-dentaire très régulier même après la fin de la

chimiothérapie. L'ostéonécrose de la mâchoire chimio-induite est accentuée par la xérostomie chimio-induite puisqu'elle favorise la stagnation des agents pathogènes mais surtout par la radiothérapie qui entraîne une fibrose, une atrophie de la muqueuse buccale et une limitation de l'ouverture buccale.(43)



FIGURE 10 : OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE INDUITE PAR LES BISPHOSPHONATES (42)

B) Différents stades de gravité

Stade	Caractéristiques
Stade 0	Pas d'exposition osseuse mais signes cliniques non spécifiques
Stade 1	Ostéonécrose asymptomatique et sans infection
Stade 2	Ostéonécrose symptomatique avec signes d'infection
Stade 3	Ostéonécrose symptomatique avec signes d'infection avec extension voisine et/ou fracture, fistule...

TABLEAU 4 : CLASSIFICATION DE L'OSTEONECROSE CHIMIO-INDUITE PAR L'AAOMS 2009 (43)



FIGURE 11 : DIFFERENTS STADES D'ONM (43)

C) Prévention

❖ Bilan bucco-dentaire, soins et extractions

Plusieurs examens sont réalisés par le chirurgien-dentiste environ deux semaines avant la mise en place d'un traitement anti-cancéreux connu pour engendrer une ostéonécrose de la mâchoire. C'est d'ailleurs pour cela que le chirurgien-dentiste doit être en contact avec les praticiens hospitaliers puisqu'il doit connaître le traitement prévu pour le patient, ses effets secondaires et ses séquelles. Pour commencer, le chirurgien-dentiste effectue un examen clinique de l'état de la denture lors duquel il détermine l'indice carieux, la qualité des reconstitutions coronaires ou coronoradiculaires. Il réalise aussi un examen clinique de l'état parodontal en portant intérêt à la présence de plaque dentaire, de tartre, d'inflammation gingivale ou encore de mobilités pathologiques. Pendant cet examen, il veille d'autre part à l'absence de foyers infectieux. Puis, des examens d'imagerie sont effectués, notamment un examen panoramique ou orthopantomogramme (OPT). Cet examen permet de mettre en évidence la distribution des dents et la perte osseuse. Ensuite, le patient passe une imagerie 3D (CBCT ou cone-beam computerized tomography). Avec cette imagerie, le soignant cherche à préciser l'extension et l'aspect du périoste. Cet examen analyse en profondeur les tissus minéralisés afin de mettre en évidence des lésions osseuses ou des fractures. Une IRM et une scintigraphie sont aussi réalisées. L'IRM permet d'étudier les parties molles et la médullaire osseuse et la scintigraphie permet de repérer les foyers infectieux.

Une fois ces examens faits, le chirurgien-dentiste peut décider d'extraire les dents devenues trop fragiles. Aussi, ce dernier réalise des soins prophylactiques et conservateurs (détartrage, soins restaurateurs et endodontiques voire des prothèses fixées).(41,47)

❖ Hygiène bucco-dentaire

Comme l'ostéonécrose de la mâchoire est un phénomène osseux accentué par les infections, il est impératif que le patient maintienne une hygiène bucco-dentaire irréprochable en amont et pendant le traitement. Conjointement, le chirurgien-dentiste a pour rôle de limiter au maximum la présence de foyers infectieux. Ainsi, comme pour beaucoup d'autres effets secondaires oraux des traitements anti-cancéreux, les outils de nettoyage bucco-dentaire doivent être adaptés. Le patient doit privilégier une brosse à dents à poils souples, l'usage de brossettes inter-dentaires ou du fil dentaire et d'un dentifrice fluoré. L'utilisation d'un bain de bouche au bicarbonate de sodium est également recommandée.

D) Traitements curatifs

Une classification de la prise en charge thérapeutique de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été définie par l'AAOMS en 2009.(48)

Stade de l'ostéonécrose	Stratégies de traitement
A risque	Information du patient sur les risques de survenue d'une ONM Information sur la symptomatologie des ONM
Stade 0	Prise en charge systémique avec recours aux antibiotiques et aux antalgiques
Stade 1	Bains de bouche antiseptiques à base de chlorhexidine 0,12 % Réévaluation de la poursuite du traitement si bisphosphonates oraux
Stade 2	Réalisation de rinçages locaux avec des antiseptiques Réalisation d'un débridement osseux superficiel afin d'éviter l'irritation des structures molles adjacentes par l'os séquestré

	Prescription d'antibiotiques à large spectre Prescription d'antalgiques
Stade 3	En plus de la prescription d'antiseptiques, d'antibiotiques et d'antalgiques, il est préconisé de réaliser une résection osseuse suivie le plus souvent d'une reconstruction de la mâchoire.

TABLEAU 5 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'ONM DEFINIE PAR L'AAOMS EN 2009

❖ Antibiothérapie

Pour traiter l'ostéonécrose de la mâchoire, une antibiothérapie est recommandée.(43,49)

Pour un adulte :

- Amoxicilline 2 g/jour en deux prises + Métronidazole 1500 mg par jour en deux ou trois prises
- En cas d'allergie aux β -lactamines, la clindamycine sera prescrite à raison de 1200 mg/jour en deux prises jusqu'à l'amendement des signes infectieux locaux.

❖ Oxygénothérapie hyperbare

Il a été montré que l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) n'apporte pas d'amélioration significative des lésions lorsqu'elle est utilisée seule. C'est pour cela qu'elle est recommandée uniquement en adjonction des traitements conventionnels et en particulier lorsque l'ostéonécrose est extensive et infectieuse. Elle permettrait de promouvoir la cicatrisation des tissus gingivaux et de l'os sous-jacent. Concrètement, cette technique consiste à administrer de l'oxygène à un patient dans une chambre avec une pression supérieure à la pression atmosphérique. Le but étant de faire croître la pression partielle d'O₂ pour augmenter la quantité dissoute dans le sang et donc augmenter la quantité délivrée aux tissus. L'augmentation de pression partielle permet d'inverser l'hypoxie des tissus provoquée par les traitements anti-cancéreux. Pendant le processus, des espèces réactives de l'oxygène et du nitrogène sont produites. Cela traduit un renouvellement des cellules osseuses. L'oxygénothérapie hyperbare induit,

par ailleurs, une meilleure signalisation moléculaire et notamment l'accroissement des facteurs de croissance VEGF et angiopoïétine-2, ce qui a pour conséquences de stimuler la prolifération cellulaire, de créer une néo-vascularisation et de favoriser la cicatrisation des tissus mous. Un effet bactériostatique serait également identifié sur les *Actinomyces* et bactéricide par production de radicaux libres.(44,50)

❖ Technique Protéine Riche en Fibrine (platelet-rich fibrin)

Le concentré plaquettaire autologue (ou PRP) est principalement utilisé en adjonction de la chirurgie dans le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire. Il permet de libérer une très grande quantité de facteurs de croissance tels que le PDGF ou le VEGF afin de majorer les chances de réparation osseuse, de stimulation de l'angiogenèse et d'accélération du processus de cicatrisation. Dans l'étude publiée par DE SOUSA TOLENTINO *et al.* en 2019, 17,3 % des patients ont pu observer une amélioration des symptômes et 80,2 % ont remarqué une guérison complète dans une période moyenne de six mois après l'administration de PRP. D'autre part, les chercheurs ont mis au point une nouvelle technique appelée *Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin* (LPRF). Cette technique consiste en l'application d'un tissu de fibrine fabriqué à partir du sang du patient sur les lésions et riche en leucocytes et en plaquettes. Cela crée une barrière entre la cavité orale et l'os alvéolaire. Ainsi, la cicatrisation est davantage favorisée. Les plaquettes présentes dans la membrane vont relarguer des facteurs de croissance pro-angiogéniques. De plus, grâce aux leucocytes présents dans la membrane, une régulation immunitaire est faite et le risque d'infection post-chirurgie est limité.(44,51)

❖ Laser de basse intensité

Le laser de basse intensité ou low level laser therapy (LLLT) est la dernière thérapie adjuvante de la chirurgie pour traiter l'ostéonécrose. Selon une étude publiée par DE SOUSA TOLENTINO *et al.* en 2019, sur 246 patients ayant une ostéonécrose de la mâchoire et traités par le laser de basse énergie associé à la chirurgie, 158 (64,2 %) ont constaté une nette amélioration des symptômes et 98 (39,8 %) ont présenté une guérison complète des lésions dans les deux ans. Plus précisément, la technique au grenat d'Yttrium et d'Aluminium (YAG) a montré des résultats prometteurs. En effet, celle-ci permet une bonne absorption de l'hydroxyapatite et de l'eau dans les tissus

mous et durs. L'association du laser de basse intensité et de la technique YAG peut soigner complètement les lésions des muqueuses, réduire les symptômes et augmenter la qualité de vie des patients avec une guérison dans la majorité des cas à long terme. Par ailleurs, pour les patients chez qui la chirurgie est impossible, le laser de basse intensité permet d'apporter une qualité de vie acceptable.

❖ Chirurgie

Le traitement chirurgical de l'ostéonécrose de la mâchoire doit faire l'objet d'un avis par un chirurgien stomatologue et consiste en la résection de l'os nécrosé et la réalisation d'une fermeture étanche. Cette méthode de traitement est réalisée le plus souvent en association avec les techniques vues précédemment puisque c'est ce qui a montré les meilleurs résultats. En effet, comme les étiologies de l'ostéonécrose de la mâchoire sont très diverses, l'association des différents traitements permet de traiter chacune des étiologies. Cependant, à l'heure actuelle, aucun consensus sur un protocole précis n'a été établi pour le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire.

3) La dysphagie

A) Description

La dysphagie correspond à un ensemble de troubles de la déglutition que peut rencontrer le patient sous traitements anti-cancéreux. A l'interrogatoire, le patient peut décrire une toux, un étouffement, un haut-le-cœur, une difficulté à avaler ou à mâcher les aliments ou encore une douleur dans la gorge.

Dans le cas d'une dysphagie, plusieurs professionnels de santé peuvent intervenir pour aider le patient. En effet, l'orthophoniste, le kinésithérapeute et le diététicien-nutritionniste sont les professionnels de premier plan pour trouver des solutions. Un orthophoniste peut aider à apprendre comment utiliser les muscles de la bouche et de la gorge pour faciliter la déglutition et éviter l'étouffement et les haut-le-cœur lors des repas. Il existe aussi des techniques de déglutition particulières qui permettent d'avalier sans risque. Le kinésithérapeute aidera à réaliser des mouvements adaptés et le diététicien-nutritionniste apportera des conseils pour choisir les aliments et les recettes adéquats.

La dysphagie est accentuée par d'autres effets secondaires des traitements tels que la xérostomie, les infections bucco-dentaires et les mucites.

Par ailleurs, cet effet indésirable nécessite une prise en charge précoce car il est l'élément initial d'un déclin progressif vers la dénutrition. La dénutrition est une des complications fréquentes des cancers, en particulier des cancers digestifs (bouche, gorge, œsophage, estomac, côlon) et des traitements appliqués aux cancers digestifs (radiothérapie, chirurgie). En effet, 40 à 80 % des patients atteints de cancer vont connaître la dénutrition durant leur traitement. Dans le cas des cancers des voies aérodigestives, 60 à 90 % des patients sont dénutris. Chez les patients de plus de 70 ans, une dénutrition modérée ou sévère est observée dans 60 % des cas. La dénutrition doit être au maximum évitée pour que le traitement soit le plus efficace et le moins toxique possible pour le patient.(31,52)

B) Différents stades de gravité

Grade	Caractéristiques CTCAE
Grade 1	Symptomatique, alimentation normale
Grade 2	Symptomatique et troubles pour manger/déglutir
Grade 3	Troubles sévères pour manger/déglutir ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès

TABLEAU 6 : STADES DE GRAVITE DE LA DYSPHAGIE SELON LA CLASSIFICATION CTCAE (53)

L'arbre décisionnel ci-dessous explique l'ensemble des possibilités d'alimentation en fonction de l'état de santé du patient.

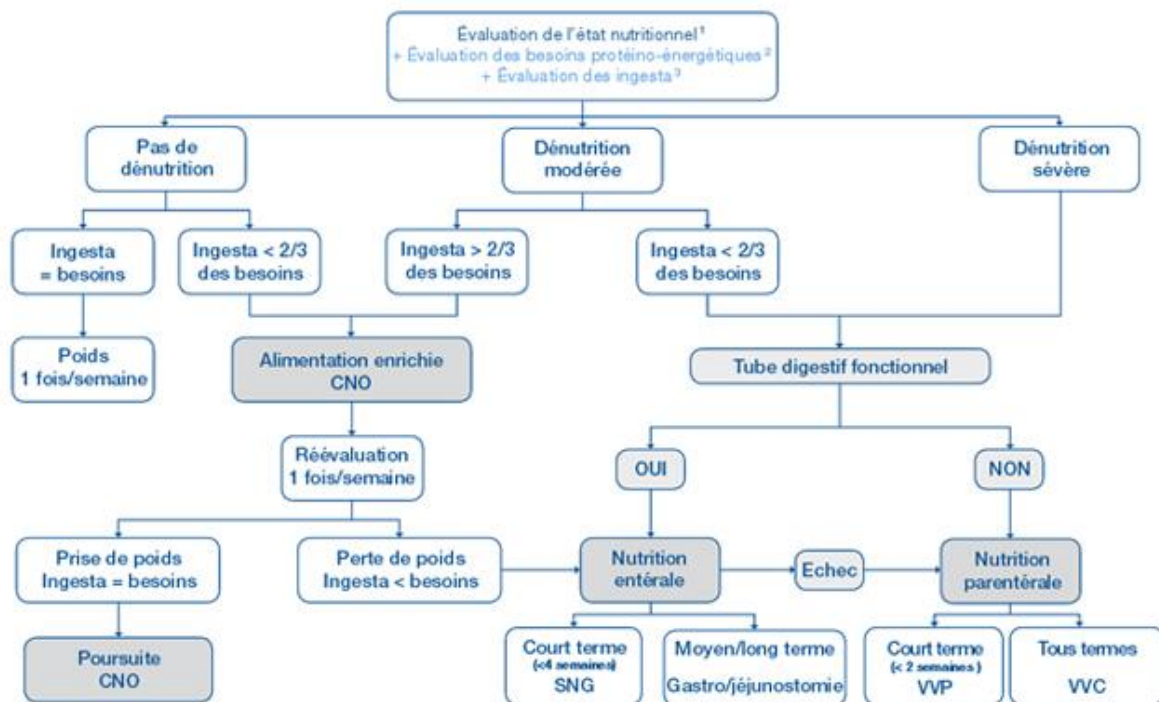


FIGURE 12 : ARBRE DECISIONNEL DU SOIN NUTRITIONNEL. CNO : COMPLEMENTS NUTRITIONNELS ORAUX ; SNG : SONDE NASOGASTRIQUE ; VVP : VOIE VEINEUSE PERIPHERIQUE ; VVC : VOIE VEINEUSE CENTRALE (55)

C) Conseils hygiéno-diététiques

❖ Adaptation alimentaire

L'alimentation est un domaine que le patient peut aisément adapter pour améliorer les symptômes de la dysphagie. De nombreux conseils concernant les aliments à consommer ou les comportements à adopter peuvent être apportés au patient pour limiter la dysphagie et ses conséquences.

Pour suivre l'évolution de l'état nutritionnel d'un patient traité par chimiothérapie, les professionnels de santé réalisent une évaluation nutritionnelle au début du traitement. Pour un patient atteint de cancer, les besoins protéino-énergétiques totaux sont de 25 à 30 kcal par kilo par jour en péri opératoire et 30 à 35 kcal par kilo par jour en oncologie médicale (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie et thérapie ciblée). L'apport de protéines est très important car ce sont les nutriments qui permettent un maintien de la masse musculaire du patient et une moindre toxicité des traitements. Ainsi, un patient nécessite 1,2 à 1,5 g par kilo de protéines par jour.(31)

A privilégier	A éviter
-Aliments mous, lisses type yaourt, soupes	-Aliments secs et durs : pain, biscottes, gâteaux apéritifs
-Ajouter de la sauce aux plats	-Aliments épicés
-Aliments riches en protéines et en calories	-Aliments acides : agrumes, boissons gazeuses
-Hacher la nourriture en petits morceaux	-Alcool et tabac
-Epaissir les liquides avec de la fécule de maïs, des légumes, des fruits, des épaississants commerciaux	
-Aliments froids ou à température ambiante	

TABLEAU 7 : ALIMENTS ET COMPORTEMENTS A ADAPTER POUR LIMITER LA DYSPHAGIE ET SES SYMPTOMES

❖ Adaptation posturale

Il existe différentes techniques de rééducation en fonction de l'importance des troubles de la déglutition du patient. Tout d'abord, les techniques compensatrices ont pour but d'aider le patient à maintenir une alimentation *per os* par le biais d'une adaptation posturale et diététique. La position optimale est lorsque le patient est assis, les pieds au sol et la tête antéfléchie. Il faut vérifier l'absence de stase buccale à la fin de la prise alimentaire pour éviter toute fausse route tardive secondaire. Pour favoriser une meilleure déglutition le patient doit adapter les volumes et rythmes de prise alimentaire.

Certaines postures peuvent être réalisées par le patient pour aider à la déglutition. Par exemple, la rotation latérale de la tête permet la fermeture de l'hémipharynx homolatéral au côté de la rotation et dirige le bol alimentaire vers l'hémipharynx controlatéral. Aussi, la flexion cervicale antérieure « Chin tuck » réduit la taille du pharynx et améliore le recul passif de la langue améliorant ainsi la protection laryngée.

D'autre part, lorsque la prise alimentaire orale a été interrompue pendant une période assez longue, le patient peut suivre des techniques fonctionnelles restauratrices pour rééduquer son système de déglutition. Quelques techniques ont été décrites parmi lesquelles la stimulation du temps oral et la stimulation du déclenchement du temps pharyngé. La stimulation du temps oral est un travail de reconnaissance gustative basé sur la manipulation de différents matériels, différents goûts. La stimulation du temps pharyngé, exercice décrit par J.A LOGEMANN consiste en la stimulation des piliers antérieurs de la bouche avec la tête d'un miroir de cavum glacée. Cela a pour but d'augmenter la sensibilité de la zone de déclenchement du temps pharyngé. Le professionnel demande au patient de déglutir à la suite de petits contacts répétés de chaque côté de la bouche.(54)

D) Traitements

❖ Compléments nutritionnels oraux

Les compléments nutritionnels oraux ou CNO sont des mélanges nutritifs complets, administrables par voie orale. Ils sont destinés aux patients qui ont la capacité de s'alimenter par voie naturelle. Les CNO peuvent être normo-caloriques ou hypercaloriques, normo-protidiques ou hyperprotidiques et permettent, en complément d'une alimentation normale ou en substitution dans certains cas, une couverture adéquate des apports journaliers recommandés en vitamines, minéraux et oligoéléments. Généralement, les CNO sont à prendre en dehors des repas puisqu'ils doivent au maximum compléter l'apport de nutriments et non les substituer totalement. Il existe une grande variété de goûts, de textures et de formules (sans lactose, présence ou non de fibres alimentaires). Il est logique que pour un patient dysphagique, les CNO liquides et semi-liquides soient privilégiés.

La prescription des CNO entre dans le cadre des dispositifs médicaux. En effet, les CNO sont des ADDFMS (Aliments destinés à des fins médicales spécialisées). A ce titre, ils sont pris en charge par la sécurité sociale sur la base du prix LPPR.(55,56)

❖ Alimentation par sonde

Dans le cas où le patient ne peut plus se nourrir par voie orale ou que l'alimentation orale s'avère insuffisante par rapport aux besoins journaliers, deux solutions alternatives artificielles sont proposées : la nutrition entérale et la nutrition

parentérale. En priorité, la nutrition entérale par sonde nasogastrique (SNG), sonde de gastrostomie ou sonde de jéjunostomie est à privilégier à condition que le tube digestif soit fonctionnel. Les schémas ci-dessous présentent la localisation des différentes sondes. Ce dispositif est le plus physiologique puisqu'il prévient l'atrophie de la muqueuse digestive, la translocation bactérienne intestinale et maintient les fonctions digestives. Les sondes nasogastrique et naso-jéjunale sont introduites par le nez et poussées jusqu'à l'estomac ou le jéjunum. Elles sont généralement proposées pour une nutrition entérale d'une durée inférieure à un mois. Contrairement aux sondes précédentes, la sonde de gastrostomie est introduite directement dans l'estomac. Elle est posée pour une durée supérieure à un mois. Cette sonde permet un meilleur confort physique et psychologique et elle facilite la rééducation à la déglutition. La dernière sonde de nutrition entérale est la sonde de jéjunostomie. Elle est directement placée dans le jéjunum et nécessite pour cela une anesthésie générale. Elle est habituellement mise en place lors d'une opération de la zone abdominale.(57)

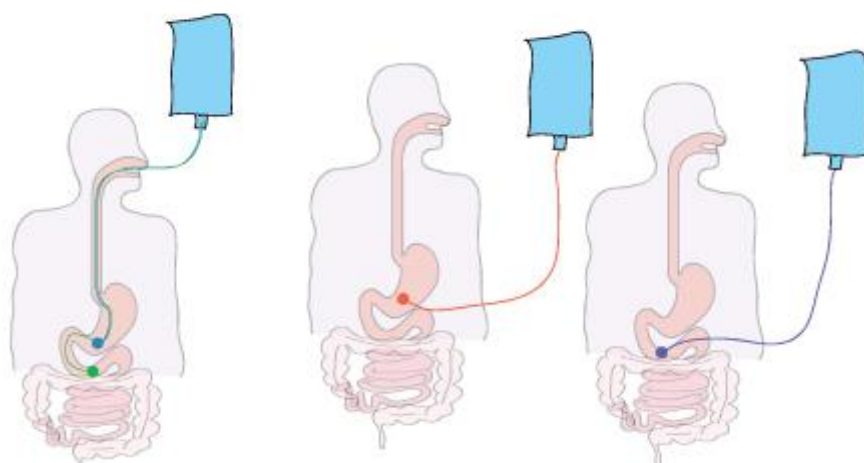


FIGURE 13 : SCHEMA DES DIFFERENTES POSSIBILITES D'ALIMENTATION PAR SONDE NASOGASTRIQUE OU NASOJEJUNALE, SONDE DE GASTROSTOMIE ET SONDE DE JEJUNOSTOMIE (59)

Les modes d'administration de la nutrition entérale sont multiples : par gravité, par régulateur de débit, en continu ou en discontinu.

❖ Nutrition parentérale sur chambre implantable

Lorsque la nutrition entérale est impossible, les nutriments sont administrés par voie intraveineuse. C'est un mode d'alimentation qui est souvent réalisé la nuit pour permettre au patient de maintenir ses activités au cours de la journée. Toutefois, cette

possibilité présente plus de risques infectieux que la nutrition entérale puisqu'elle traverse la barrière cutanée. Une rigueur doit alors s'installer pour le patient, son entourage et l'équipe soignante afin de réduire ce risque.(58)

4) Les dysgueusies

A) Description

Lors d'une chimiothérapie, les patients subissent souvent des troubles du goût. Ceux-ci peuvent s'illustrer par des troubles quantitatifs (hypoagueusie, agueusie, hyperagueusie) mais aussi par des troubles qualitatifs (paragueusie, phantoguesie, cacoguesie). La modification de ce sens du goût peut être due à une altération de la production de salive qui s'avère insuffisante ou une production de salive ayant un mauvais goût mais principalement à une altération des récepteurs gustatifs par la chimiothérapie. Le plus couramment, les patients décrivent une fadeur, une amertume, une sensation de salure excessive des repas voire une torqueguesie (apparition de goût métallique dans la bouche). Ces changements peuvent être à l'origine de dégoût et de dénutrition. Il est nécessaire de déterminer les aliments à l'origine de ces désagréments pour les exclure le temps du traitement. Ils seront réintroduits progressivement par la suite puisque les symptômes de dysguesie régressent après les phases de traitement.(56,59,60)

B) Traitement symptomatique

La prise en charge des dysguesies repose essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques. En effet, le seul moyen de pallier les changements de goûts du patient traité est d'adapter son alimentation le temps de la cure.

A éviter	A privilégier
<ul style="list-style-type: none"> -Repas trop « salés » : ajout de sel, charcuterie, gâteaux apéritifs. -Lutter contre le goût métallique : viandes, légumes verts -Lutter contre les repas « amers » : viandes rouges 	<ul style="list-style-type: none"> -Aliments ayant une saveur agréable en bouche : thé, jus de légumes, jus de fruits, boissons gazeuses -Utilisation de bain de bouche -Rinçage de la bouche avant le repas avec de l'eau gazeuse et du citron -Sucer des pastilles à la menthe avant le repas

	<p>-Rehausser un repas « fade » : herbes aromatiques, épices, sauces, aliments fumés</p> <p>-Lutter contre le goût métallique : poissons, œufs, laitages, pommes de terre, pâtes, riz</p> <p>-Lutter contre les repas « amers » : viandes blanches, poisson, œufs, pizzas, quiches</p>
--	--

TABLEAU 8 : ALIMENTS ET COMPORTEMENTS A ADAPTER POUR LIMITER LES DYSGUEUSIES ET LEURS SYMPTOMES

5) Les nausées et vomissements

A) Description

Les nausées et les vomissements chimio-induits (NVCi) sont une des complications les plus fréquentes et les plus redoutées par les patients traités par chimiothérapie. En effet, les molécules de chimiothérapie sont considérées comme des toxines par l'organisme. Ce dernier répond alors par un mécanisme réflexe de protection et ceci se matérialise par des nausées et/ou des vomissements. Ces effets indésirables peuvent entraîner au premier abord un inconfort et une gêne mais s'ils s'amplifient, ils peuvent induire des complications métaboliques graves telles qu'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle voire chronique, des perturbations hydro-électrolytiques, une perte de poids, une dénutrition.

Différents types de vomissements sont décrits :(22,61)

- Les vomissements aigus : dans les 24h post-chimiothérapie
- Les vomissements retardés : >24h post-chimiothérapie et persistent jusqu'à 5 jours (cisplatine, cyclophosphamide, dacarbazine)
- Les vomissements anticipés : avant les cures de chimiothérapie ; jusqu'à 30 % des patients ayant reçu 3 à 4 cures de chimiothérapie
- Les vomissements réfractaires : NVCi malgré un protocole anti-émétique

Les signaux qui induisent nausées et vomissements proviennent par exemple des centres de l'équilibre ou des cellules entérochromaffines. Par la suite, la trigger zone, située au niveau du système nerveux central reçoit les signaux du mécanisme réflexe de vomissement. Plusieurs neurotransmetteurs ont un rôle important dans la transmission des signaux. C'est principalement la sérotonine qui active les récepteurs 5-HT₃ mais aussi la dopamine, l'acétylcholine et la substance P ou neurokinine 1. La sérotonine aurait également un impact sur les vomissements retardés en association à des molécules pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 ou la prostaglandine PGE₂.(22)

Les agents anticancéreux sont plus ou moins émétisants.(22,61) Le tableau situé en annexe 1 classe la majorité des anticancéreux présents sur le marché selon leur pouvoir émétisant. Ce tableau illustre bien la grande place que les nausées et vomissements occupent au sein des effets indésirables. Ceux-ci sont causés par de très nombreuses molécules et ainsi très fréquemment rencontrés chez les patients. Lorsque plusieurs molécules émétisantes font partie du même protocole, le caractère émétisant de ces molécules ne s'additionne pas. Le caractère émétisant du protocole correspond à celui de la molécule la plus émétisante.

B) Différents stades de gravité

Différents stades de gravité des nausées et vomissements ont été décrits par l'OMS.

Grade	OMS
1	Nausées
2	Vomissements transitoires
3	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique
4	Vomissements incoercibles

TABLEAU 9 : STADES DE GRAVITE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS SELON L'OMS

Il existe également une classification des nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) par le National Cancer Institute et la CTCAE.(61)

	Nausées	Vomissements
Grade 1	Perte d'appétit	1 épisode de vomissements/24h
Grade 2	Baisse des apports alimentaires Sans perte de poids Sans déshydratation Sans dénutrition	2 à 5 épisodes de vomissements/24h
Grade 3	Apports insuffisants (calorique et/ou hydrique) Nutrition par sonde, parentérale et/ou hospitalisation requise	>ou= 6 épisodes de vomissements/24h
Grade 4	-	Risque vital
Grade 5	-	Décès

TABLEAU 10 : CLASSIFICATION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS (NVCI) PAR LE NATIONAL CANCER INSTITUTE ET LA CTCAE

Ces effets sont aggravés par des facteurs de risque comme l'âge supérieur à 60 ans, le sexe féminin, les antécédents de nausées pendant une grossesse, les antécédents de NVCI, le terrain anxieux, l'intoxication tabagique. *A contrario*, l'alcoolisme chronique apparaît comme un facteur protecteur de ces NVCI. Aussi, les NVCI doivent être pris en charge le plus rapidement possible car le contrôle de ces NVCI le premier jour de chimiothérapie améliore la tolérance des jours suivants et le contrôle des NVCI lors de la première cure améliore la tolérance des cures suivantes. La diminution de ces NVCI permet de délivrer plus de chimiothérapie au patient, en moins de temps et de lui offrir un meilleur confort de vie.(31,61)

C) Conseils hygiéno-diététiques

Les conseils hygiéno-diététiques permettent au patient d'atténuer l'apparition ou l'intensité des NVCI. L'élément le plus important est de compenser les pertes hydriques afin de lutter contre la déshydratation et l'insuffisance rénale par une hydratation conséquente. Toutefois, il est conseillé d'éviter de boire pendant les repas

puisque cela peut favoriser l'apparition de nausées. Ainsi, il est préférable de s'hydrater régulièrement au cours de la journée (par des quantités de 10 mL à la fois). Les apports liquidiens sont variés et peuvent être l'eau, les tisanes, les jus de fruits, les boissons gazeuses, les soupes. De plus, l'utilisation d'une paille peut faciliter la prise liquidienne puisqu'elle permet de prendre des petites gorgées et d'éviter les odeurs.

D'autre part, la prise alimentaire peu abondante mais fréquente doit être favorisée. En effet, 6 à 8 prises alimentaires réparties dans la journée évitent les sensations de nausées. Certains aliments difficiles à digérer tels que les aliments frits, épicés, trop gras sont à éviter pendant la cure. Le patient doit plutôt se diriger vers des aliments froids et lisses tels que des purées, ou du fromage blanc. Par ailleurs, le fait de manger à distance des séances de chimiothérapie peut réduire les nausées et vomissements.

Comme l'anxiété détient un rôle très important dans l'apparition des nausées et vomissements, il est essentiel pour le patient de se créer un environnement calme et adapté avant la prise de chimiothérapie, surtout si ce dernier a un terrain anxieux. L'aération de la pièce afin d'éliminer toute odeur désagréable peut être conseillée.

Après la prise de chimiothérapie, il est préférable pour le patient de se positionner sur le côté et de se distraire pour éviter de penser aux nausées potentielles.(32)

D) Prévention et traitement

La fréquence et les conséquences de ces effets indésirables sur la suite du traitement imposent une prise en charge la plus précoce possible dès la première cure.

❖ Traitements pharmacologiques

Les traitements prophylactiques débutent à partir des chimiothérapies faiblement émétisantes.(22,61,62) Ils sont classés en trois catégories en annexe 2.

Les protocoles antiémétiques sont très bien établis pour les chimiothérapies injectables. Les patients reçoivent systématiquement ces soins lors de leurs hospitalisations. Pour les chimiothérapies orales, les protocoles sont différents sachant que les corticoïdes ne peuvent pas être pris au long cours. Par exemple, la capécitabine (Xeloda®) est une chimiothérapie prise en continu et légèrement émétisante. Il n'est pas possible de lutter contre les nausées et/ou vomissements en prenant des

corticoïdes au long cours. De ce fait, on peut seulement traiter ces symptômes par du métoclopramide à une posologie de 10 mg une heure avant la prise de chimiothérapie. D'autre part, les benzodiazépines anxiolytiques (Tranxène® et Xanax®) sont indiquées en prévention des vomissements anticipés.(63)

❖ Homéopathie

Parallèlement aux traitements allopathiques, il existe des souches homéopathiques permettant de soulager les nausées et les vomissements chimio-induits. Les souches concernées sont les suivantes :

- *Ipeca* 5 CH (2 granules 3 fois par jour) : quand les vomissements n'améliorent pas le sujet
- *Ignatia* 5 CH (2 granules 3 fois par jour) : quand le sujet est aggravé par la consommation d'un plat léger et est amélioré par la distraction
- *Nux vomica* 9 CH (2 granules 3 fois par jour) : nausées, vomissements et état de somnolence amélioré par un sommeil post-prandial.
- *Arsenicum album* 7 CH (2 granules 3 fois par jour et 2 granules le soir au coucher) : nausées et vomissements améliorés par la chaleur locale (sujet anxieux, et état amélioré par l'air frais sur le visage).

Ces souches homéopathiques peuvent être utilisées ensemble au sein d'une préparation magistrale. La posologie est de 2 granules 3 fois par jour et le traitement est à débiter deux jours avant la chimiothérapie et à poursuivre 5 jours après la cure de chimiothérapie.(36)

❖ Phytothérapie

Plusieurs études ont été menées au cours des dernières années sur le potentiel rôle anti-émétique de certaines plantes. Il s'avère que le gingembre se présente comme une alternative relativement intéressante pour réduire les vomissements aigus chimio-induits (61,64). Par ailleurs, l'utilisation de l'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha x piperita*) sur un comprimé neutre peut limiter les sensations nauséuses (36).

❖ Acupuncture

L'acupuncture fait partie des thérapies complémentaires et est utilisée en Oncologie pour traiter les NVCi aigus depuis déjà une vingtaine d'années. Le statut de cette thérapie complémentaire est particulier puisque celle-ci est prescrite et suivie par des médecins. Cette méthode stimule certains points énergétiques par application d'aiguilles, stimulation thermique, par laser, par électricité ou par acupression. Plus particulièrement, le point p6 apparaît efficace dans la lutte contre ces effets secondaires. Ce point est situé au milieu de la face proximale du poignet, entre les deux tendons et à trois largeurs de doigts plus haut que le premier pli du poignet. Cette technique est à réaliser pendant 2 à 3 minutes la veille de la chimiothérapie ou quelques heures après la chimiothérapie.(61,65–67)

Au niveau du mécanisme d'action, les niveaux de modulation sont divers. En effet, trois modulations sont définies : périphérique avec une action sur les cellules du derme et du ganglion rachidien de la racine dorsale (GRD), segmentaire au niveau de la corne postérieure et supra-spinale et centrale au niveau du tronc cérébral et d'autres régions centrales. Lors de la stimulation sensorielle, de nombreux neurotransmetteurs et récepteurs vont intervenir (opioïdes, adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques...).

6) La xérostomie et l'hyposialie

A) Description

La salive est sécrétée par les diverses glandes salivaires de la sphère ORL. Cette substance a un rôle de protection mécanique à travers la formation d'une pellicule exogène acquise (PEA) qui protège la muqueuse buccale des processus de déminéralisation et de l'attaque de certaines bactéries. De plus, la salive a un rôle de protection antimicrobienne grâce à sa richesse en immunoglobulines (Ig), et protéines protectrices (lysozyme, lactoferrine, peroxydase...).

La xérostomie se caractérise par un trouble de la fonction salivaire qui mène à une insuffisance salivaire partielle (hyposialie) ou totale (asialie). Généralement, la situation revient à la normale deux à trois mois après les cures de chimiothérapie. Cliniquement, on observe, chez les patients concernés, une sensation de bouche sèche, une muqueuse buccale rouge et vernissée, des gencives gonflées, des lèvres

fissurées (chéilite) et une langue fissurée. Le rôle de la salive est de lubrifier et d'humidifier les muqueuses. Ainsi, si elle vient à manquer, les conséquences sont nombreuses et très invalidantes dans le quotidien des patients. A court terme, peuvent se manifester des sensations de brûlures importantes, une hygiène bucco-dentaire compliquée, des difficultés de mastication. A plus long terme, il est possible de présenter des hypersensibilités dentaires voire un déchaussement des dents, une dysphagie pouvant dévier vers une dénutrition chez les personnes âgées en particulier, une dysphonie, des gingivites ainsi que des candidoses.(30,68)

B) Différents stades de gravité

La gravité de la xérostomie se décompose en trois grades. On estime qu'un flux salivaire normal non stimulé doit être situé entre 0,25 et 0,35 ml/min.(69)

Grade	Caractéristiques CTCAE
Grade 1	Symptomatique (ex : salive sèche ou épaisse) sans trouble alimentaire significatif ; flux salivaire non stimulé > 0,2 ml/min
Grade 2	Symptômes modérés ; troubles de l'alimentation orale (ex : prise abondante d'eau ou d'autres lubrifiants, limitation de l'alimentation à des purées et/ou des aliments mous, humides) ; flux salivaire non stimulé compris entre 0,1 et 0,2 ml/min
Grade 3	Incapacité de se nourrir oralement ; nécessitant une sonde de nutrition entérale ou une nutrition parentérale totale ; flux salivaire non stimulé < 0,1 ml/min

TABLEAU 11 : CLASSIFICATION DES STADES DE GRAVITE DE LA XEROSTOMIE (53)

C) Conseils hygiéno-diététiques

❖ Hygiène bucco-dentaire

Le maintien d'une hygiène buccale correcte est primordial pour lutter contre la xérostomie et éviter la dégradation de l'état bucco-dentaire. Pour cela, il est important de continuer à hydrater la bouche en buvant régulièrement de l'eau dans la journée. Le rinçage de la bouche et la brumisation peuvent aider à maintenir les muqueuses et la langue hydratées. Aussi, l'hydratation des lèvres est essentielle pour éviter leur fissuration. Pour prévenir cela, il est préconisé d'utiliser des sticks à lèvres gras à base de beurre de cacao ou de vaseline. Aussi, un brossage minimum deux fois par jour avec une brosse à dents souple voire chirurgicale et un dentifrice fluoré est recommandé. Les dentifrices contenant des fluorures d'amines apparaissent comme les plus performants. En effet, ces fluorures se dispersent et se fixent rapidement sur toutes les surfaces grâce à leur caractère tensioactif. En plus du dentifrice fluoré, il peut être proposé aux patients à fort risque carieux une prévention supplémentaire par les bains de bouche fluorés. La teneur en fluor dans les produits d'hygiène bucco-dentaire est exprimée en partie par million (ppm). Pour un adulte, l'utilisation d'un dentifrice dosé au minimum à 1450 ppm est conseillée. L'utilisation de brossettes interdentaires est aussi conseillée pour bien nettoyer les espaces interdentaires et éliminer les éventuels résidus alimentaires. En première ligne, le chirurgien-dentiste devra vérifier les techniques de brossage du patient pour éliminer tout risque d'irriter les muqueuses par des gestes trop agressifs ou inadaptés.(30,35,70)

Spécialité	Principes actifs
Parodontax®	Fluorure de sodium
Fluocaril® bi-fluoré	Fluorure de sodium + monofluorophosphate de sodium
Elmex® protection émail professionnel 1400 ppm	Olafluor + fluorure d'amine
Sensodyne® protection complète 1450 ppm	Fluorure de sodium
Méridol® Parodont Expert 1400 ppm	Olafluor
Gum® Original White 1490 ppm	Fluorure de sodium

TABLEAU 12 : LISTE NON EXHAUSTIVE DES DENTIFRICES ENRICHIS EN FLUOR PRESENTS SUR LE MARCHE

❖ Alimentation adaptée

Les patients souffrant de xérostomie doivent adapter leur alimentation pour apporter davantage d'eau exogène ou stimuler la production de salive par l'intermédiaire de la mastication afin d'avoir un effet sialogogue.

A privilégier	A éviter
-Aliments de consistance ferme -Chewing-gums/gommes à mâcher sans sucre -Sucer des glaçons, sorbets -Aliments riches en eau : melon, pastèque, tomate, concombre -Boire en petite quantité très fréquemment (>2L/jour) -Boissons pétillantes non sucrées -Prendre une cuillerée de matière grasse (huile, crème fraîche, mayonnaise) avant le repas pour lubrifier les muqueuses	-Aliments irritant la muqueuse buccale (fromages à pâte dure, noix, aliments secs, aliments épicés) -Alcool et tabac -Pommes de terre (particules restent collées à la muqueuse → irritation)

TABLEAU 13 : LISTE D'ALIMENTS ET COMPORTEMENTS ALIMENTAIRES NON EXHAUSTIFS POUR LUTTER CONTRE LA XEROSTOMIE (56)

D) Traitements

Traitements pharmacologiques

❖ Hydratants buccaux

Lorsque le patient présente une xérostomie débutante, il peut améliorer l'humidification de la bouche par des produits hydratants. Certains produits comme ceux de la gamme Gum Bioextra® sont constitués de complexe enzymatique reproduisant les effets antibactériens de la salive et d'actifs hydratants. Ils existent sous différentes formes : dentifrice, bain de bouche, gel buccal, spray buccal. D'autres, à l'image du spray Buccotherm® contiennent des sels minéraux et de l'eau thermale permettant de calmer les irritations de la muqueuse buccale tout en l'hydratant.

❖ Stimulateurs de salive

Uniquement dans le cadre où il reste un potentiel de sécrétion salivaire, il est possible de traiter le manque de salive avec des molécules parasymphomimétiques telles que la pilocarpine (Salagen®) à une posologie de 15-20 mg par jour ou l'anétholtrithione (Sulfarlem®) à une posologie de 75 mg pour jour. La pilocarpine a montré son efficacité même si elle présente quelques effets indésirables du fait de son action cholinomimétique à dose élevée (sudation, hypersécrétion peropératoire).(71)

❖ Substituts salivaires

Les substituts salivaires sont des produits à base de solutions de carboxyméthylcellulose et de mucines d'origine animale (Artisial®) ou de triesters de glycérols oxydés (Aequasyal®). Leur composition est proche de la salive naturelle. Ceux-ci peuvent avoir un intérêt lorsqu'ils sont utilisés avant le repas pour lubrifier les parois buccales et favoriser la déglutition. Pour les appliquer, il faut les pulvériser sur les muqueuses et les prothèses dentaires. Leur avantage est qu'ils apportent un confort immédiat.

❖ Fluoration

La fluoration est une technique très utilisée pour prévenir les conséquences de la xérostomie au niveau dentaire notamment l'apparition de caries grâce à l'effet cariostatique du fluor. Pour rappel, l'ion fluorure a un rôle important dans le maintien de l'équilibre entre la déminéralisation et la reminéralisation de l'émail. Il permet de renforcer l'émail face aux attaques acides, de diminuer la déminéralisation en diminuant le seuil critique de fuite des ions calcium et phosphate et de stimuler la reminéralisation en favorisant la précipitation des ions minéraux à la surface de l'émail. En amont de la fluoration, un bilan bucco-dentaire et un détartrage sont réalisés. Cette technique de fluoration est réalisée en ambulatoire par le chirurgien-dentiste une fois par trimestre à l'aide de gouttière de fluoration et gel fluoré dosé à 20 000 ppm et de dentifrice fluoré à 13 500 ppm ou au fauteuil avec un gel fluoré à 26 000 ppm (Duraphat®) ou à 77 000 ppm (Fluor protect®). Le patient commence le traitement avant le début de la chimiothérapie et peut le poursuivre tout pendant qu'il présente un fort risque carieux.(30,72)

Traitements non pharmacologiques

Ces traitements sont généralement utilisés en complément des traitements conventionnels dans le but de mieux supporter ces derniers.

❖ Acupuncture

Dès la fin du XX^{ème} siècle, plusieurs études se penchent sur l'intérêt de l'acupuncture dans le soulagement de la sécheresse buccale. En effet, cette technique pourrait augmenter la sécrétion de neuropeptides afin de stimuler le système nerveux et améliorer la sécrétion de salive. Après de nombreuses années et au travers de beaucoup d'études, l'augmentation du flux de salive s'est avérée significative suite à la pratique de l'acupuncture.(73,74)

7) Infections opportunistes

A) Description

La chimiothérapie entraîne un affaiblissement des défenses immunitaires du patient par diminution voire destruction des cellules immunitaires, principalement les polynucléaires neutrophiles. L'association de l'inflammation, l'immunodéficience et l'irritation de la muqueuse buccale exposent la muqueuse buccale à des agents pathogènes qui peuvent conduire à des complications de type surinfections bactérienne (*Escherichia coli*), virale (*Herpes viridae*) ou fongique (*Candida spp*). (31,33) Plus particulièrement, les candidoses se révèlent être un symptôme fréquemment observé chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie. Le tube digestif est l'organe le plus colonisé par la flore naturelle, c'est pour cela qu'il est un des sites les plus susceptibles de développer une infection quand cette flore est abîmée.

Ajoutés à cette immunodéficience, d'autres effets indésirables des chimiothérapies tels que la xérostomie et les mucites peuvent favoriser ces infections du fait de l'altération physique et chimique de la muqueuse.

Par ailleurs, l'état bucco-dentaire initial est aussi un facteur prédictif du développement d'infections au niveau de la bouche ou des lèvres. En effet, si le patient présente des foyers infectieux dentaires chroniques avant la mise sous chimiothérapie, il favorise de nouvelles infections.

Aussi, l'aplasie médullaire potentiellement provoquée par les cytotoxiques apporte des conditions optimales pour la manifestation de foyers infectieux chroniques latents tels que les cellulites (infiltration du tissu cellulaire sous-cutané par du liquide d'œdème d'origine infectieuse) et les ostéites (affection inflammatoire du tissu osseux).

B) Prévention

❖ Hygiène bucco-dentaire

Il est très important pour le patient de maintenir une hygiène bucco-dentaire la plus optimale possible. Le chirurgien-dentiste joue un rôle primordial en amont du protocole de chimiothérapie. Il va avoir pour but de supprimer les foyers infectieux par le biais d'extractions dentaires, de soins conservateurs, de détartrage sus et sous gingival. Aussi, il doit encourager le patient à utiliser une brosse à dents à poils souples et déconseiller les facteurs mécaniques qui peuvent irriter les parois buccales tels que les brosses à dents à poils durs par exemple. Ici, il a un rôle très important de conseil sur le matériel à utiliser pour une hygiène bucco-dentaire adaptée aux fragilités du patient sous traitement anti-cancéreux. En association avec le pharmacien, il peut revoir avec le patient la technique de brossage la plus judicieuse.

D'autre part, l'entretien des prothèses et du matériel d'hygiène bucco-dentaire apparaît essentiel pour lutter contre l'apport exogène de pathogène. Les professionnels de santé travailleront de concert pour guider le patient vers une utilisation correcte et un changement de matériel régulier.

❖ Vaccination

La vaccination s'avère indispensable pour éviter au maximum toute infection qui pourrait être fatale chez les patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse. Par exemple, les personnes traitées pour un cancer font partie des populations prioritaires pour recevoir chaque année le vaccin contre la grippe. Par ailleurs, il est important de signaler que les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant la chimiothérapie et durant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement (12 mois pour la varicelle).

D'autre part, les vaccins déjà faits par le patient avant la chimiothérapie ont pu voir leur effet diminué avec le traitement. De ce fait, il est conseillé aux patients de

faire un rappel de vaccin contre le tétanos, la poliomyélite, la diphtérie et la coqueluche dans les 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement.

L'ensemble de l'entourage du patient traité doit être également vigilant quant à la mise à jour de ses vaccins. En effet, les membres de l'entourage proche doivent se faire vacciner contre la grippe chaque année et contre la varicelle s'ils ne l'ont pas eue.(75)

❖ Surveillance

Le patient peut suivre quelques conseils simples pour surveiller l'apparition d'une infection. La prise de température est importante et doit être régulière puisque si elle vient à être supérieure à 38,5 °C ou supérieure à 38°C pendant une heure ou plus, ou s'il y a présence de frissons, on peut soupçonner une infection. Dans ce cas, le patient doit en faire part à son médecin traitant ou à son oncologue.

Le suivi de la numération formule sanguine (NFS) est très important pour voir l'évolution des taux cellulaires sanguins au cours du traitement. Les professionnels de santé doivent agir ensemble pour suivre les examens sanguins du patient afin d'optimiser l'efficacité de la chimiothérapie et surtout le confort de vie du patient.

C) Traitements

La neutropénie est un des principaux effets secondaires limitant la posologie des chimiothérapies cytotoxiques. Avant l'arrivée des facteurs de croissance hématopoïétiques, la prévention des infections et donc de la neutropénie passait par la diminution des doses ou le report des cures de chimiothérapie. Cependant, plusieurs études ont montré l'intérêt d'administrer du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF ou granulocyte colony stimulating factor) aux patients quand le risque de neutropénie fébrile était supérieur ou égal à 20 %. Les G-CSF réduisent la durée de la neutropénie et les complications infectieuses.(32)

Les G-CSF sont recommandés :(22,31)

- En prophylaxie primaire :
 - Chimiothérapie induisant des neutropénies fébriles > 20 %
 - Facteurs de risque individuels : > 65 ans, sexe féminin, antécédents de radiothérapie étendue, antécédents de chimiothérapie intensive,

dénutrition, mauvais état général, comorbidités (insuffisance hépatique, rénale, respiratoire, cardiaque), Hb < 12g/dL

- En prophylaxie secondaire en présence d'antécédents de complications neutropéniques antérieures
- A titre curatif pour les neutropénies sévères (PNN < 0,5g/L), fébriles, prolongées, compliquées d'une infection ou à haut risque septique

Chez l'adulte, l'administration des G-CSF se fait par voie sous-cutanée. Pour la prévention de la neutropénie chimio-induite, la posologie habituelle est de 5 µg/kg/jour. Le traitement débute 24 à 72 heures après la fin de la chimiothérapie et doit être poursuivie jusqu'à la restauration d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles. La durée du traitement est généralement de 5 à 10 jours mais elle peut être plus longue (jusqu'à 5 semaines) après un traitement d'induction et de consolidation dans la prise en charge d'une leucémie aiguë.

❖ Antifongiques

Les chimiothérapies sont des facteurs favorisant l'apparition d'affections fongiques labiales telles que la chéilite ou perlèche à *Candida albicans* par exemple. Cette pathologie se manifeste par une inflammation des commissures des lèvres. Dans ce cas, il est recommandé de traiter en première intention par une crème cicatrisante et antibactérienne à base de cuivre et de zinc. Si cela ne suffit pas, une crème antifongique à base d'imidazolés sera utilisée en deuxième intention.(76)

Le traitement d'une candidose buccale associe un antifongique par voie générale tel que le fluconazole à un antifongique local soit sous forme de bain de bouche (sérum bicarbonaté 1,4 % et amphotéricine B), soit sous forme de gel de miconazole ou nystatine.

DCI	Nom commercial	Présentation	Posologie recommandée	Indication
Fluconazole	Triflucan®	Poudre pour suspension buvable/gélule	50 à 100 mg/jour	Candidose étendue, sévère
		Solution injectable	100 à 400 mg/jour	Malades greffés en hématologie

Amphotéricine B 10 %	Fungizone®	Suspension buvable à réaliser en bain de bouche mais à avaler	3 à 4 càc/jour	Candidose minime à modérée
Nystatine	Mycostatine®	Suspension buvable	0.5 à 3 MUI/jour	
Miconazole	Loramyc®	Comprimé gingival muco-adhésif	1/jour pendant 1 semaine le matin après brossage des dents	
	Daktarin®	Gel buccal	2 à 3x/jour	
Kétoconazole	Ketoderm®	Crème	1 à 2x/jour	Perlèche
Posaconazole			Variable selon situation clinique	Prophylaxie de l'aspergillose (chimiothérapie d'induction de LAM)

TABLEAU 14 : ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES CANDIDOSES (31,33)

Les photographies ci-après illustrent une candidose présente sur le palais et sur la langue.



FIGURE 14 : PATIENTS PRESENTANT UNE CANDIDOSE BUCCALE (42)

Pour optimiser la guérison des infections fongiques, les patients peuvent se diriger vers l'homéopathie. Les souches utilisées sont :(36)

- *Candida albicans* 7 CH (2 granules 3 fois par jour)
- *Ipeca* 5 CH (2 granules 3 fois par jour) : nausées et vomissements
- *Mercurius solubilis* 5 CH (2 granules 3 fois par jour) : langue blanche, douleurs nocturnes et hypersialorrhées

❖ Antiviraux

Chez les patients immunodéficients, le virus de la varicelle (Varicella zoster ou VZV) peut se réactiver. Cela correspond à l'apparition d'un zona. Selon une étude australienne, les personnes atteintes de cancer auraient deux fois plus de risque de développer un zona que les personnes saines. Nous pouvons observer sur les photographies ci-dessous les muqueuses d'un patient atteint de zona au niveau palatin à gauche et un patient atteint de zona au niveau mentonnier à droite.(77)



FIGURE 15 : PATIENTS PRESENTANT UN ZONA (42)

Les patients peuvent également présenter de l'herpès labial. Dans ce cas, ils ressentent une brûlure, une paresthésie. Les deux premiers jours, la muqueuse s'inflamme. Ensuite, il se forme des vésicules qui finissent par se percer. Une fois qu'elles se rompent, la muqueuse est ulcérée et très douloureuse. C'est cette douleur que les professionnels prennent en charge pour soulager le patient. Sur les photographies suivantes, les patients souffrent d'herpès labial.



FIGURE 16 : PATIENTS PRESENTANT UN HERPES LABIAL (42)

Les traitements du zona et de l'herpès consistent à bloquer la réplication des virus et diminuer la douleur du patient.

Soins locaux	Soins <i>per os</i> ou IV
Lidocaïne visqueuse à 2 % - Vaseline	Valaciclovir : 2 cp 2 fois par jour pendant 5 jours
Aciclovir crème labiale environ 5 fois par jour	Aciclovir IV

TABLEAU 15 : SOINS ANTI-HERPETIQUES (33)

L'homéopathie est une thérapie complémentaire aux chimiothérapies très utilisée pour traiter l'herpès buccal.

En homéopathie, de multiples souches sont conseillées : (36)

- *Vaccinotoxinum* 9 CH : 2 granules 3 fois par jour pendant 4 jours
- *Rhus toxicodendron* 5 CH (2 granules 3 fois par jour) : vésicules transparentes et brûlantes
- *Mezereum* 5 CH (2 granules 3 fois par jour) : vésicules contenant un liquide épais
- *Staphylococcinum* 9 CH (2 granules 3 fois par jour) : surinfection de couleur jaunâtre.
- *Arsenicum album* 7 CH (2 granules 3 fois par jour) : ressenti de brûlure améliorée par la chaleur locale et aggravée entre 1h et 3h du matin.

En aromathérapie, il peut être conseillé d'appliquer localement une goutte de ravintsara (*Cinnamomum camphora* L.), une goutte de niaouli (*Melaleuca quinquenervia*) et une goutte de menthe poivrée (*Mentha × piperita*).

❖ Antibiotiques

- Bain de bouche : métronidazole (usage local et non systématique)
- Amoxicilline (+/- acide clavulanique) : 1g matin et soir (non systématique)
- Métronidazole 500mg x3/jr *per os*
- Un avis spécialisé par le chirurgien-dentiste peut être nécessaire (causes locales : tartre, parodontite)
- Penser à la recherche d'un reflux gastro-œsophagien (IPP)

8) Stomatorragie

A) Description

Les stomatorragies que le patient peut rencontrer à la suite de la chimiothérapie sont liées à la thrombopénie (parfois associée à d'autres facteurs de risque tels que la CIVD et le déficit en fibrinogène). En effet, la toxicité sur les cellules à renouvellement rapide fait considérablement chuter le taux de plaquettes et les patients sont souvent en thrombocytopenie ($< 150\ 000/\text{mm}^3$ de sang) à la fin de leur cure. Comme les thrombocytes sont les cellules sanguines responsables de la coagulation, la moindre lésion ou irritation des muqueuses provoque un saignement et une difficulté de cicatrisation des plaies buccales. L'hémorragie buccale s'avère être peu prise en compte par les patients puisque seulement 41 % de ceux-ci qui rencontrent des saignements inhabituels vont en référer au personnel soignant.(78,79)

La thrombocytopenie est spécifique de certaines molécules parmi lesquelles nous pouvons citer la gemcitabine, le topotécan, la carmustine, le carboplatine, le busulfan, le melphalan et le cyclophosphamide à forte dose. Si la thrombopénie est inférieure à $50\ 000/\text{mm}^3$, le traitement cytotoxique est arrêté et sera repris une fois que les plaquettes auront dépassé un nombre de $100\ 000/\text{mm}^3$. De ce fait, la réalisation régulière de la numération formule sanguine (NFS) est très importante pour suivre l'état du patient avant, pendant et après les cures de chimiothérapie.(22,80)

B) Différents stades de gravité

Grade	Caractéristiques CTCAE
Grade 1	Légère, ne nécessitant aucun traitement
Grade 2	Symptômes modérés, nécessitant un traitement médical ou une cautérisation mineure
Grade 3	Nécessitant une transfusion, un examen radiologique, endoscopique ou une chirurgie élective
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital, nécessitant une prise en charge en urgence
Grade 5	Décès

TABLEAU 16 : CLASSIFICATION DES STADES DE GRAVITE DE L'HEMORRAGIE ORALE (53)

C) Prévention

❖ Hygiène bucco-dentaire

La technique de brossage est très importante pour éviter de créer des lésions au sein de la cavité buccale et favoriser les saignements. Ainsi, comme pour beaucoup d'autres effets secondaires des chimiothérapies, l'utilisation d'une brosse à dents à poils souples voire chirurgicale est vivement recommandée. Concernant les dentifrices, on conseillera ceux qui sont indiqués dans le traitement des gencives sensibles tels que Parodontax®, Meridol® ou Arthrodont®. Si nous prenons l'exemple d'Arthrodont®, il contient de l'acide glycyrrhétinique aux vertus apaisantes et du chlorure de cétalpyridinium reconnu pour limiter la prolifération des bactéries responsables de la plaque dentaire.(81)

❖ Adaptation comportementale

Il est préférable pour le bien du patient de ne pas pratiquer d'auto-médication qui aggraverait les saignements avec par exemple l'utilisation d'AINS ou d'aspirine. Ces traitements favorisent la fluidification du sang et renforceraient ainsi l'hémorragie. Pour

maintenir une hydratation des lèvres et éviter un saignement par gerçure, il est recommandé au patient d'utiliser un baume à lèvres riche en acides gras.(79)

Une alimentation froide et non irritante (aliments acides, épicés, secs) est préconisée afin de limiter la vasodilatation des vaisseaux de la muqueuse buccale. La consommation des parties aériennes de l'ortie (*Urtica urens*) est préconisée pour ses propriétés hématopoïétique, antianémique et hémostatique.

D) Traitements

❖ Acide tranexamique

Des traitements existent pour lutter contre les saignements buccaux. L'acide tranexamique (Exacyl®) est très fréquemment utilisé en bain de bouche ou en tamponnage à une posologie de 2 à 3 fois par jour. Aussi, il est possible d'utiliser la lidocaïne/adréraline en badigeonnage doux avec une compresse stérile. Son action principale est antihémorragique. Il agit en inhibant les activités fibrinolytiques de la plasmine. Concrètement, l'acide tranexamique forme un complexe avec le plasminogène (précurseur de la plasmine) et diminue ainsi considérablement sa transformation en plasmine.(33)

❖ Hémostatiques locaux

Ce sont des solutions locales qui permettent de stopper les saignements par leurs actions hémostatique, pro-coagulante et pro-agrégante. Les dispositifs à base d'alginate de calcium permettent de stopper rapidement le saignement et de favoriser le processus de cicatrisation. En effet, l'ion calcium détient un rôle important dans les mécanismes d'agrégation plaquettaire et de coagulation. Pour l'agrégation plaquettaire, il augmente l'affinité de la liaison entre le récepteur GPIIb/IIIa et le fibrinogène. Dans le mécanisme de la coagulation, il intervient à de nombreux niveaux dans la voie extrinsèque, la voie intrinsèque et la voie commune.

❖ Concentré plaquettaire

Le concentré plaquettaire fait partie des produits sanguins labiles (PSL). Il est prescrit si le taux de plaquettes atteint un seuil inférieur à 30 000/L et/ou si le patient présente des signes hémorragiques tels que des bulles hémorragiques buccales ou des

hématomes par exemple. L'injection est réalisée en milieu hospitalier en moins de 30 minutes sur voie veineuse centrale ou périphérique.(79,82,83)

9) Récapitulatif de la prise en charge des effets indésirables bucco-dentaires

A travers ce tableau récapitulatif, la pluridisciplinarité de la prise en charge des patients est bien mise en évidence. Cette multitude de professionnels de santé peut être concomitante ou successive.

Effet indésirable	Prévention	Traitement	Professionnels de santé impliqués
Mucites	Hygiène bucco-dentaire Palifermine (Kepivance ®) Cryothérapie Hydratation Alimentation adaptée Phytothérapie et homéopathie Thérapie laser basse énergie	Antalgiques de paliers 1 à 3 Bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 % +/- anesthésique et/ou corticoïde Anti-inflammatoires locaux	Pharmacien Chirurgien-dentiste Diététicien-Nutritionniste Oncologue Médecin traitant
Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)	Bilan bucco-dentaire, soins et extractions Examens d'imagerie (panoramique, CBCT, IRM, scintigraphie) Hygiène bucco-dentaire	Antibiothérapie Oxygénothérapie hyperbare (OHB) Technique protéine riche en fibrine Laser de basse énergie Chirurgie	Pharmacien Chirurgien-dentiste Oncologue Stomatologue
Dysphagie	Adaptation alimentaire Adaptation posturale	Compléments nutritionnels oraux (CNO) Alimentation par sonde Nutrition parentérale sur chambre implantable	Diététicien-Nutritionniste Oncologue Pharmacien Médecin traitant
Dysgueusies		Adaptation alimentaire Adaptation comportementale (hygiène et rinçage buccaux)	Diététicien-Nutritionniste Pharmacien Infirmier(e) formé(e) à l'ETP
Nausées et vomissements		Conseils hygiéno-diététiques Protocole anti-émétique Homéopathie Phytothérapie Acupuncture	Pharmacien Diététicien-Nutritionniste Oncologue Infirmier(e) formé(e) à l'ETP Homéopathe Médecin acupuncteur
Xérostomie et hyposialie	Hygiène bucco-dentaire Alimentation adaptée	Hydratants buccaux Sialogogues Substituts salivaires Fluoration Acupuncture	Chirurgien-dentiste Pharmacien Diététicien-nutritionniste Médecin acupuncteur
Infections opportunistes	Hygiène bucco-dentaire Vaccination Surveillance de la thermie Surveillance biologique	Facteurs de croissance g-CSF Antifongiques Antiviraux Antibiotiques	Chirurgien-dentiste Oncologue Médecin traitant Pharmacien
Stomatorragie	Hygiène bucco-dentaire Adaptation comportementale	Acide tranexamique (Exacyl ®) Hémostatiques locaux Concentré plaquettaire	Chirurgien-dentiste Oncologue Stomatologue

TABLEAU 17 : TABLEAU RECAPITULATIF DE LA PRISE EN CHARGE DES EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES DES TRAITEMENTS ANTI-CANCEREUX

V°) Prise en charge pluridisciplinaire de la sphère bucco-dentaire du patient dans le contexte dans mon sujet

Dans le cadre des effets secondaires des traitements anti-cancéreux, nous avons pu voir que de nombreux secteurs des professionnels de la santé sont impliqués. En effet, que le patient soit pris en charge dans un but de prévention ou de traitement, les professionnels qui l'accompagnent sont très divers et doivent communiquer et coopérer afin d'optimiser la situation du patient.

1) La multiplicité des professionnels de santé

A) Les professionnels hospitaliers et de ville intervenants auprès du patient

Lorsqu'il suit un protocole de chimiothérapie, le patient est suivi et entouré par de nombreux professionnels de santé. En effet, il va d'abord suivre un parcours de soin dans un centre hospitalier. Par exemple, au centre de lutte contre le cancer Francois Baclesse (CFB) situé à Caen dans le Calvados, les patients ont la possibilité de suivre un parcours d'Education thérapeutique du Patient conjointement au parcours de soin conventionnel. Ce parcours permet au patient d'être suivi par différents professionnels que ce soit des oncologues, des infirmières, des socio-esthéticiennes, des diététiciens, etc.

D'autre part, les professionnels libéraux paramédicaux et médicaux ont un rôle important pour s'assurer du bien-être du patient et du bon déroulement des traitements. Ainsi, ce sont les pharmaciens d'officine, les infirmières libérales, les kinésithérapeutes, les diététiciens-nutritionnistes ou encore les chirurgiens-dentistes qui pourront accompagner le patient au quotidien.

Tous ces corps de métiers ont pour but de collaborer avant, pendant et après la thérapie anti-cancéreuse pour suivre au mieux le patient et rassembler tous les éléments pouvant lui être utiles.

B) Informer et former les professionnels

Afin d'accompagner le patient le plus justement possible et dans un objectif commun, il est nécessaire que les professionnels de santé élèvent leur niveau de compétences pédagogiques et professionnelles, notamment par le biais d'un consensus de connaissances autour des patients traités par chimiothérapie.

Plusieurs outils sont proposés de nos jours pour améliorer les compétences des professionnels autour des thérapies anti-cancéreuses :

- **Cespharm (84)**

Le Cespharm est un Comité d'éducation et de prévention pour la santé créé en 1959. Il a pour objectif d'aider les pharmaciens à s'informer sur la prévention, l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient. Pour cela, le site du Cespharm contient de nombreux documents d'information et outils éducatifs.

- **PLANETH Patient**

PLANETH Patient est la contraction de Plateforme Normande d'Education Thérapeutique du Patient. C'est une plateforme régionale de coordination, d'information, d'orientation et d'accompagnement en matière d'éducation thérapeutique. Cet outil permet à chaque professionnel de santé de s'informer et de se former sur l'accompagnement et l'éducation thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer. En effet, pour pouvoir suivre et conseiller les patients qui intègrent un parcours d'ETP avec Planeth Patient, les professionnels doivent suivre une formation spécifique sur les molécules de chimiothérapie.

- **OMEDIT Normandie (84)**

Par ailleurs, en collaboration avec l'OMEDIT Bretagne et Pays de Loire et PLANETH Patient, l'OMEDIT Normandie a mis en place en 2020 un groupe de travail « mise en sécurité du patient sous chimiothérapie orale ». Ce groupe a pour mission de travailler sur la mise en place d'outils matériels ou immatériels d'information et de sensibilisation sur le bon usage des médicaments utilisés en cancérologie. De cette mission est née la « boîte à outils » de l'OMEDIT. Celle-ci regroupe les compte-rendus du groupe de travail, les structures d'appui avec la liste des formations disponibles dans la région, les programmes d'ETP, les ressources de compétences disponibles (fiches des anti-cancéreux, informations sur la prise en charge des patients), l'accompagnement pharmaceutique des patients, etc. Depuis quelques années, des fiches d'information sur les traitements anti-cancéreux sont disponibles sur le site de l'OMEDIT Normandie, à destination des professionnels de santé mais aussi des patients. Depuis décembre 2020, ces fiches ont été mutualisées et uniformisées entre les OMEDIT de Normandie, de Bretagne et de Pays de Loire. Ces fiches sont également distribuées par les réseaux de cancérologie comme l'OncoNormandie.

- **Ako@dom**

Par ailleurs, certains prestataires tels que Ako@dom voient le jour. Ako@dom est une solution d'accompagnement destinée aux patients atteints d'un cancer métastatique et traités à domicile par thérapie orale. Ce prestataire permet de former des infirmières libérales aux thérapies orales et elles peuvent ainsi aller visiter les patients pour les suivre et s'assurer qu'ils vivent au mieux leur quotidien avec le traitement.

C) **Maintenir une communication entre tous les professionnels et avec le patient**

D'une part, nous avons vu qu'il est impératif pour un professionnel de santé d'acquérir de nouvelles compétences pour pouvoir guider le patient dans un parcours de soins contre le cancer. Cependant, il est également capital que ces mêmes professionnels de santé communiquent entre eux sur l'état du patient, l'évolution de son cancer, ses craintes, ses attentes, ses réactions. Pour cela, petit à petit sont mis en place des outils pour favoriser la communication inter-professionnelle.

- **Le « classeur de soins »**

Si nous reprenons l'exemple du CLCC François Baclesse, des classeurs de soins ont été distribués aux patients qui suivaient le programme d'ETP. Ces classeurs de soins permettent de regrouper les prescriptions, les résultats d'analyses, les rendez-vous médicaux, les traitements pris ainsi que les informations personnelles du patient. Grâce à ce classeur, le patient possède les informations importantes à chaque fois qu'il se rend à une consultation médicale, à la pharmacie, ou chez un professionnel paramédical. Ainsi, chaque professionnel de santé est au courant de la situation du patient et il peut le soigner de manière adéquate.

- **Les consultations tripartites**

La consultation tripartite est un dispositif instauré au CLCC François Baclesse pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. Lors d'une consultation tripartite, la patiente va consulter trois professionnels de santé à la suite : un médecin oncologue, un pharmacien de Baclesse ou pharmacien d'officine et une infirmière. Cette prise en charge d'une durée de deux heures permet au patient de prendre le temps d'assimiler les informations, de poser des questions. Le médecin oncologue est chargé de lui prescrire et lui expliquer le protocole de traitement. Le pharmacien peut compléter les

informations en réexpliquant les plans de prises, les comportements à adopter avec les traitements et l'infirmière va évoquer avec le patient les potentiels effets indésirables et lui apprendre à les gérer.

- **Les fiches de l'OMEDIT (85)**

Les fiches de l'OMEDIT peuvent constituer un document de coordination de soins et servir de support d'échange entre les professionnels de santé. En effet, le patient va garder une traçabilité des informations qui lui sont communiquées et les professionnels s'accorderont autour de ces informations pour veiller à la mise en sécurité du patient. Ces outils peuvent aussi faire l'objet de point de départ vers la création de multiples outils (carnet de suivi, guide d'entretien...).

- **Le suivi clinique à domicile (SCAD ONCO)**

Le suivi clinique à domicile est un suivi par télémédecine encore à l'état de projet mais se montrant intéressant puisqu'il permettrait diverses actions : une télésurveillance des patients traités en ambulatoire par chimiothérapie anticancéreuse orale et/ou injectable, une coordination entre les professionnels de santé hospitaliers et de ville ainsi qu'une information et formation des professionnels de santé et des patients.

D) Planeth Patient

Comme évoqué ci-avant, Planeth Patient est une structure normande créée en 2019. Cette association possède une antenne par territoire de santé. Planeth Patient a notamment pour mission de favoriser l'équité territoriale et sociale en mettant en relation les patients avec des professionnels de santé au plus proche de leur domicile. Actuellement, il n'est plus nécessaire de se munir d'une prescription médicale pour intégrer un parcours ETP. En effet, une seule orientation par un professionnel de santé ou une prise de contact spontanée par le patient peut permettre l'intégration au parcours de soins. Très fréquemment, Planeth Patient fait le relai entre les centres hospitaliers ou professionnels de ville et le patient. Aussi, il est à noter que le médecin traitant du patient est toujours contacté par le professionnel qui oriente et fait partie intégrante de ce programme.

Depuis la fin de l'année 2020, Planeth Patient travaille sur la restructuration de ses programmes d'ETP pour les condenser en un seul grand programme pluri-

pathologique nommé « Ma santé, j'en prends soin ». Le programme, validé par l'ARS, a une durée de six à huit mois et se déroule en trois grandes parties. Dans un premier temps, le patient et son professionnel de santé référent vont créer ensemble un programme personnalisé correspondant aux attentes et aux besoins du patient lors d'un entretien personnalisé. Lors de cet entretien d'une durée d'une heure, certains ateliers seront retenus par le patient et son référent. En fin de parcours, le professionnel référent et le patient se rencontrent une dernière fois pour faire le bilan de fin de parcours et discuter de l'expérience des derniers mois, des compétences acquises et des ressentis du patient. Ce programme comprend ainsi cinq pathologies chroniques (Obésité, Maladies Cardio-vasculaires, Diabète, Maladies respiratoires et Cancer). Le but de cette restructuration est de construire un module Tronc commun à ces diverses pathologies qui peuvent être multiples chez un même patient et de mettre en place des ateliers transversaux. Les professionnels en charge de la mise à jour du programme ont souhaité insister sur les compétences d'adaptation du patient et surtout sur la dimension psycho-sociale de la maladie au quotidien. Ainsi, plusieurs ateliers pratiques permettent de travailler sur l'impact de la maladie sur la vie, sur les interactions sociales, sur l'image de soi. Ils sont souvent menés par des sophrologues, des psychologues ou encore des patients ressources. D'autres ateliers spécifiques au cancer sont également créés selon les thématiques suivantes : la maladie, les traitements, l'alimentation, les troubles digestifs, les troubles cutanés ou encore l'activité physique.

De plus, le cancer fait partie intégrante des pathologies chroniques et c'est pourquoi il est important d'inclure la maladie à son quotidien pour continuer à vivre autant que possible comme avant l'arrivée du cancer.

Par ailleurs, les ateliers collectifs sont privilégiés car cela permet aux malades d'échanger leurs expériences, leurs émotions, leurs visions de la pathologie.

2) Etude de cas pratique en pharmacie de ville

- **Mise en place de l'étude**

Lors de mon stage de pratique officinal de 6^{ème} année, j'ai mis en place un questionnaire sur les effets indésirables bucco-dentaires des chimiothérapies. Ce questionnaire avait pour but de répondre à plusieurs problématiques : quels traitements engendraient le plus souvent des effets indésirables bucco-dentaires, quels

traitements étaient mis en place pour lutter contre ces effets, quels professionnels intervenaient dans la gestion des effets indésirables.

Ainsi, pendant la durée du stage, j'ai proposé le questionnaire aux patients qui venaient avec une ordonnance de chimiothérapie ou une ordonnance de traitements contre les effets indésirables des chimiothérapies. La majorité des patients m'a répondu positivement et a accepté de remplir le questionnaire.

L'objectif principal de cette étude à petite échelle était de relever les points à améliorer par les professionnels de santé, les éléments sur lesquels insister afin d'augmenter les connaissances du patient et des praticiens pour optimiser la prise en charge globale du patient.

Aussi, pour les patients qui le souhaitaient, je leur soumettais la possibilité selon laquelle un entretien à la pharmacie serait envisageable. S'ils ne voulaient pas prendre un temps de discussion au sein de l'officine, je leur faisais part des autres possibilités d'accompagnement existantes.

- **Résultats de l'étude**

Même si à l'échelle d'une pharmacie d'officine, le nombre de questionnaires rendu apparaît peu conséquent, j'ai tout de même pu mettre en avant certains aspects.

Premièrement, les patients qui ont participé au questionnaire étaient tous majeurs et les âges étaient très variés. 22,2 % des patients avaient entre 20 et 40 ans, 11,1 % avaient entre 40 et 60 ans et 66,6 % avaient entre 60 et 80 ans.

Deuxièmement, les traitements étaient très diversifiés. Je n'ai pas eu à deux reprises la même réponse à la question sur les traitements pris. De plus, il est important de souligner que les patients ne connaissaient pas toujours le nom de leur traitement. Plusieurs patients ont répondu par le nom du cancer dont ils étaient atteints. Cela reflète la complexité des informations transmises par les prescripteurs et la difficulté du patient à assimiler les données médicales.

En ce qui concerne la durée des traitements de chimiothérapie, j'ai pu observer une grande variabilité là encore. En effet, les traitements duraient trois mois pour 12,5 % des patients, six mois pour 37,5 % des patients et plus d'un an pour 50 %. Nous pouvons en déduire que les traitements durent plusieurs mois et ceci augmente le risque de voir apparaître des effets indésirables à court terme mais aussi à moyen et long terme.

D'un point de vue des effets indésirables bucco-dentaires, les réponses ont été une fois de plus très variées. Ci-dessous, nous retrouvons la répartition des effets indésirables observés par les patients. La catégorie « Autres » représente les effets indésirables décrits par les patients qui ne sont pas bucco-dentaires : arthralgies, céphalées, fatigue. Nous pouvons remarquer que les effets indésirables les plus fréquents chez la population interrogée sont les nausées et les vomissements (16 %), les pertes dentaires (16%), les mucites (16%), la dysgueusie (12%) et la dysphagie (12%).

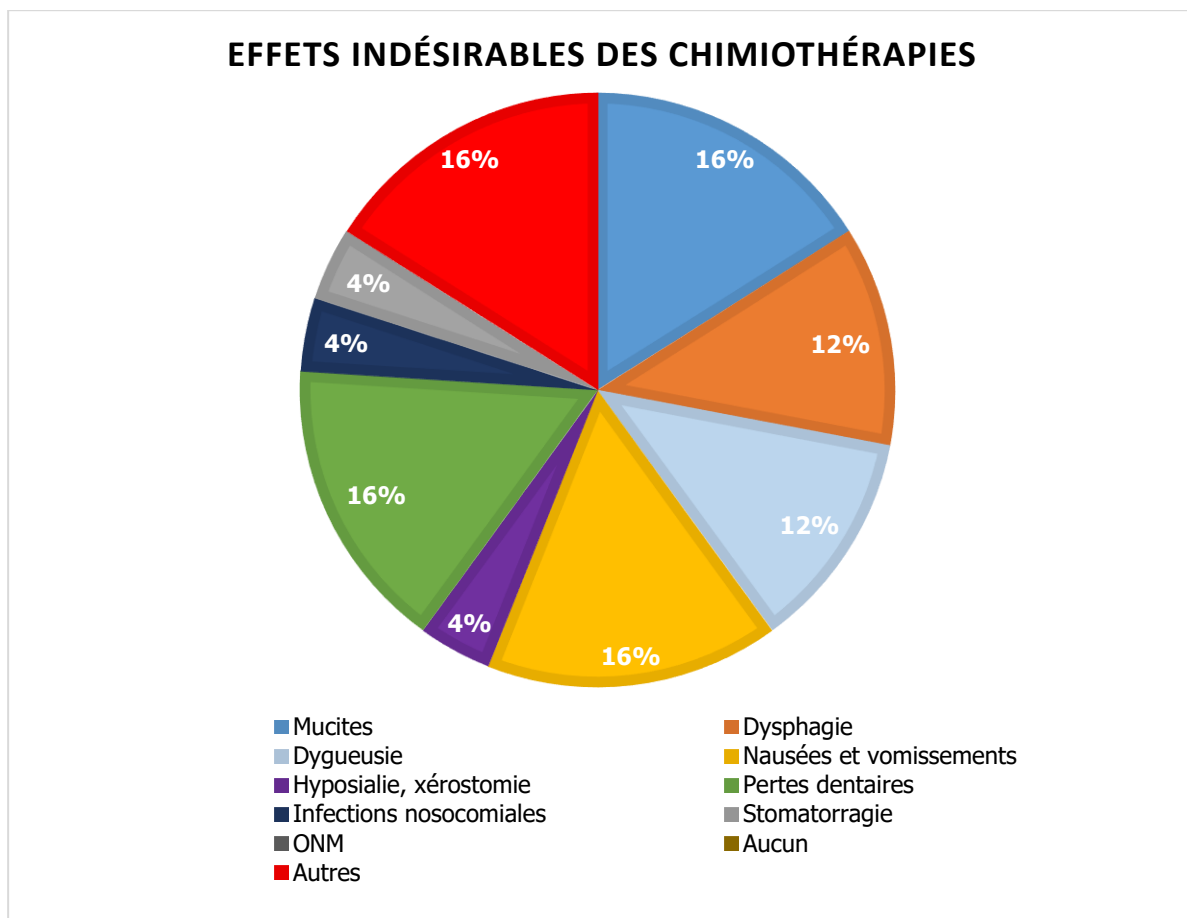


FIGURE 17 : EFFETS INDESIRABLES DES CHIMIOTHERAPIES OBSERVES A L'OFFICINE

En grande majorité, les traitements de lutte contre ces effets indésirables étaient mis en place par le médecin oncologue ou par le médecin traitant.

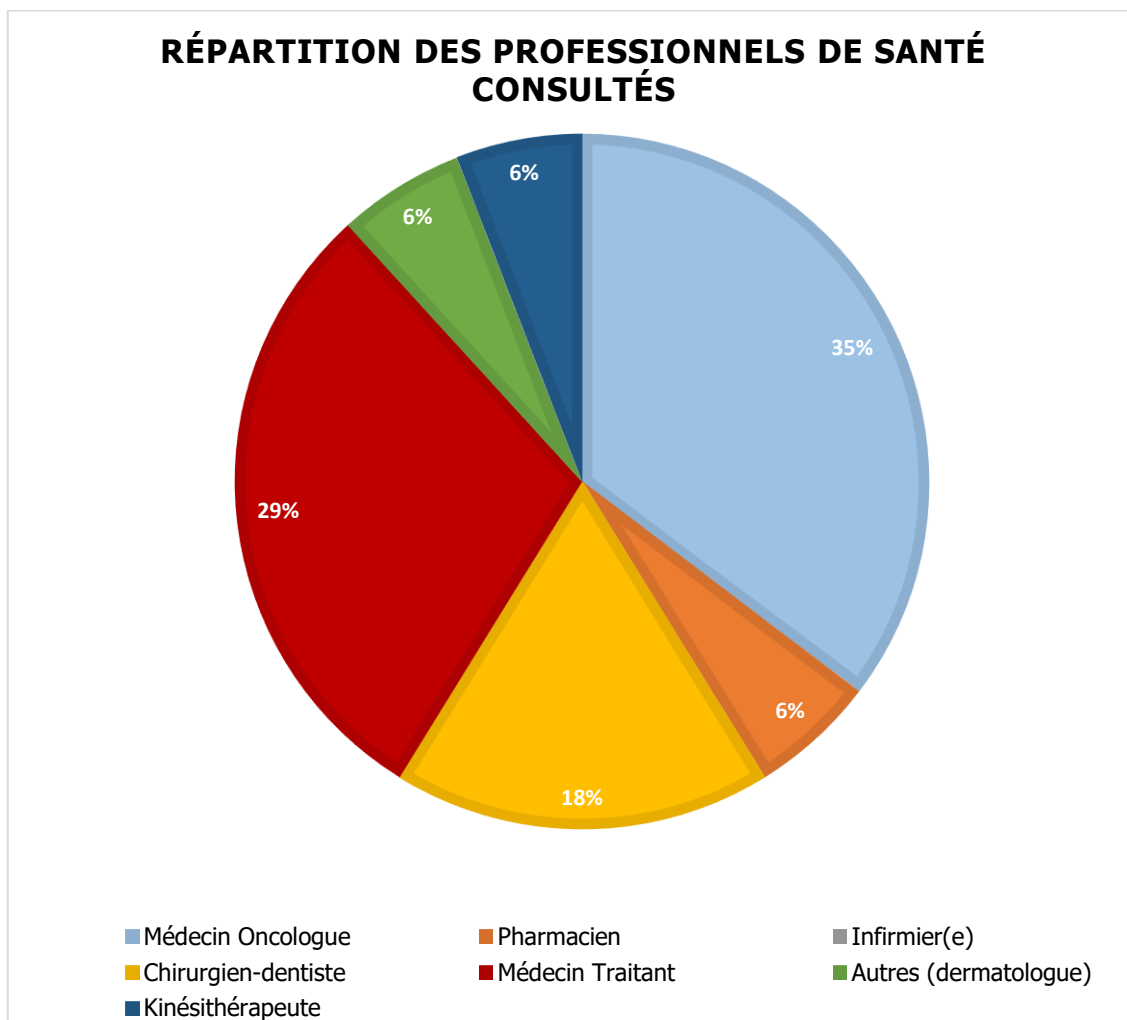


FIGURE 18 : REPARTITION DES PROFESSIONNELLS DE SANTE CONSULTEES POUR LUTTER CONTRE LES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS

Les principales mesures de lutte contre les effets indésirables sont les traitements allopathiques, les mesures hygiéno-diététiques et l'automédication (tramadol, paracétamol, bain de bouche, pommade antalgique). Aucun des patients ayant répondu au questionnaire n'a évoqué les médecines alternatives ou les thérapies innovantes. Ces thérapies semblent être encore trop peu connues pour être utilisées fréquemment.

A l'issue du questionnaire, deux patients ont souhaité approfondir leurs connaissances et avoir un accompagnement durant la maladie. Plus particulièrement, j'ai beaucoup échangé avec une patiente atteinte d'un quatrième cancer en 10 ans. Cette patiente est originaire des Hauts-de-France et vient d'arriver en Normandie. Elle m'a expliqué qu'elle n'avait jamais participé à des programmes d'éducation thérapeutique du patient et qu'elle était très intéressée. Ainsi, je lui ai parlé des

possibilités qu'il existait dans notre région. Notamment, je lui ai présenté Planeth Patient et leur rôle au sein de la région.

VI°) Discussion et perspectives

L'étude réalisée au sein de la pharmacie de l'Eglise à Bretteville-l'Orgueilleuse de janvier à juin 2021 n'a pas permis de collecter de nombreuses réponses. Nous pouvons justifier ceci par plusieurs réflexions : souvent les patients malades missionnaient un proche pour venir chercher le traitement à l'officine donc le dialogue était plus restreint, les patients qui venaient eux-mêmes ne souhaitaient pas s'attarder au comptoir ou alors ils acceptaient le questionnaire mais ne donnaient de réponse. Néanmoins, nous pouvons admettre que même à petite échelle, les réponses sont exploitables et reflètent plutôt bien la réalité à grande échelle. En effet, l'âge des patients est très hétérogène, les effets indésirables sont décrits, très variés et fréquents et les solutions apportées sont diversifiées.

Le cancer se destine à être une pathologie chronique notamment en raison d'une augmentation de l'espérance de vie et d'une meilleure prise en charge des patients. De nombreux conseils et protocoles sont créés pour lutter contre les effets indésirables des chimiothérapies, en particulier bucco-dentaires.

A travers ce travail, j'ai souhaité détailler les effets indésirables bucco-dentaires induits par les chimiothérapies. En effet, il est important de prévenir et soigner ces effets indésirables très fréquents et invalidants afin d'optimiser la guérison du patient.

Aussi, les patients souhaitent insérer leur maladie au sein de leur quotidien et non pas contrarier leurs activités habituelles pour traiter le cancer. C'est pourquoi, les effets indésirables des traitements doivent être prévenus, anticipés et diminués. Comme nous avons pu le voir, les professionnels de santé sont associés dans un objectif commun de soutenir, accompagner et valoriser le patient malade. Ils peuvent assembler leurs compétences très diverses mais complémentaires. Pour favoriser la collaboration, plusieurs outils et structures sont mises en place. Planeth Patient apparaît comme la structure de référence en Normandie pour faire le lien entre les différents professionnels hospitaliers et de ville. Il est évident que cette forme d'accompagnement ambulatoire va se développer dans les prochaines années pour que les patients aient un soutien proche de chez eux et régulier. Nous pouvons également citer le soutien de l'Assurance maladie dans l'accompagnement des patients

sous anti-cancéreux oraux. En effet, l'avenant n° 21 à la convention nationale des pharmaciens titulaires, conclu le 29 juillet 2020, entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et l'Union des syndicats de pharmacie d'officine (USPO) a permis de créer un guide d'entretien pharmaceutique faisant écho aux entretiens pharmaceutiques sur les anticoagulants oraux ou sur l'asthme déjà existants.

Aussi, le Président de la République a lancé, en février 2021, une stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. Quatre priorités nationales ont été énoncées : améliorer la prévention, limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie, lutter contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que les progrès bénéficient à tous. Nous pouvons y voir ici un réel engagement commun présent et futur du corps médical et paramédical, des patients, des associations et des pouvoirs publics.

En ce qui me concerne, la rédaction de ce travail m'a beaucoup apporté. En effet, d'un point de vue des connaissances acquises, j'ai pu apprendre l'existence de beaucoup de traitements pharmacologiques ou non tels que la photobiomodulation ou encore les techniques de déglutition. Je situe également mieux les différentes structures d'accompagnement du patient en Normandie. Aussi, j'ai pu développer de nouvelles compétences par le biais des renseignements apportés au patient concernant les structures d'aide ou encore les effets indésirables des traitements. A travers cette thèse, j'ai pu m'apercevoir que les patients souhaitaient avant tout discuter, raconter leur histoire avec la maladie. En effet, j'ai pu me rendre compte de l'immense complexité du parcours de soin pour eux. Beaucoup m'ont transmis leurs fragilités physique et psychique induites par les traitements. Cela me renforce dans l'idée que l'écoute est primordiale et que cela est le rôle principal du pharmacien qui accueille un patient sous chimiothérapie. Grâce à cette expérience acquise, je comprends mieux comment aborder un patient malade. De fait, il est essentiel d'utiliser un dialogue ouvert, une posture compréhensive afin d'aider le patient à vivre avec son traitement.

Bibliographie

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
2. Santaripa L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. janv 2012;16(1):103-19.
3. Wu X, Mao F, Li N, Li W, Luo Y, Shi W, et al. NF2/Merlin suppresses proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells. *Front Biosci Landmark Ed*. 01 2020;25:513-25.
4. Hutt KJ. The role of BH3-only proteins in apoptosis within the ovary. *Reproduction*. 1 févr 2015;149(2):R81-9.
5. Yu W-W, Jiang H, Zhang C-T, Peng Y. The SNAIL/miR-128 axis regulated growth, invasion, metastasis, and epithelial-to-mesenchymal transition of gastric cancer. *Oncotarget*. 13 juin 2017;8(24):39280-95.
6. Nicolas E, Golemis EA, Arora S. POLD1: Central mediator of DNA replication and repair, and implication in cancer and other pathologies. *Gene*. 15 sept 2016;590(1):128-41.
7. Etre porteur d'une mutation BRCA et gommer le risque des cancers du sein et de l'ovaire [Internet]. BRCA France, cancer du sein et hérédité. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.brcafrance.fr/suivi-brca/>
8. Barbet J, Fouquier A, Thomas Y. *Cancers, vers une révolution thérapeutique?* Iste Editions. London; 2019. 179 p.
9. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 5 févr 2019 [cité 2 oct 2020];20(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387440/>
10. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 13 avr 2015;27(4):450-61.
11. Villedieu M. *Cancérologie: biologie des cancers et cibles thérapeutiques*. Cours magistral présenté à; 2018 sept 12; UFR Santé CAEN.
12. O-Sullivan B, Mason M, Asamura H, Lee A, Van Eycken E, Denny L, et al. TNM Classification des tumeurs malignes. CASSINI. 2017.
13. Incidence et mortalité des cancers: quelles évolutions depuis 1990? [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: </presse/2019/incidence-et-mortalite-des-cancers-quelles-evolutions-depuis-1990>
14. SCORE-Santé [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://www.scoresante.org/tableauficheStatiss.aspx?id=75&fra=1&zon=Auv_B

15. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
16. Chimiothérapie - Traitement contre le cancer | Centre Léon Bérard Lyon [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/parcours-de-soins/traitements-cancer/chimiotherapie>
17. Blais E, Vendrely V, Sargos P, Créhange G, Huguet F, Maingon P, et al. Chimioradiothérapie des cancers de l'œsophage : revue critique de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*. 1 févr 2019;23(1):62-72.
18. La chimiothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-erapie>
19. Traitement d'entretien du myélome multiple - Société canadienne du can [Internet]. www.cancer.ca. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/treatment/maintenance-therapy/?region=on>
20. Anticancéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>
21. Lorient Y, Mordant P. *Cancérologie*. Elsevier Masson. Issy-les-moulineaux; 2011. 551 p. (Cahiers des ECN).
22. Aulagner G, Cazin J-L, Lemare F, Limat S. *Pharmacie clinique, pratique en oncologie*. 2^e éd. Elsevier Masson; 2018. 1192 p.
23. Traitement par 5-FU, capécitabine, flucytosine : la recherche préalable d'un déficit en DPD recommandée dans toute l'Europe [Internet]. VIDAL. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25106/traitement_par_5_fu_capecitabine_flucytosine_la_recherche_prealable_d_un_deficit_en_dpd_recommandee_dans_toute_l_europe/
24. Tallec VJ-L. Traitements anti-cancéreux Toxicités « usuelles ». :93.
25. García-Chías B, Figuera E, Castelo-Fernández B, Cebrián-Carretero JL, Cerero-Lapedra R. Prevalence of oral side effects of chemotherapy and its relationship with periodontal risk: a cross sectional study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. sept 2019;27(9):3479-90.
26. OMEDIT pays de la Loire : fiche aide à la prise en charge des mucites.

27. Bensadoun RJ, Collangettes D, Fricain JC. Management of biotherapy-induced toxicity on oral and gastrointestinal mucosa in the treatment of breast cancer. :7.
28. Gales Y. SOURCES et REMERCIEMENTS. :2.
29. Grille_OAG.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/broyage/res/Grille_OAG.pdf
30. VOISIN CHIRET AS. Cours magistral hygiène. Cours magistral présenté à; 2019 avr; UFR Santé CAEN.
31. Coquan E. Prescriptions médicales ambulatoires d'un patient atteint de cancer. Cours magistral présenté à; 2020 nov 6; UFR Santé CAEN.
32. Morère J-F, Mornex F, Soulières D. Thérapeutique du cancer. 2^e éd. Springer; 2011. 1027 p.
33. Nadine A, Dominique C, Cyrille C, Romain D. Membres du groupe de travail. :28.
34. Park S-H, Lee HS. Meta-analysis of oral cryotherapy in preventing oral mucositis associated with cancer therapy. *Int J Nurs Pract.* oct 2019;25(5):e12759.
35. Problèmes de bouche - Nausées, vomissements, diarrhées et problèmes de bouche [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Nausees-vomissements-diarrhees-et-problemes-de-bouche/Problemes-de-bouche>
36. Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Phytothérapie et homéopathie: conseils et associations possibles. UFR Santé CAEN; 2016. 257 p. (PRO-OFFICINA).
37. Photobiomodulation Therapy [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: https://www.mascc.org/assets/2019_Meeting_Files/2019_Parallel/06parallel_Arany.pdf
38. Fornaini C, Arany P, Rocca J-P, Merigo E. Photobiomodulation in Pediatric Dentistry: A Current State-of-the-Art. *Photobiomodulation Photomed Laser Surg.* déc 2019;37(12):798-813.
39. Thérapie de Laser Basse Energie PBM Mucites Orales - THOR Laser [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.thorlaser.com/oncologie/>
40. Soins bucco-dentaires [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/index.php/system/files?file=2019-02/Fiche%20SBD%20-%20De%20l%27inconfort%20%C3%A0%20la%20douleur.pdf>
41. Bader G. Chimiothérapie et cavité buccale. Cours magistral présenté à; 2020 mars; Faculté d'Odontologie de Rennes.
42. Naveau A, Naveau B. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine.* janv 2006;73(1):7-9.

43. Pitié-Salpétière GL. Infections d'origine dentaire : Complications loco-régionales. 2016;61.
44. Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiburger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Dis.* 2017;23(2):141-51.
45. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res.* mars 2016;27(3):367-75.
46. Limones A, Sáez-Alcaide Lm, Díaz-Parreño Sa, Helm A, Bornstein Mm, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2020;e326-36.
47. Georgakopoulou E, Stebbing J, Scully C. Targeted cancer therapies: Oral health care implications. *J Am Dent Assoc* 1939. févr 2018;149(2):100-11.
48. Gunepin M, Derache F, Cathelinaud O, De Jaureguibery J-P, Bladé JS, Gisserot O, et al. Intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prévention et le traitement des ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates. *Médecine Buccale Chir Buccale.* avr 2013;19(2):91-9.
49. Ostéonécrose de la mâchoire - Troubles osseux, articulaires et musculaires [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public.* [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/ost%C3%A9on%C3%A9crose/ost%C3%A9on%C3%A9crose-de-la-m%C3%A2choire>
50. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent* [Internet]. 2014 [cité 5 déc 2020];2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933473/>
51. Maluf G, Pinho MC de, Cunha SR de B da, Santos PS da S, Fregnani ER, Maluf G, et al. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. *Braz Dent J.* juin 2016;27(3):353-8.
52. Réseau NACRe - Réseau National Alimentation Cancer Recherche - Prévenir la dénutrition au cours du cancer et son traitement [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denuitration-au-cours-du-cancer-et-son-traitement>
53. NCICTC_4.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf
54. WOISARD-BASSOLS V, PUECH M. La réhabilitation de la déglutition chez l'adulte. 2^e éd. Marseille: SOLAL éditeur; 2011. 475 p. (Le monde du verbe).
55. Ameli.fr. Dénutrition chez la personne âgée (> 70 ans) et aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO). 2015;2.

56. alimentation-cancer_2017-11-.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/alimentation-cancer_2017-11-.pdf
57. Cancer : Prise en charge de la dénutrition [Internet]. École de la dénutrition. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ecole-de-la-denutrition.com/denutrition-et-cancer/generalites/prise-en-charge-denutrition/>
58. La nutrition par cathéter (parentérale) | Nutrition Clinique [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nutritionclinique.fr/la-nutrition-parenterale/>
59. Spiral | Wiki - 2.7. Rééducation des troubles de la déglutition [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/wiki/wiki.html?id=2269785>
60. complications chimio_5.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03_tox_chimio/complications%20chimio_5.pdf
61. AFSOS NVCi décembre 2017 [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/02/NVCi-MAJ-J2R-DECEMBRE-2017-VF.pdf>
62. Antiemetics-Summary-Table.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/Antiemetics-Summary-Table.pdf>
63. Jovenin N, Durand P, Dolizy I, Jonveaux E, Jouannaud C, Lancry L, et al. Coordination Mise à jour 2013. :56.
64. Chang WP, Peng YX. Does the Oral Administration of Ginger Reduce Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting?: A Meta-analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Cancer Nurs.* déc 2019;42(6):E14-23.
65. Jovenin N. PARIS, 18 OCTOBRE 2018, 10IÈME CONGRÈS NATIONAL DES SOINS ONCOLOGIQUES DE SUPPORT. :52.
66. Médecines douces et thérapies complémentaires - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-soin/medecines-douces-therapies-complementaires/>
67. Acupuncture-et-cancer_AFSOS.pdf [Internet]. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2014/12/Acupuncture-et-cancer_AFSOS.pdf
68. VIDAL L. Pathologie dentaire et hygiène buccale à l'officine Rôle du pharmacien, conseil et médication. [UFR de Pharmacie]: Clermont Auvergne; 2019.
69. Méfiez-vous de La Sécheresse Buccale [Internet]. The Dentalist. 2014 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://thedentalist.fr/mefiez-vous-de-la-secheresse-buccale/>

70. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®)–Patient Version - National Cancer Institute [Internet]. 2020 [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-pdq>
71. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.2.html>
72. Matthieu R, Valerie C. Prise en charge de la cavité orale après traitement du cancer. :45.
73. Sécheresse buccale et acupuncture - Dr NGUYEN, acupuncteur à Paris [Internet]. Cabinet du Dr NGUYEN, acupuncteur et médecin esthétique à Paris. 2020 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.medecin-acupuncteur-paris.com/acupuncture-ameliorer-secheresse-buccale-ou-xerostomie-liee-au-traitement-contre-le-cancer>
74. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:171-88.
75. Personne recevant une chimiothérapie anti-cancéreuse [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Vaccination-et-maladies-chroniques/Immunodepression/Personne-recevant-une-chimiotherapie-anti-cancereuse>
76. Federico JR, Basehore BM, Zito PM. Angular Chelitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536929/>
77. Qian J, Heywood AE, Karki S, Banks E, Macartney K, Chantrill L, et al. Risk of Herpes Zoster Prior to and Following Cancer Diagnosis and Treatment: A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Infect Dis.* 5 juin 2019;220(1):3-11.
78. Olver I, Carey M, Boyes A, Hall A, Noble N, Bryant J, et al. The timeliness of patients reporting the side effects of chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* oct 2018;26(10):3579-86.
79. Bleeding and Bruising and Cancer Treatment - Side Effects - National Cancer Institute [Internet]. 2015 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/bleeding-bruising>
80. THECITOX [Internet]. OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://onconormandie.fr/lien-ville-hopital/thecitox/>
81. Arthro dont | Pierre Fabre - Oral Care [Internet]. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.arthrodont.fr/>
82. Low blood cell counts: Side effect of cancer treatment [Internet]. Mayo Clinic. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer-treatment/art-20046192>

83. Arrêté du 24 avril 2002 portant homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain. Rev Fr Lab. oct 2002;2002(346):68-76.
84. Cespharm - Prévention-santé [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante>
85. Comptes rendus des réunions [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/mise-en-securite-du-patient-sous-chimiotherapie-orale/comptes-rendus-des-reunions/comptes-rendus-des-reunions,4264,5527.html>

Annexes

Annexe 1 : Tableau classant le pouvoir émétisant des chimiothérapies

Annexe 2 : Protocoles anti-émétiques dans la prévention des NVCI (22,31)

Annexe 3 : Questionnaire sur les effets indésirables bucco-dentaires d'un traitement anti-cancéreux

Annexe 1 : Tableau classant le pouvoir émétisant des chimiothérapies

Fréquences des NVCI	Anticancéreux	
	Injectables	<i>Per os</i>
Très faible (<10 %)	Bevacizumab Bléomycine Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosine Cladribine Daratumumab Fludarabine Nivolumab Obinutuzumab Ofatumumab Pembrolizumab Pixantrone Pralatrexate Ramucirumab Rituximab Trastuzumab Vinblastine Vincristine Vinorelbine	Chlorambucile Erlotinib Gefitinib Hydroxyurée Melphalan Methotrexate Moutarde à la L- Phénylalanine Pomalidomide Ruxolitinib Sorafenib 6-thioguanine Vemurafenib Vismodegib
Faible (10-30 %)	Aflibercept Atezolizumab Belinostat Blinatumomab Bortézomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab	Afatinib Alectinib Axatinib Capecitabine Cobimetinib Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposide Fludarabine

	Cytarabine (<1000mg/m ²) Doxorubicine liposomale pégylatée Docétaxel Eribuline Etoposide 5-Fluoro-uracile Gemcitabine Ipilimumab Ixabepilone Methotrexate Mitomycine Mitoxantrone Nab-paclitaxel Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Pertuzumab Temsirrolimus Topotécan Trastuzumab-emtansine Vinflunine	Ibrutinib Idelalisib Ixazomib Lenalidomide Olaparib Osimertinib Nilotinib Palbociclib Panobinostat Pazopanib Ponatinib Regorafenib Sonidegib Sunitinib Tégafur Uracile Thalidomide Trametinib Vandetanib Vorinostat Venetoclax
Modérée (30-90 %)	Alentuzumab Azacitidine Bendamustine Carboplatine Clofarabine Cyclophosphamide (<1500 mg/m ²) Cytarabine (>1mg/m ²) Daunorubicine Doxorubicine Epirubicine	Bosutinib Cabozantinib Ceritinib Crizotinib Cyclophosphamide Imatinib Lenvatinib TAS-102 Temozolomide Vinorelbine

	<p>Idarubicine Ifosfamide Irinotécan Méthotrexate (>1g/m²) Oxaliplatine Romidepsine Temozolomide Thiotépa Trabectedine</p>	
Très forte (>90 %)	<p>Carmustine Cisplatine Cyclophosphamide (>1500mg/m²) Dacarbazine Mechlorethamine Streptozocine</p>	<p>Hexaméthylmélamine Procarbazine</p>

Annexe 2 : Protocoles anti-émétiques dans la prévention des NVCI (22,31)

Chimiothérapies faiblement émétisantes (LEC) : 10-30 % de NVCI				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Antagoniste NK1				
Corticoïde	Une des trois molécules est prescrite			
Sétron				
Antagoniste D2				
Neuroleptique				

Chimiothérapies modérément émétisantes (MEC) : 30-90 % de NVCI				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Antagoniste NK1	Aprépitant 125 mg ou Rolapitant 180 mg	Aprépitant 80 mg		
Corticoïde	Prednisone 20mg	Si cyclophosphamide, doxorubicine, oxaliplatine ou agents connus pour provoquer des N/V retardés : sétrons + dexaméthasone J2-J3		
Sétron	Ondansétron			
Antagoniste D2				
Neuroleptique				

Chimiothérapies hautement émétisantes (HEC) : >90 % de NVCI				
Protocole 1	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Antagoniste NK1	Aprépitant 125 mg : 1 gélule le matin avant la chimiothérapie (CT)	Aprépitant 80 mg : 1 gélule le matin		
Corticoïde	Prednisone 20 mg : 4 cp le matin, 1h avant la CT	Prednisone 20 mg : 3 cp le matin		
Sétron	Ondansétron 80 mg 1h avant la CT et 12h plus tard			
Antagoniste D2				
Neuroleptique	Olanzapine ou Halopéridol (hors AMM)	Olanzapine ou Halopéridol (hors AMM)		
Protocole 2				
Antagoniste NK1	Nepa (Netupitant 300 mg + palonosétron 0.5 mg) pour les chimiothérapies à base de cisplatine			
Sétron				
Corticoïde	Prednisone 20 mg : 4 cp le matin	Prednisone 20 mg : 3 cp le matin		
Antagoniste D2	Durant le cycle si nausées malgré le trt ci-dessus : Dompéridone orodis : 1 à 2 cp sur la langue, max 8/jour			

	Durant le cycle si vomissements malgré le traitement ci-dessus : Métoclopramide : 1 à 6 cp /j
Neuroleptique	Durant le cycle si nausées et/ou vomissements malgré le traitement ci-dessus : Olanzapine : 10 mg po /j

Annexe 3 : Questionnaire sur les effets indésirables bucco-dentaires d'un traitement anti-cancéreux

Les effets indésirables bucco-dentaires d'un traitement anti-cancéreux

Ce questionnaire est réalisé dans le but d'illustrer par des cas pratiques la thèse portant sur le sujet suivant : **Prise en charge bucco-dentaire à la suite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse – Vers une prise en charge pluridisciplinaire.**

Cet outil concerne les patients qui ont eu ou qui sont actuellement traités par une chimiothérapie orale ou intraveineuse.

NB : Les réponses à ce questionnaire resteront **anonymes**.

1-Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- Moins de 20 ans
- 20 à 40 ans
- 40 à 60 ans
- 60 à 80 ans
- Plus de 80 ans

2-Quel est le nom de votre traitement ?

3-Depuis combien de temps êtes-vous traité par chimiothérapie ?

- Moins d'un mois
- 3 mois
- 6 mois
- 1 an
- Plus d'un an

4-Quel(s) effet(s) indésirables avez-vous pu rencontrer lors de vos cures ?

Plusieurs réponses possibles

- Mucites (inflammation des gencives, altération de la muqueuse buccale, aphtes..)
 - Dysphagie (difficultés pour avaler les aliments, les boissons)
 - Dysgueusie (certains aliments semblent avoir changé de goût, vous avez un goût métallique dans la bouche..)
 - Nausées et/ou vomissements (avant la chimio ou après)
 - Hyposialie, xérostomie (diminution de la quantité de salive voire sécheresse buccale)
 - Pertes dentaires, déchaussement des dents
 - Infections opportunistes (mycoses, infections bactériennes, infections virales)
 - Stomatorragie (saignements des gencives, des muqueuses..)
 - Ostéonécrose de la mâchoire (os de la mâchoire qui se creuse)
 - Aucun
 - Autres :
-

.....
.....
.....
5-Si vous en avez eu, vers quel(s) professionnels de santé vous tournez-vous pour signaler ces effets indésirables ? *Plusieurs réponses possibles*

- Médecin Oncologue
 - Pharmacien
 - Infirmiers
 - Chirurgien-dentiste
 - Médecin traitant
 - Autres :
-
.....

6-Quels types de traitements ont été mis en place pour lutter contre ces effets indésirables ? *Plusieurs réponses possibles*

- Traitements prescrits par un médecin (médecin oncologue ou médecin traitant)
 - Traitements allopathiques conseillés par un professionnel de santé hors prescription (Motilium, dentifrices fluorés, salive artificielle...)
 - Techniques innovantes (Laser, chirurgie..)
 - Médecines alternatives : homéopathie, phytothérapie, acupuncture, sophrologie, réflexologie, mésothérapie..
 - Mesures hygiéno-diététiques adaptées : alimentation, activités, hygiène bucco-dentaire,...
 - Auto-médication (prendre des médicaments par soi-même)
 - Autres :
-
.....
.....
.....

7- Parmi les traitements utilisés, quels sont ceux qui ont été les plus efficaces pour vous ?

.....
.....
.....
.....
.....

8- A propos de votre traitement, souhaiteriez-vous approfondir vos connaissances sur les indications, les effets indésirables, les précautions d'emploi par le biais d'entretiens pharmaceutiques ou de programmes d'éducation thérapeutique ?

- OUI
- NON

Merci infiniment pour votre participation !
Pauline Vallée, étudiante en 6^{ème} année filière Officine



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE A LA SUITE D'UNE CHIMIOThERAPIE ANTI-CANCEREUSE – VERS UNE PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE

Résumé

Le cancer atteint de nombreux patients en France et le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter. Cependant, des traitements innovants voient régulièrement le jour pour permettre de rallonger l'espérance de vie des patients. La sphère bucco-dentaire est une zone particulièrement fragilisée par les traitements anti-cancéreux. Pour aider au mieux les patients, de nombreux professionnels de santé peuvent agir de concert pour les accompagner, les guider vers un quotidien plus confortable, plus supportable.

TITLE

ORAL NURSING FOLLOWING CHEMOTHERAPY – IN THE DIRECTION OF PLURIDISCIPLINARY CARE

Summary

Cancer affects many patients in France and the number of new cases is continuously extended. Yet, innovating treatments regularly see the light of day to enable the increase of life expectancy. Oral sphere is particularly weakened by anticancer treatments. Loads of health professional should work together to accompany, guide to an everyday life more comfortable, more bearable.

Mots-clés

CANCER – CHIMIOThERAPIE - BUCCO-DENTAIRE – EDUCATION THERAPEUTIQUE – PATIENT - PLURIDISCIPLINAIRE

Nom et prénom de l'auteur : Vallée Pauline