



HAL
open science

Les médicaments responsables de pathologie bucco-dentaire et la prise en charge de ces pathologies

Abdesslem Moulay

► **To cite this version:**

Abdesslem Moulay. Les médicaments responsables de pathologie bucco-dentaire et la prise en charge de ces pathologies. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04653975

HAL Id: dumas-04653975

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04653975v1>

Submitted on 19 Jul 2024

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

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



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

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 JUILLET 2024

PAR

Monsieur MOULAY Abdesslem

Né le 25 février 1996 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Les médicaments responsables de pathologie bucco-
dentaire et la prise en charge de ces pathologies**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Phillipe PICCERELLE

Membres : Madame le Docteur Hadjer BOUNAB

Monsieur le Docteur Yanis ZIANE

Monsieur le Docteur Amine YAHIAOUI

Membre invité : Monsieur le Docteur Yanis MOUSSA

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

RMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À **Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE**, je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Depuis la PACES, vous êtes une source d'inspiration pour moi et tant d'autres. J'espère pouvoir continuer d'apprendre auprès de vous durant mon internat. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération et de ma profonde gratitude.

À **Madame le Docteur Hadjer BOUNAB**, je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je t'ai connue en 2e année et, depuis, tu as toujours été présente lorsque j'ai eu besoin de toi. Tu es aussi, par la force des choses, un exemple pour beaucoup de femmes musulmanes. Tu as traversé et relevé les épreuves haut la main. Je souhaite que ton exemple en inspire d'autres.

À **Monsieur le Docteur Yanis ZIANE**, je tenais à te remercier pour tout ce que tu m'as apporté pendant mon cursus. Les conseils que tu m'as donnés pour la préparation du concours d'internat ont été primordiaux. Je tenais à te remercier du fond du cœur pour tout, pour nos débats sur la vie. Tu es une personne très instruite avec une force de caractère incroyable. Enfant de Tizi Ouzou, tu es venu, tu as vu, tu as vaincu, et te voilà Docteur en pharmacie. Tu es un exemple.

À **Monsieur le Docteur Amine YAHIAOUI 31**, tout d'abord, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Te côtoyer ces années a été un véritable plaisir. De plus, j'ai eu la chance de travailler et d'apprendre à tes côtés. Tu m'as prodigué beaucoup de conseils au début, je tiens à te remercier.

À **Monsieur le Docteur Yanis MOUSSA**, Yanis MOUSSA, l'auteur de la thèse du peuple. Tu as été la personne la plus importante de mon cursus. À travers ces quelques mots, je voudrais te témoigner ma reconnaissance pour ce que tu as fait pour moi. Tu as créé autour de toi une véritable famille dont tu es la clé de voûte. Merci du fond du cœur pour tout. Je te souhaite de la réussite dans ton nouveau projet professionnel.

À mes parents à qui je dois tout,

À toi Maman, il m'est difficile de te remercier avec seulement quelques mots, toi, la personne la plus importante de ma vie. Je voulais te remercier pour tous les efforts et les sacrifices que tu as faits. Aujourd'hui, si je suis là devant ce jury, c'est avant tout grâce à toi. Cette thèse, je te la dédie. Même si je ne te le dis pas assez, sache que je t'aime de tout mon être. Merci Maman <3

À toi Papa, je te remercie d'avoir fait de moi un homme. Tu es une source d'inspiration et un modèle pour moi. Tu t'es battu pour nous toutes ces années pour que l'on ne manque de rien. Je suis fier aujourd'hui de te présenter ma thèse et de l'accoler à ton nom. Je t'aime papa.

À toi, Meriem, ma sœur, je te dois simplement tout. Sache que l'aide que tu m'as apporté toutes ces années a été vitale pour la réussite de ce projet et que sans toi rien de tout cela n'aurait été possible. Tu es ma première confidente, celle que je consulte à chaque choix important de ma vie. Je ne te le dis jamais par pudeur, mais sache que je t'aime, ma sœur la Major, et que je serai reconnaissant de ce que tu as fait pour moi jusqu'à mon dernier souffle.

À mon **frère Sofian** et sa **femme Youssra**, je vous remercie pour ce que vous avez fait pour moi. Merci.

À **Bilel**, je souhaite te remercier pour ton soutien depuis le début de ce projet. Tu représentes beaucoup pour moi, tu es la plus belle chose qui soit arrivée à notre famille. Tu es une bénédiction, qu'Allah te préserve. Je t'aime body.

À **mes neveux et mes nièces**, je vous souhaite le meilleur et de la réussite. Sachez que je serai toujours là pour vous et un soutien, quoi que vous fassiez, je serai votre premier fan. **Aaron, Jennah, Isaac, Inaya**, je vous aime <3

À **mon Papi**, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Les sorties à la plage et au parc, tous les goûters chez toi ont bercé mon enfance. Tu es un homme au grand cœur. Même si aujourd'hui la maladie a pris le dessus, sache que je t'aime. <3

À **ma Mamie**, je voulais te remercier d'avoir pris soin de moi durant toutes ces années, de m'avoir tant chouchouté. Sache que je garde et garderai des souvenirs incroyables. Je t'aime Mamie.

À **ma sœur aînée Amina**, tu es pour moi l'incarnation de la femme parfaite. Malgré la distance, tu as su rester près de moi. Je ne te le dis pas assez souvent, mais sache que je t'aime, ma sœur, et je suis fier de ce que tu as accompli. Dieu t'a donné un mari **Moulay** et des enfants (**Mohamed, Ines, Ikhram, Fatima**) magnifiques que j'aime de façon démesurée. Ils sont le reflet de ton éducation. Je leur souhaite de suivre le chemin que j'ai entrepris et de devenir des docteurs in cha Allah. Qu'Allah vous bénisse, je vous aime <3

À **TeamFamilyLunionFaitForce : Hayette, Mama, Kamil, Chris, Mehdi, Mansouria, Moussa**, je tenais à vous remercier pour tous nos bons moments passés ensemble. Je vous aime, la Team.

À mes oncles **Norredine, Abdallah**, je tiens à vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre droiture et votre comportement m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Je tiens aussi à vous remercier pour tous nos moments thé et toutes vos invitations. J'espère qu'Allah vous le rendra mille fois. Jazakoum Allahu khayaran.

À mes oncles **Charef, Sadek et Omar**, sachez que je vous aime énormément. Je voulais vous remercier du fond du cœur pour tout l'amour que vous me portez. J'espère que Dieu vous protégera et fasse que nous continuerions à rigoler ensemble pendant longtemps.

À mes cousins **Bilal, Anas et Ayoub**, je veux vous dire que je vous aime. Je vous souhaite que de la réussite.

À **ma cousine de Paris, Meriem**, je te remercie. Ta gentillesse et ta générosité sont tes plus belles qualités.

À mes cousines **Sabrina et Sofia**, avec qui j'ai partagé mes étés à la plage. Sachez que ces souvenirs sont gravés à jamais. Je vous aime les filles.

À **Miloud**, mon cousin, sa compagne **Sandrine**, et mes deux merveilleux cousins **Nathan et Samuel**, Je voulais vous témoigner mon amour et vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci infiniment.

À **Amel et Abder**, ma grande sœur et mon grand frère de cœur, Je voulais vous dire merci pour votre soutien depuis le début. Vos encouragements ont été d'une grande utilité. Je vous remercie infiniment. Que Dieu vous comble de bonheur avec cet heureux événement qui vous attend. Je vous aime.

Mangeurs de chorba

Ali alias 46, mon frère, je tiens à te témoigner mon admiration. Tu es un exemple pour nous tous. Ta persévérance t'a permis d'écrire l'histoire en finissant 46ème aux ECN, tu le mérites amplement. Je t'aime en Allah, mon frère.

Yacine, tu es probablement la personne que j'ai le plus charrié durant tout mon cursus. J'ai eu mes plus gros fous rires avec toi et je n'ose pas imaginer ce que ces années de fac auraient été sans toi. Tu es une personne que j'aime énormément, même si je ne te le dis jamais. J'espère pouvoir être témoin de tes bêtises pendant encore longtemps. Merci à toi. <3

Enzo, la Légende de la Fac, ton histoire reflète tellement ce que tu es, un 0,001%. Je voulais te remercier pour tout ce que tu m'as apporté. Tu as été ma tayaba à deux reprises à Rungis, tu m'as accompagné lors de l'une des épreuves les plus importantes de ma vie. Je tiens à te remercier. Je souhaite également remercier ton épouse **Marina**, qui est une femme extraordinaire avec le cœur sur la main. Je vous souhaite le succès dans tout ce que vous entreprendrez.

Khaled, Dr Broc, mon frère, je te remercie pour tous ces moments privilégiés passés avec toi. Tu es une personne tellement sincère. Venu à l'âge de 12 ans de Khenchla, ta rigueur et ton travail t'ont permis de réussir et d'être l'homme que tu es. Tu es un exemple de persévérance. Je te souhaite le succès. Je t'aime, mon frère.

À **Adel**, mon frère tunisien, pilote de F1 (Recordman du Marseille-Martigues), je tiens à te remercier pour ces belles années passées ensemble. Je te souhaite beaucoup de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que personnelle (17/08/24 <3).

À **Tristan**, alias Abdelhamid s'il perd la casquette, malgré tes folies, je te remercie pour ton soutien et ta gentillesse, surtout dans les moments difficiles. Tu es mon premier ami de Jouques et sûrement le dernier...

À **Mouloud** ou Hamid pour les intimes, je souhaite te faire part de toute mon amitié à travers ces quelques mots. Tu te distingues par ta gentillesse et ta simplicité. Ta présence aujourd'hui m'honore. Cependant, j'attends toujours ton mariage en Algérie avec IMC > 35.

À **Karim.M**, mon frère dignois, dont la nomination au gouvernement algérien m'impatiente. Je n'oublierai jamais toutes nos conversations téléphoniques, nos délires, mais également tous les matchs de l'équipe nationale que l'on a pu partager ensemble. Merci pour tout.

À **Wacim**, la force tranquille, sauf au foot, je tiens à te témoigner ma reconnaissance pour ton soutien, ta bonne humeur et tous les bons moments passés ensemble.

À **Ylies.G**, l'un des premiers amis de ce groupe que j'ai rencontré, je profite de ces remerciements pour t'exprimer ma profonde gratitude. Dès le début de ce long périple, tu as toujours su trouver les mots justes ainsi que les meilleurs conseils qui m'ont aidé durant toutes ces années.

À **Angelo**, le seul supporter parisien que j'aime, ta générosité et ta gentillesse sont inégalables. Ton aide m'a permis de poser les bases de cette thèse. Je souhaite t'en remercier.

À **Hakim alias Damso**, je te remercie pour la patience dont tu as fait preuve face à toutes mes provocations. J'espère qu'un jour tu trouveras la force de me pardonner. Plus sincèrement, merci pour tout frerot.

À **Karim.A**, merci pour ta joie de vivre. Sache que ton parcours et les épreuves que tu as surmontées ont permis de mettre Chlef sur la carte. Plus sérieusement, tu m'as régalié toutes ces années.

À **Morad**, alias le coach, je souhaite te faire part de tout mon respect pour ce que tu as accompli et bâti. J'espère qu'Allah te facilitera dans tout ce que tu entreprendras de nouveau. Tu vas laisser une place vide (celle de la cafèt).

À **Soheib** et à toutes nos soirées thé, j'ai été honoré de partager des moments privilégiés avec toi. Tu es l'auteur de la plus belle thèse à laquelle j'ai été convié. Merci pour ton sourire, ta gentillesse et de m'avoir permis d'être un de tes amis. Je t'aime, mon frère.

À **Yassine Pika**, je souhaite te remercier pour ta gentillesse et je te souhaite que du bonheur pour la suite, mon frère chaoui.

À **Amelia et Eva**, je tiens à vous remercier pour tous les fous rires partagés ensemble. Vous êtes de loin les personnes les plus drôles que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon cursus. Merci pour tout.

À **Redha**, il y a tellement de choses à dire sur toi que ça pourrait faire l'objet d'une thèse. Tu es un frère que jamais je n'oublierai. Malgré la suspension, tu es revenu dans mon cœur et tu le resteras à vie. Je voulais te remercier pour ton aide et ta présence depuis la L2, tes fous rires légendaires et tes expressions résonneront à jamais dans mon cœur. Même si de Mosta à Bejaia, l'autoroute n'existe pas, ça ne change rien, il y a la A7. Je t'aime.

À **Fahem**, ma pupille gauche, je souhaite te remercier pour tout ce que tu as fait. Ta générosité est sans égale. Tu es un véritable frère pour moi. Je t'aime vraiment énormément. Tu m'as fait partager mes plus gros fous rires de ces dernières années et tu as toujours su me mettre sur un piédestal. J'espère te garder le plus longtemps possible auprès de moi.

À **Hoda**, ma binôme, je voulais te remercier pour avoir accepté d'être ma binôme, de partager et écrire cette histoire ensemble. Sache que tu as été le meilleur binôme que j'aurais pu avoir et que je ne t'échangerais pour rien au monde. Je suis fier de voir la femme que tu es devenue. Sache qu'on n'oublie jamais son binôme. <3

À **Brahim**, mon frère Mzab, je t'ai connu un peu tardivement à la fac, mais tu es rentré directement dans mon cœur. Tu es un homme avec un cœur extraordinaire. Tu as su prendre soin de moi. Sache que je t'aime énormément.

À **Nourya**, je souhaite te remercier pour ces années ou presque... passées ensemble. Tu es une femme brillante et intelligente. J'ai été honoré de te rencontrer. Tu n'es pas une personne qu'on oublie. Je te souhaite la réussite pour les échéances à venir.

À **Ilyes El Asri**, probablement l'homme le plus brillant que j'ai rencontré, je voulais te remercier pour tous tes conseils et tout le bien que tu apportes autour de toi. Le bruit de ton surlignage résonnera toujours dans ma tête. Merci pour ces belles années.

À **Sofiane Siroukane**, la machine, tu es le plus fort, tu es le plus beau, tmtc. Plus sérieusement, merci d'avoir créé autour de toi une équipe soudée. Je te souhaite la réussite pour la fin de ton cursus.

À **Wiam et Diana**, le duo magique, je voulais tout simplement vous remercier à travers ces quelques mots pour l'importance que vous m'avez accordée. Vous êtes toujours de bons conseils. Vous pourrez toujours compter sur moi.

À **Meri**, alias le D, l'une de mes plus belles rencontres durant mon cursus. Je souhaite te témoigner ma plus profonde amitié. Toi, la première cause de consultation chez le dentiste. Շնորհակալ եմ ամեն ինչի համար, մաղթում եմ միայն հաջողություն.

À **Sokaina et Amine**, je voulais vous remercier pour ces années. Je vous ai connus séparément, l'un à la fac, l'autre au quartier, maintenant vous voilà mariés. Je suis tellement fière de vous. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

À **Ida**, ma fournisseuse officielle de cours, fiches, annales, je tiens à te remercier pour ton implication et ton aide tout au long de mon cursus. Nous avons passé le concours en même temps et nous avons réussi ensemble. Je suis tellement content pour nous. Je te souhaite plein de belles choses.

À **Lucille**, alias Lulu présidente du groupe 4, tu es une personne incroyable. Je voulais te remercier chaleureusement pour tout ce que tu apportes autour de toi. Tu es toujours là à vouloir aider, partager et pousser les autres vers le haut. Tu es une bénédiction pour toute personne qui se trouve sur ton chemin.

À **Malaury**, je souhaite te dire merci pour toutes ces belles années passées à la fac. Tu es une femme formidable. Malgré nos contradictions, tu as toujours su faire preuve de respect. Je te souhaite bonne continuation dans ta vie professionnelle.

À **Ozlem**, je tiens à te remercier pour ta gentillesse et ta joie de vivre. Tu es une personne très respectueuse, de confiance. Je te souhaite bon courage pour la suite de ton cursus. Teşekkür ederim küçük kız kardeşim.

À **Chaimae**, à travers ces petits mots, je voulais te remercier du fond du cœur pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi. Tu as un cœur en or. Tu as été présente lorsque j'en ai eu le plus besoin. Je te connais seulement depuis 4 ans mais tu es l'une des personnes en qui je fais le plus confiance. Je te souhaite réussite et concrétisation dans tout ce que tu entreprendras. Merci pour tout, Teressita.

À **Norhimane**, tout d'abord, je tenais à te remercier chaleureusement pour avoir relu ce travail. Je voulais également te remercier pour toute la bonne humeur que tu m'apportes quand je te vois. Tu es une femme travailleuse et intelligente. Merci, In cha allah tu ramènes un prix Nobel à Tebboune.

À **Jihane et Sawssan**, je voulais vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté de positif. Vous êtes des femmes accomplies et indépendantes. Vous pouvez être fières de vous, les filles. Je vous souhaite la réussite pour la fin de votre cursus. (٢٦)

À **Alycia**, ma rencontre la plus improbable. C'est simple, tout nous oppose et malgré tout, on a réussi à tisser une amitié solide. Je souhaite te remercier pour le respect et ton ouverture d'esprit, pour toutes nos années d'études et tes demandes parfois insolites comme en PACES... Bon courage. Je te souhaite de concrétiser tous tes projets.

Aux sœurs Berkat Melissa et Ines, je veux vous remercier pour votre simplicité et la bonne humeur que vous dégagez. Bon courage pour la suite, les filles.

À **Fatima**, ma cousine, tu es une personne riche en qualités avec le cœur sur la main. Je te souhaite que de la réussite pour la suite.

À **Anis**, je te remercie pour la contribution et ta générosité. Tu m'as donné tous tes livres pour que je puisse préparer au mieux le concours dans les meilleures conditions. Je t'en serai reconnaissant à jamais. Ma réussite, je te la dois. Merci du fond du cœur, mon frère. Je t'aime.

À **Yassin Chika**, je te remercie pour les mots justes que tu as su trouver à une période où c'était compliqué. Tu as su me remotiver, ce qui m'a permis de repartir de l'avant. Merci, frère.

À **Julie**, merci pour ta gentillesse. Tu es une femme attachante et spontanée, parfois trop... Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite.

À **Souleyman, Yassin, El arrif et Momo**, mes frères d'une autre mère, je souhaite vous remercier pour votre soutien. Même si les études nous ont un peu éloignés, je sais que je peux toujours compter sur vous. J'ai ramené un titre de docteur au quartier. Je vous aime, mes frères, et je vous souhaite la réussite dans tout ce que vous entreprenez.

À **Mohamed Farissi**, mon compagnon de voyage, je voulais te remercier pour tout ce que tu m'as apporté de positif. Tu es un frère d'une loyauté sans égale. Qu'Allah te facilite et concrétise tous tes projets.

À **Nadir Khouya**, l'une des plus belles rencontres de ma vie. Tu as été présent tout au long de mon cursus. Tu as toujours pris de mes nouvelles, tu as été mon livreur numéro 1 de malbouffe. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi ces 10 dernières années. Merci, je t'aime, mon frère.

À **Ruth**, je souhaite te remercier pour la confiance que tu m'as accordée. Tu es une patronne remarquable. Tout simplement, merci pour tout, patronne.

À **la Pharmacie de L'Estaque**, je tenais à remercier toute l'équipe pour votre accueil et votre bienveillance. **Marie, Mickael, Lynda, Perrine, Sandrine**, merci pour tout. <3

Je souhaite également remercier **Nabil Seradj, Naoufel, Khaled Ghemeri, Elies Seghir, Mouad, Aymen, Elies, Selim, Yanis L, Noria**, vous êtes des exemples de réussite. Merci à vous, les gars.

<3

***« L'Université n'entend donner aucune approbation,
ni improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs. »***

Sommaire

Introduction	20
1 Historique	22
2 Physiologie	23
2.1 La cavité buccale.....	23
2.1.1 La muqueuse buccale.....	24
2.1.2 L'épithélium.....	25
2.1.3 Autres cellules.....	26
2.1.4 La membrane basale.....	26
2.1.5 Le tissu conjonctif.....	27
2.1.6 La gencive.....	27
2.2 L'odonte.....	34
2.2.1 L'émail dentaire.....	34
2.2.2 La dentine.....	41
2.2.3 La Pulpe dentaire.....	43
3 Physiopathologie bucco-dentaire médicamenteuse	45
3.1 Hypertrophie gingivale médicamenteuse(HGM)	45
3.1.1 Physiopathologie.....	46
3.1.2 Facteur de risque.....	49
3.1.3 Présentation clinique	50
3.2 Les mucites	51
3.2.1 Mucites médicamenteuses	52
3.2.2 Physiopathologie.....	54
3.2.3 Facteurs de risques	56
3.2.4 Présentation clinique	57
3.3 Coloration de l'émail et hypoplasie dentaire.....	62
3.3.1 Physiopathologie.....	62
3.3.2 Facteur de risque.....	64
3.3.3 Présentation clinique de l'hypoplasie dentaire.....	65
3.3.4 Présentation clinique de la coloration de l'émail.....	66
4 Les médicaments inducteurs	68
4.1 Hypertrophie gingivale	68
4.1.1 Les Inhibiteur calcique.....	69
4.1.2 La Phénytoïne.....	74
4.1.3 Ciclosporine A.....	77
4.2 Mucites.....	81
4.2.1 Les anti-cancéreux conventionnel.....	81
4.3 Coloration dentaire et hypoplasie de l'émail	86
4.3.1 Cycline	86
4.3.2 Structure chimique et classification	87
4.3.3 Relation structure activité (RSA)	91
4.3.4 Mécanisme d'action	91
4.3.5 Effets indésirables	92

5	Prise en charge et rôle du pharmacien	93
5.1	Hypertrophie gingivale	93
5.1.1	Prise en charge	93
5.2	Mucite	94
5.2.1	Rôle du pharmacien	94
5.2.2	Prise en charge	94
5.3	Coloration de l'émail et hypoplasie dentaire	96
5.3.1	Rôle du pharmacien	96
5.3.2	Conseils	96
5.3.3	Prise en charge hypoplasie.....	97
5.3.4	Prise en charge de la coloration de l'émail	98
6	Conclusion.....	99
7	Bibliographie.....	100

Introduction

La santé bucco-dentaire est un élément fondamental du bien-être général et de la qualité de vie des individus.

Cependant, cette composante essentielle de la santé humaine est souvent affectée par divers facteurs, parmi lesquels l'utilisation de médicaments occupe une place prépondérante.

Les médicaments, bien qu'ils soient vitaux pour le traitement et la gestion de nombreuses affections médicales, peuvent également exercer des effets indésirables néfastes sur la cavité buccale et les structures dentaires, entraînant ainsi une gamme variée de pathologies bucco-dentaires.

Au fil des décennies, l'arsenal thérapeutique disponible s'est considérablement élargi, offrant des solutions pharmaceutiques pour un éventail croissant de maladies et de troubles médicaux.

Cependant, cette diversification des médicaments a également entraîné une augmentation notable des cas de pathologies bucco-dentaires induites par des effets secondaires médicamenteux.

Ces effets indésirables peuvent affecter les tissus gingivaux, les dents, les muqueuses buccales, la salive et d'autres composants de l'environnement oral, entraînant des complications cliniques telles que la gingivite, la xérostomie, la dysgueusie, l'hypertrophie gingivale, les aphtes, hypoplasie dentaire, la coloration de l'émail et la nécrose osseuse de la mâchoire.

Cette thèse explore le lien complexe entre l'utilisation de médicaments et le développement de pathologies bucco-dentaires, en se concentrant sur l'évaluation, la prévention et la gestion clinique de ces effets indésirables. Elle vise à enrichir la compréhension des effets secondaires médicamenteux dans l'odontologie et la médecine buccale. L'objectif principal est de fournir aux professionnels de la santé des connaissances approfondies pour reconnaître, prévenir et gérer ces pathologies.

Pour cela, dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la physiologie bucco-dentaire, en détaillant la structure et la fonction de la muqueuse buccale ainsi que des composants de l'organe dentaire.

La physiopathologie dentaire est ensuite abordée, mettant en lumière les pathologies courantes touchant la muqueuse buccale et les structures dentaires, telles que l'hypertrophie gingivale, les aphtes, la coloration de l'émail et l'hypoplasie dentaire.

Nous explorons ensuite les causes médicamenteuses de ces affections, en détaillant les classes de médicaments associées à chacune d'elles. Des exemples incluent les inhibiteurs calciques, la phénytoïne, la ciclosporine A, les cyclines et les anti-cancéreux, parmi d'autres.

Enfin, nous abordons la prise en charge des pathologies bucco-dentaires induites par les médicaments, en mettant l'accent sur la prévention primaire, la surveillance pendant le traitement, le suivi après traitement et les options de traitement réparateur disponibles.

1 Historique

Dans l'antiquité on retrouve les premières traces d'utilisation de substances médicinales, où diverses plantes et minéraux étaient utilisés pour traiter les affections. Bien que les preuves historiques spécifiques d'effets indésirables bucco-dentaires soient limitées, il est probable que certaines de ces substances aient eu des effets néfastes sur la santé bucco-dentaire (1).

Aux Moyen Âge, les pratiques médicales étaient souvent basées sur des croyances religieuses et des traditions empiriques. Les remèdes à base de plantes et les préparations minérales étaient couramment utilisés, mais les effets indésirables sur la santé bucco-dentaire n'étaient pas systématiquement documentés.

Durant la Renaissance avec le développement de la médecine moderne, notamment l'émergence de la pharmacologie, de nouvelles substances médicamenteuses ont été découvertes et utilisées. Cependant, la connaissance des effets indésirables bucco-dentaires était encore limitée à cette époque (2).

Au cours du 20^e siècle, avec les progrès de la recherche médicale et de la pharmacologie, de nombreux médicaments ont été développés pour traiter une gamme étendue de maladies et de conditions médicales. Cependant, cette expansion de l'arsenal thérapeutique a également été accompagnée par une meilleure reconnaissance des effets indésirables bucco-dentaires associés à certains médicaments.

De nos jours, la prise en compte des effets indésirables bucco-dentaires est devenue un aspect important de la pharmacovigilance et de la pratique clinique. Les professionnels de la santé sont plus conscients des risques pour la santé bucco-dentaire associés à certains médicaments, ce qui a conduit à une meilleure gestion et prévention de ces effets indésirables.

2 Physiologie.

La physiologie bucco-dentaire étudie les modes de fonctionnement des organes bucco-dentaires, comme la mastication, la déglutition, la phonation et la digestion.

Il est crucial de comprendre la physiologie bucco-dentaire afin de prévenir les maladies buccales, identifier les problèmes dentaires et favoriser une santé bucco-dentaire optimale.

L'histologie bucco-dentaire est l'étude microscopique des tissus constitutifs des dents, des gencives, de la langue et des autres structures de la bouche.

Elle offre des informations précieuses sur la composition des tissus, leur organisation et leur fonction, ce qui est essentiel pour comprendre les processus physiologiques et les maladies qui affectent la cavité buccale.

Ensemble, la physiologie et l'histologie bucco-dentaire fournissent une base solide pour la compréhension de la structure et de la fonction des organes bucco-dentaires, ainsi que des troubles qui peuvent les affecter.

2.1 La cavité buccale (3)

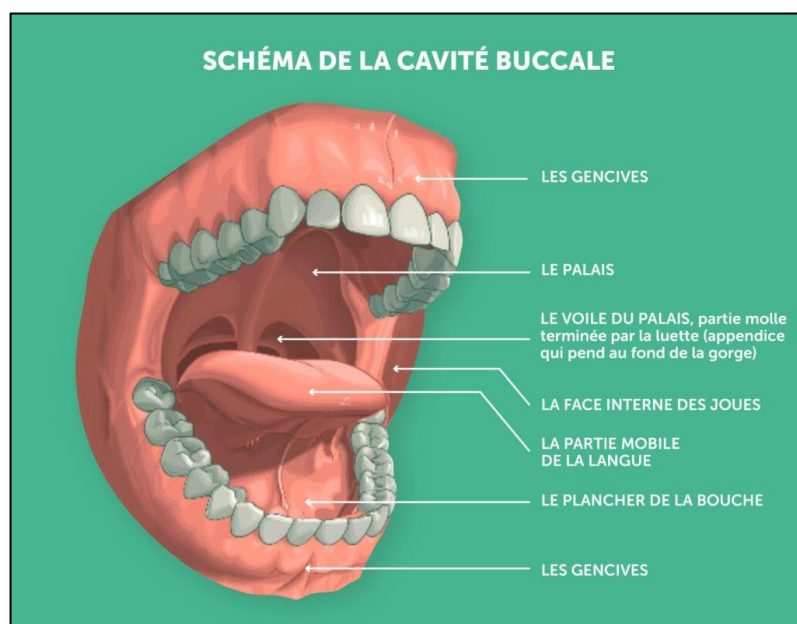


Figure 1: Schéma de la cavité buccale

2.1.1 La muqueuse buccale

L'intérieur de la bouche est recouvert d'une sorte de tapis appelé muqueuse buccale. Elle comprend notamment la partie interne de la joue, les gencives, le palais, et la langue(4).

Trois catégories de muqueuse buccale sont identifiées(5):

2.1.1.1 La muqueuse masticatoire

Elle est composée de plusieurs éléments essentiels, notamment la gencive (attachée et libre), la muqueuse qui recouvre le palais dur et la fibromuqueuse qui enveloppe la crête édentée. Sa fonction principale est de supporter et de résister aux contraintes mécaniques lors de la mastication.

À la surface, l'épithélium est kératinisé, offrant ainsi une protection supplémentaire, et présente de longues crêtes épithéliales qui s'infiltrant profondément dans le chorion, assurant une adhérence robuste et empêchant tout mouvement indésirable de la muqueuse par rapport aux structures sous-jacentes. Il est important de noter l'absence de sous-muqueuse dans cette région.

2.1.1.2 La muqueuse bordante de recouvrement

Elle occupe la plus grande partie de la cavité buccale, incluant la face interne des joues, le plancher buccal, la face ventrale de la langue, le voile du palais et la muqueuse labiale. Contrairement à la muqueuse masticatoire, elle ne participe pas à la compression des aliments, donc son épithélium n'est pas kératinisé et présente des crêtes épithéliales moins prononcées.

Le tissu conjonctif, richement vascularisé, repose sur une sous-muqueuse lâche lui permettant une certaine souplesse tissulaire.

2.1.1.3 La muqueuse spécialisée de la langue

Elle est caractérisée par la présence de diverses papilles : les papilles filiformes et fongiformes sur la surface dorsale de la langue, les papilles caliciformes qui dessinent le motif en "V" lingual, et les papilles foliées situées sur les faces latérales postérieures, constituées de tissus lymphoïdes.

La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium de revêtement séparé du tissu conjonctif (chorion) par une membrane basale

2.1.2 L'épithélium

L'épithélium de la muqueuse buccale est un épithélium malpighien, également connu sous le nom d'épithélium pavimenteux stratifié. Il présente une kératinisation au niveau des muqueuses masticatrices et de la face dorsale de la langue, mais n'est pas kératinisé au niveau des muqueuses bordantes.

Cet épithélium est composé de plusieurs couches de cellules, principalement des kératinocytes, qui sont étroitement liées entre elles par des desmosomes, formant ainsi une couche épineuse. Cette structure assure une cohésion robuste entre les cellules, renforçant ainsi l'intégrité de la muqueuse.

Les kératinocytes se multiplient dans la couche basale, également appelée couche germinative, où elles adoptent une forme cubique. Ensuite, elles migrent progressivement vers les couches superficielles en s'aplatissant afin de remplacer les cellules éliminées par desquamation.

Au cours de leur migration à travers la couche épineuse de l'épithélium muqueux de Malpighi, les cellules subissent des étapes de maturation et de différenciation qui déterminent la nature kératinisée ou non de l'épithélium.

On distingue trois types d'épithéliums en fonction de leurs kératinisations :

2.1.2.1 L'épithélium non kératinisé

Les cellules non kératinisées ne présentent ni couche granuleuse ni couche cornée. Dans la couche épineuse, ces cellules s'aplatissent tout en conservant leurs organites cellulaires, leurs tonofilaments et un noyau plus ou moins rond jusqu'à la surface. Cette couche se desquame progressivement, généralement par groupes cellulaires.

2.1.2.2 L'épithélium parakératinisé

Les cellules de la couche cornée conservent un noyau pycnotique. Cette kératinisation confère à ces cellules une résistance renforcée face aux agressions extérieures.

2.1.2.3 *L'épithélium orthokératinisé*

Les cellules aplaties de la couche kératinisée (stratum corneum) ont perdu leur noyau. Elles sont précédées d'une fine couche granuleuse (stratum granulosum) contenant des granulations de kératohyaline.

2.1.3 Autres cellules

Dans la couche basale, outre les kératinocytes, on trouve quelques rares cellules de Merkel, qui pourraient avoir une fonction sensorielle, ainsi que des mélanocytes, des cellules dendritiques responsables de la synthèse de la mélanine.

Dans les couches du corps de Malpighi, on trouve des cellules aux multiples prolongements appelées cellules de Langerhans, qui présentent l'antigène aux lymphocytes T intra-épithéliaux. Pendant une infection ou une inflammation, les cellules inflammatoires peuvent traverser la membrane basale et circuler entre les kératinocytes à travers les desmosomes.

2.1.4 La membrane basale

Elle sépare l'épithélium du chorion, assurant ainsi un rôle crucial dans les échanges épithélio-conjonctifs. De plus, elle constitue une attache essentielle pour les kératinocytes, qui s'y insèrent par le biais des hémidesmosomes.

On distingue trois couches :

- Lamina lucida orientée vers l'épithélium
- Lamina densa, couche intermédiaire, filamenteuse
- Lamina fibroréticulaires, où de petites fibrilles de collagène assurent l'ancrage à la lamina densa et aux fibres de collagène du chorion sous-jacent

La lamina lucida et densa forment la lame basale.

2.1.5 Le tissu conjonctif

Le tissu conjonctif ou chorion assure le support à l'épithélium. Il est composé de fibroblastes, de cellules immunitaires, de différentes fibres (collagène, élastique), de vaisseaux sanguins et d'éléments nerveux, contenus au sein d'une substance fondamentale amorphe.

Au sein du conjonctif, on distingue plusieurs zones:

- Une zone superficielle, également appelée lamina propria, qui s'entrelace avec les papilles du conjonctif et les crêtes épithéliales.
- Une zone profonde, ou couche réticulaire, constituée de fibres de collagène alignées parallèlement à la surface de la muqueuse.
- Une sous-muqueuse, qui sépare la muqueuse des muscles ou de l'os, et qui renferme de la graisse, des glandes salivaires accessoires, des vaisseaux sanguins et des nerfs.

Il convient de noter que la sous-muqueuse est absente dans les muqueuses masticatoires, où celles-ci sont directement attachées au périoste.

2.1.6 La gencive(6)

La gencive est un tissu essentiel de la cavité buccale qui joue un rôle vital dans la santé dentaire et la fonctionnalité buccale.(7)

En tant que tissu de revêtement du parodonte, elle offre une protection immédiate contre les agressions extérieures, préservant ainsi les tissus sous-jacents des dommages potentiels.

Elle participe également à la stabilité des dents en assurant une étanchéité étroite entre les dents et les os alvéolaires environnants.

Son homéostasie, influencée par des facteurs tels que la composition protéique, les éléments cellulaires, la minéralisation et le métabolisme, est cruciale pour maintenir l'équilibre et la fonctionnalité globale du parodonte.

2.1.6.1 L'épithélium gingival

L'épithélium recouvrant la gencive libre se distingue en trois catégories distinctes :

- L'épithélium buccal, également connu sous le nom d'oral, revêt la cavité buccale
- L'épithélium séculaire, qui est positionné face à la dent mais ne s'y fixe pas
- L'épithélium jonctionnel, qui assure la liaison entre la gencive et la dent.

Ces trois types d'épithélium jouent des rôles cruciaux dans la protection et la fonctionnalité de la bouche.

La frontière entre l'épithélium buccal et le tissu conjonctif sous-jacent présente un trajet sinueux. Les portions de tissu conjonctif qui se projettent dans l'épithélium sont appelées les « papilles conjonctives » et sont séparées par des ponts épithéliaux appelés « digitations acanthosiques ».

Dans un tissu sain, non inflammatoire, les digitations et les papilles sont absentes de l'épithélium jonctionnel et des tissus conjonctifs sous-jacents. L'épithélium buccal est kératinisé, stratifié et desquamant, l'épithélium est dit « parakératinisé » (8).

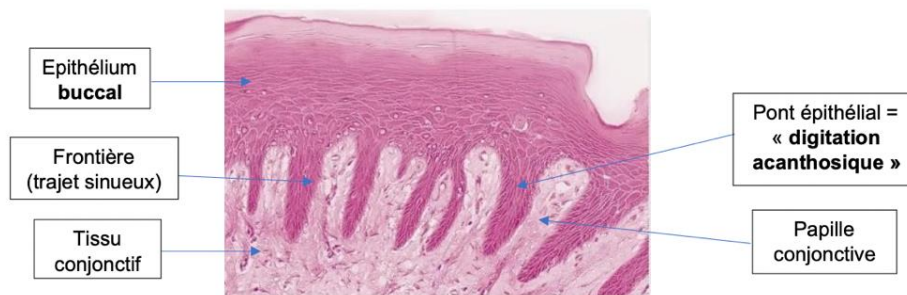


Figure 2: L'épithélium gingival

Les kératinocytes représentent environ 90% de la population cellulaire totale de l'épithélium buccal. Elles sont présentes dans les 4 couches cellulaires de l'épithélium buccal.

Les mélanocytes sont des cellules qui synthétisent des pigments de mélanine. Elles sont présentes chez des individus avec une pigmentation marquée de la muqueuse buccale (populations indiennes et noires) aussi bien que chez des individus chez lesquels aucun signe clinique de pigmentation n'est visible. Les cellules de Langherans sont supposées jouer un rôle dans les mécanismes de défense de la muqueuse buccale.

2.1.6.1.1 L'épithélium buccal

L'épithélium buccal, un tissu spécialisé qui tapisse la cavité buccale, se compose de quatre couches distinctes, chacune jouant un rôle crucial dans la protection et le fonctionnement de la bouche.

La couche cornée, la plus externe, sert de barrière protectrice contre les agents pathogènes et les blessures mécaniques. En dessous, la couche granuleuse contribue à la solidité de l'épithélium grâce à ses cellules densément emballées.

La couche épineuse, avec ses cellules en forme d'épave, offre une flexibilité et une résistance supplémentaires, tandis que la couche basale, la fondation sur laquelle toutes les autres couches reposent, est essentielle pour la régénération et la réparation de l'épithélium.

Ensemble, ces quatre couches forment un système complexe et dynamique, essentiel à la santé bucco-dentaire.(9)

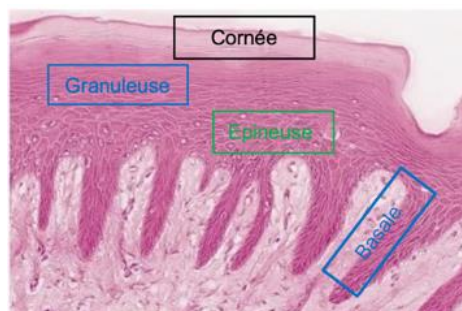


Figure 3 : L'épithélium buccal

2.1.6.1.1.1 La couche basale

Les cellules de la couche basale (stratum germinativum) sont soit cylindriques, soit cuboïdes et sont en contact avec la membrane basale. Elles possèdent la capacité de se diviser. La couche basale peut être considérée comme le compartiment des cellules progénitrices

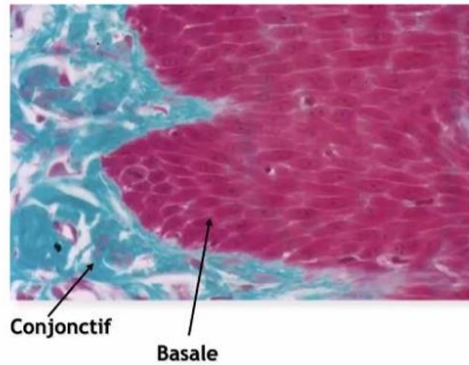


Figure 4: La couche basale

2.1.6.1.1.2 La couche épineuse (Stratum spinosum)

Les cellules de la couche épineuse sont attachées entre elles par de nombreux desmosomes qui sont situés entre les prolongements cytoplasmiques des cellules adjacentes. La présence d'un grand nombre de desmosomes indique que l'adhésion entre les cellules épithéliales est solide.

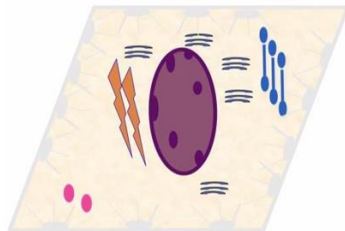


Figure 5: Cellule de la couche épineuse

2.1.6.1.1.3 Couche granuleuse (stratum granulosum)

Dans la couche granuleuse des corps d'électron-denses de kératohyaline et des amas de granules contenant du glycogène commencent à apparaître.

Ces granules semblent en relation avec la synthèse de kératine. Il y a souvent une transition brutale des cellules entre la couche granuleuse et la couche cornée.



Figure 6: Cellule de la couche granuleuse

2.1.6.1.1.4 La couche de la cornée (*stratum corneum*)

Le cytoplasme des cellules de la couche de la cornée est rempli de kératine et la totalité de l'appareil de synthèse protéique et de production d'énergie a disparu (c'est-à-dire le noyau, les mitochondries, le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi).

A la différence de la muqueuse masticatrice, la muqueuse alvéolaire n'a pas de *stratum corneum*. On y retrouve des noyaux cellulaires dans toutes les couches.

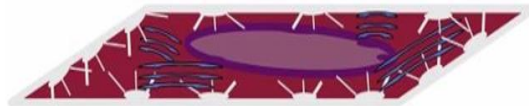


Figure 7: Cellule de la couche de la cornée

2.1.6.1.2 L'épithélium jonctionnel (10)

Les composantes tissulaires de la région dentogingivale achèvent leurs caractéristiques structurales finales en même temps que l'éruption de la dent.

L'épithélium adamentin réduit est remplacé graduellement par l'épithélium jonctionnel durant l'éruption dentaire. Cet épithélium jonctionnel est en continuité avec l'épithélium buccal et participe à l'attache entre la dent et la gencive.

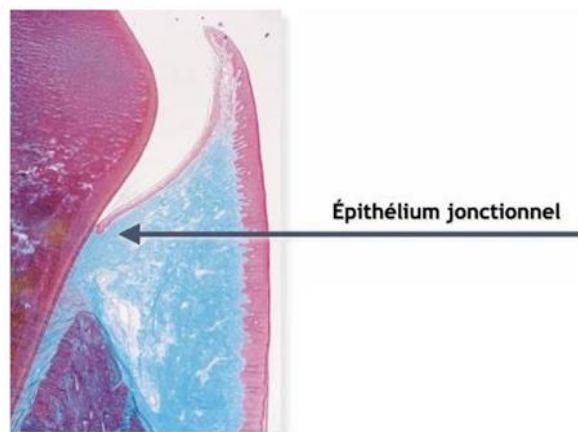


Figure 8: L'épithélium jonctionnel

La membrane cellulaire des cellules basales de l'épithélium jonctionnel présente des hémidesmosomes en direction de l'émail. L'épithélium jonctionnel n'est pas seulement en contact avec l'émail mais est physiquement attaché à lui par des hémidesmosomes.

2.1.6.2 Le tissu conjonctif gingival

C'est le tissu prédominant de la gencive. Il est composé de :

- Fibres collagènes (environ 60% du volume tissulaire)
- Fibroblastes (environ 5%)
- Vaisseaux et de nerfs enchâssés dans une matrice extra-cellulaire (environ 35%).

2.1.6.2.1 Les cellules du tissu conjonctif

Les cellules du tissu conjonctif gingival sont :

- Les fibroblastes
- Les cellules myéloïdes (monocytes, macrophages, leucocytes)
- Les cellules lymphoïdes (lymphocytes T, B et plasmocytes)
- Les mastocytes
- Les cellules accessoires

Les fibroblastes sont les principales cellules du tissu conjonctif (65% de la population cellulaire totale). Ils sont situés entre les fibres de collagène, leur orientation spatiale est conditionnée par l'organisation des faisceaux fibrillaires.

Ces derniers sont impliqués dans la production de divers types de fibres retrouvés dans le tissu conjonctif et dans la synthèse de la matrice extra-cellulaire du tissu conjonctif.

Leur morphologie varie en fonction de leur état fonctionnel, on distingue ainsi :

- Le fibroblaste jeune, où l'activité de synthèse est très intense
- Le fibroblaste mûr ou fibrocyte avec une fonction de synthèse et dégradation du collagène

Un des phénomènes les plus surprenants des tissus parodontaux est la rapidité du turn-over du collagène, qui se fait par l'intermédiaire, au moins en partie, d'une dégradation intracellulaire. Le renouvellement rapide des collagènes dans la matrice de la gencive ainsi que dans celle du ligament parodontal est essentiel pour le maintien des racines dentaires dans leurs alvéoles osseuses.

2.1.6.2.2 Les cellules de défense :

Les cellules de défense au sein du tissu gingival sont : les monocytes, les macrophages et les leucocytes. Les cellules de défense présentes au niveau de la gencive sont identiques aux cellules de défense classiques rencontrées dans tout tissu conjonctif.

Leur présence résulte de l'état sub-inflammatoire créé par les poly- microtraumatismes qui se produisent sur le système dentaire. Leur nombre est augmenté par un environnement septique ou une pathologie parodontale.

2.1.6.2.3 Les fibres du tissu conjonctif

Les fibres de collagènes sont les fibres prédominantes dans le tissu gingival et elles constituent la composante essentielle du parodonte habituellement arrangées en faisceaux.

Elles ont pour rôle de stabiliser la gencive attachée autour des racines et des procès alvéolaires et, à un moindre degré, d'amarrer les dents dans leur alvéoles osseuses.

2.1.6.3 La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est le milieu dans lequel les cellules du tissu sont incluses et elle est essentielle au maintien des fonctions normales du tissu. C'est en son sein qu'a lieu le transport de l'eau, des électrolytes, nutriments et des métabolites.

Le constituant majeur de la matrice extra-cellulaire du tissu conjonctif est représenté par les macromolécules de protéines polysaccharides.

Ces complexes sont divisés en glycoprotéines et protéoglycanes. Les glycosaminoglycanes et les protéoglycanes jouent un rôle important dans l'assemblage de la matrice extra-cellulaire des tissus sains ou pathologiques. Les tissus buccaux sains ou inflammatoires secrètent des taux différents de chondroïtine sulfatée et de dermatane sulfatée.

2.2 L'odonte

La structure de l'odonte se divise en deux sections principales : la section coronaire, connue sous le nom de couronne, et la section radiculaire, ou la racine, qui sert à l'ancrer solidement dans l'os alvéolaire.

Cette entité anatomique est composée de trois tissus distincts, à savoir l'émail, qui recouvre la partie externe de la couronne, la dentine, qui constitue la majorité de la dent, et la pulpe, située au centre, contenant les nerfs et les vaisseaux sanguins.

Ces composants travaillent de concert pour maintenir la santé et la fonctionnalité de l'odonte.

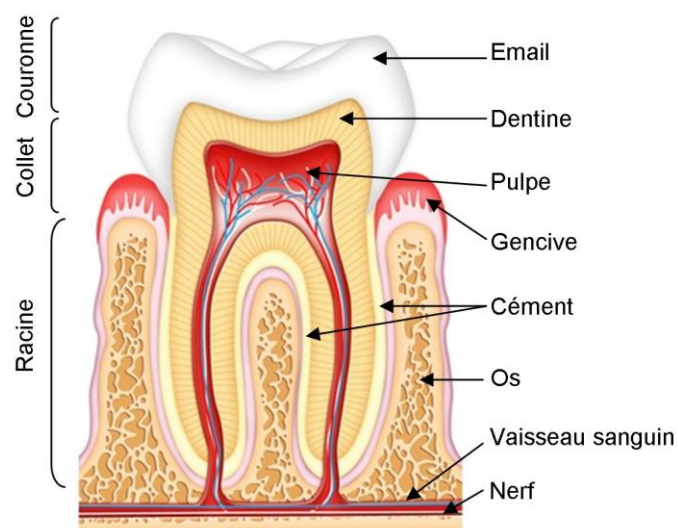


Figure 9: Représentation de l'organe dentaire

2.2.1 L'émail dentaire

L'émail recouvre la couronne dentaire, elle résulte de la minéralisation du substrat organique synthétisé et sécrété par les améloblastes (11). Elle est acellulaire, avasculaire et non innervé. Cette structure, qui recouvre la dentine, est la plus dure et la plus minéralisée de l'organisme. Elle est organisée en prismes et en substances inter-prismatique.

L'hydroxyapatite est l'élément élémentaire de l'émail. La formule de l'hydroxyapatite est $(Ca)_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Les cristaux d'hydroxyapatite sont en forme de ruban et de section hexagonale.

L'émail est d'origine ectodermique car les améloblastes responsables de l'amélogénèse sont issus de la différenciation des cellules de l'épithélium dentaire interne de l'émail. On a d'abord formation de la dentine, puis avec un léger décalage on va avoir formation de l'émail. L'émail et la dentine sont produit pendant le stade de couronne. Elle se forme uniquement pendant le stade de la couronne.

– Cristal d'émail : forme de ruban de section hexagonale
Épaisseur : 25 à 30 nm, largeur : 60 à 70 nm, longueur (axe c ⇔ 1mm)

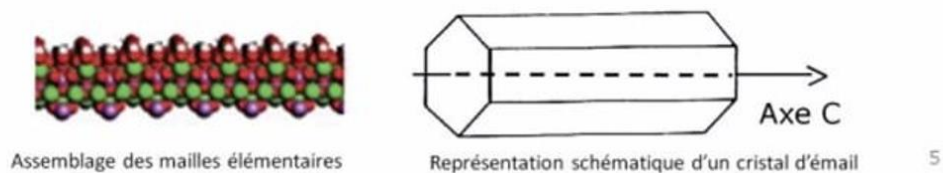


Figure 10: Représentation d'un cristal d'émail

Pour chaque dent, l'émail se forme pendant un laps de temps donné, c'est un processus limité dans le temps. S'il y a un problème de santé affectant l'amélogénèse, seules les dents dont l'amélogénèse est en cours seront atteintes car toutes les dents ne se forment pas en même temps.

La première couche d'émail apparaît à la 14^{ème} semaine in utero pour les dents temporaires. C'est un processus qui peut durer presque 5ans pour certaines dents définitives.

Age de formation de l'émail pour chaque dent

- ✓ Début 14^{ème} semaine *in utero* (IU) pour les dents temporaires
- ✓ La formation de l'émail de certaines dents définitives peut durer presque 5 ans

Dents temporaires



Dents définitives



En rouge : dates de début de l'amélogénèse, en vert : dates de fin de la formation de la couronne 8

Figure 11: Age de la formation de l'émail pour chaque dent

2.2.1.1 L'amélogénèse

L'amélogénèse est la synthèse, la sécrétion, la minéralisation et la maturation de l'émail. Elle comporte successivement : la cyto différenciation des cellules sécrétrices, la mise en place extracellulaire de la matrice, sa minéralisation et sa maturation.

A la fin du stade de la cloche, les cellules de l'épithélium dentaire interne en regard de la papille mésenchymateuse se divisent et commencent à se différencier pour donner les améloblastes, et passent par différents stades :

- Le pré-améloblaste
- L'améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes
- L'améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes
- L'améloblaste post sécréteur
- L'améloblaste de protection

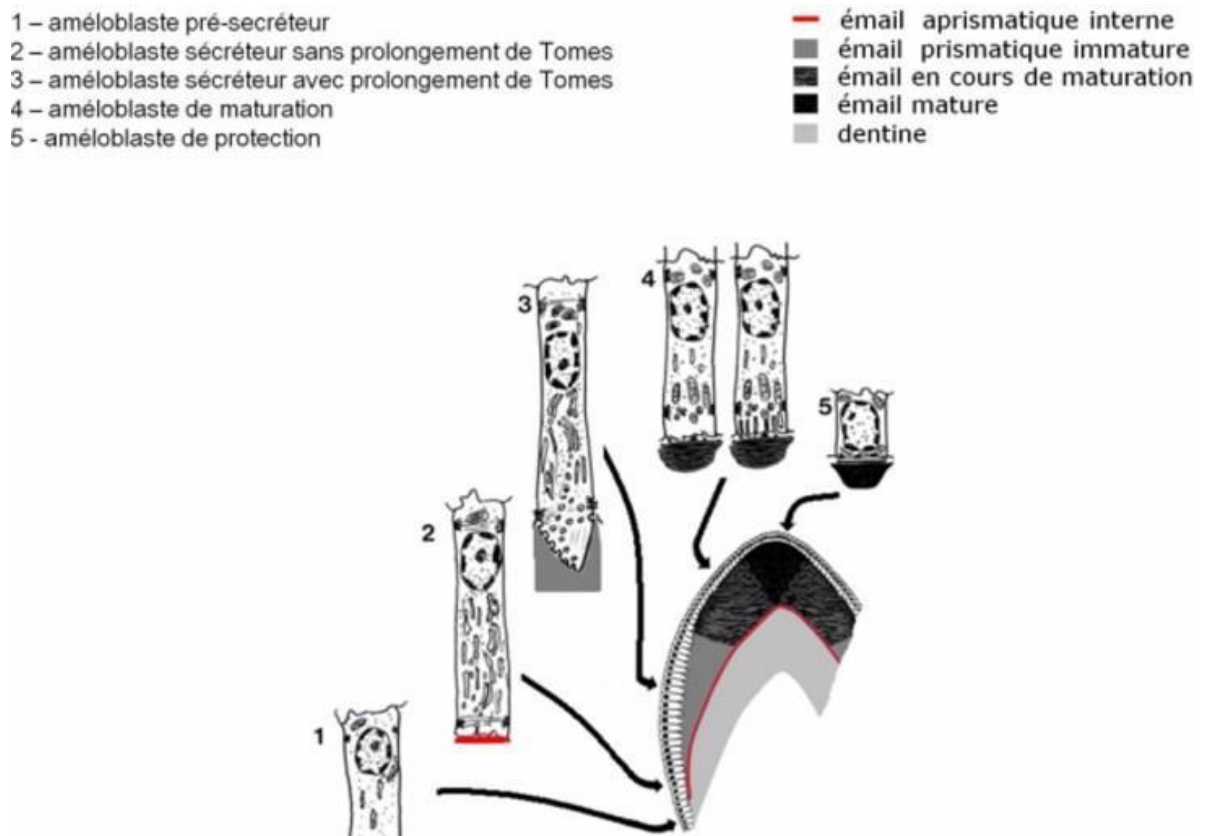


Figure 12: Les différents stade cellulaire de l'amélogénèses

2.2.1.1.1 Améloblaste pré-sécréteur : pas de capacité de sécrétion

A partir du stade de la cloche, au niveau de la zone centrale de l'assise épithéliale, l'épithélium dentaire interne subit des divisions mitotiques, puis donne le pré-améloblaste et, avant de se différencier, ce dernier sort de son cycle mitotique et ne se divise plus et devient améloblaste pré-sécréteur.



Figure 13: Améloblaste pré-sécréteur

L'améloblaste pré-sécréteur acquiert progressivement ses fonctionnalités de cellule sécrétrice par allongement de la cellule qui devient prismatique et sa polarisation, avec un pôle nucléaire, et un pôle sécrétoire du côté de la lame basale, développement des organites cellulaires impliqués dans la synthèse REG, appareil de Golgi. Les près-améloblastes sont alignés et étroitement reliés par des complexes de jonction.

À ce stade, les cellules mésenchymateuse papillaires périphériques se différencient en odontoblastes et élaborent la matrice pré-dentinaire (fibrillaire). La lame basale se fragmente grâce aux enzymes présentes dans les vésicules provenant des odontoblastes et mise en contact des pré-améloblastes avec la matrice pré-dentinaire qui se minéralise et induit l'amélogénèse. Le pré-améloblaste devient améloblaste sécréteur.

Ainsi la première couche d'émail est secrétée en contact de la première couche de dentine . Les améloblastes pré-sécréteurs sont donc en contact direct avec le manteau dentinaire qui va se minéraliser. C'est le manteau dentinaire qui induit l'amélogénèse.

2.2.1.1.2 Améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes : secrète l'émail aprismatique

Les améloblastes sécréteurs, dépourvus de prolongement de Tomes, sont des organites essentiels à la synthèse de l'émail dentaire. Ces cellules spécialisées subissent une série de transformations dynamiques durant leur phase active : elles s'allongent, se polarisent, et accumulent des vésicules de sécrétion.

Ce processus aboutit à la formation d'images de sécrétion distale, témoignant de l'activité intense de ces cellules. L'une des premières étapes cruciales de leur fonction est la sécrétion de la couche initiale d'émail, connue sous le nom d'émail aprismatique interne.

Cette couche, en contact direct avec la dentine, mesure environ 10 micromètres d'épaisseur et constitue la fondation sur laquelle l'émail prismatique ultérieur sera construit. Il est important de noter qu'à ce stade précis du développement dentaire, un phénomène connu sous le nom de collapsus se produit, caractérisé par la disparition du réticulum étoilé.

Ce processus reflète les changements morphologiques et fonctionnels complexes que subissent les améloblastes, soulignant leur rôle indispensable dans la biominéralisation et la formation de l'émail dentaire.

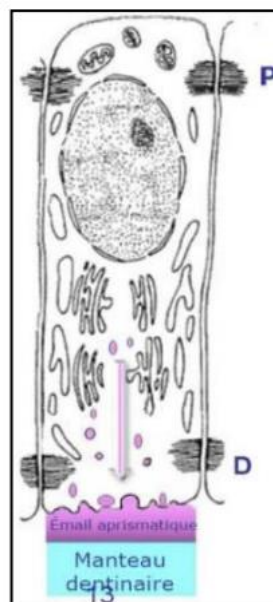


Figure 14: Améloblaste sécréteur sans prolongement de Tomes

2.2.1.1.3 Améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes : secrète l'émail prismatique immature

L'améloblaste sécréteur, caractérisé par le prolongement de Tomes, est une cellule spécialisée dans la production de l'émail dentaire. Cette cellule est structurée en quatre compartiments distincts qui contribuent à sa fonction sécrétoire. Le compartiment infranucléaire contient des mitochondries, du glycogène, du réticulum endoplasmique granuleux (REG), des systèmes de jonction et des microfilaments.

Le compartiment nucléaire est dominé par la présence du noyau. Au-dessus, le compartiment supranucléaire inclut également du REG, l'appareil de Golgi et des lysosomes. Le prolongement de Tomes, quant à lui, est composé d'une toile terminale, de microfilaments, de vésicules de sécrétion et montre des images d'exocytose. L'améloblaste sécréteur produit l'émail prismatique immature, qui est formé de prismes et d'émail interprismatique.

La sécrétion se fait à deux sites distincts : le site proximal, où la substance interprismatique est sécrétée conjointement avec les améloblastes voisins, et le site distal, dédié à la sécrétion du prisme, avec un prisme formé par chaque prolongement de Tomes.

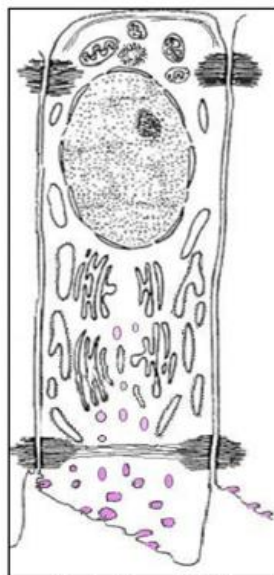


Figure 15: Améloblaste sécréteur avec prolongement de Tomes

2.2.1.1.4 Améloblaste de transition

Au cours de la phase de transition de l'amélogénèse, les améloblastes subissent des modifications morphologiques significatives. La perte des prolongements de Tomes est observée, entraînant une réduction de la taille de ces cellules d'environ 25%.

Parallèlement, un quart des améloblastes sont éliminés par apoptose, un processus de mort cellulaire programmée, ce qui est crucial pour le développement normal de l'émail dentaire. Durant cette période, les améloblastes ont pour fonction essentielle la sécrétion d'une fine lame basale, qui joue un rôle déterminant dans la maturation de l'émail.

À l'issue de cette transition, un autre quart des améloblastes subit également l'apoptose, soulignant l'importance de ce processus dans la régulation du nombre de cellules participant à la formation de l'émail. Ces événements reflètent la complexité et la précision des mécanismes biologiques qui régissent la biominéralisation dentaire(12).

2.2.1.1.5 Améloblaste de dénaturation : permet la maturation de l'émail

L'améloblaste de dénaturation joue un rôle crucial dans le processus de maturation de l'émail dentaire, alternant cycliquement entre deux états morphologiques distincts.

Pendant 80% du temps, il présente une bordure plissée avec des complexes de jonction proximaux moins structurés, tandis que dans les 20% restants, il adopte une bordure lisse avec des complexes de jonction distaux également lâches.

Cette dynamique est essentielle pour équilibrer l'acidification et la dégradation de l'amélogénine avec la neutralisation du pH et la croissance des cristaux d'émail.

En conséquence, l'émail dentaire subit une augmentation significative de sa minéralisation, passant de 37% à 96%, ce qui reflète la transition de l'émail de son état initial moins minéralisé à un état hautement minéralisé et fonctionnel (13).

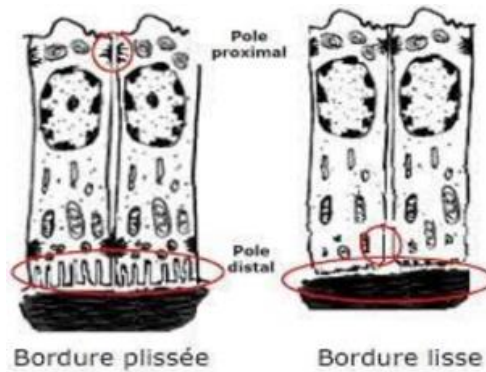


Figure 16: Améloblaste de dénaturation

2.2.1.1.6 Améloblaste de protection : protège l'émail jusqu'à l'arrivée de la dent en bouche.

Les améloblastes de protection jouent un rôle crucial dans le développement dentaire, en particulier dans la formation de l'émail. Ils contribuent à la diminution des organites cellulaires et forment une lame basale à la surface de l'émail. En association avec la couche papillaire, ils constituent l'épithélium réduit d'émail, dont la fonction principale est d'isoler l'émail du follicule dentaire durant les phases précédant l'éruption dentaire. Ce processus assure que l'émail reste intact et protégé jusqu'à ce que la dent émerge dans la cavité buccale.

2.2.2 La dentine (13)

C'est un tissu calcifié qui occupe, quantitativement, le volume le plus important de la dent. Elle entoure le parenchyme pulpaire sauf au niveau de l'arrivée des vaisseaux. La dentine entoure la pulpe au niveau coronaire et au niveau radiculaire.

Elle se forme à partir de la périphérie de la papille mésenchymateuse, en direction centripète par la minéralisation du substrat matriciel élaboré et sécrété par les odontoblastes.

La dentine est une structure vivante qui est protégée. Elle est recouverte au niveau coronaire par un tissu plus minéralisé : l'émail, qui la protège, et au niveau radiculaire par le ciment.

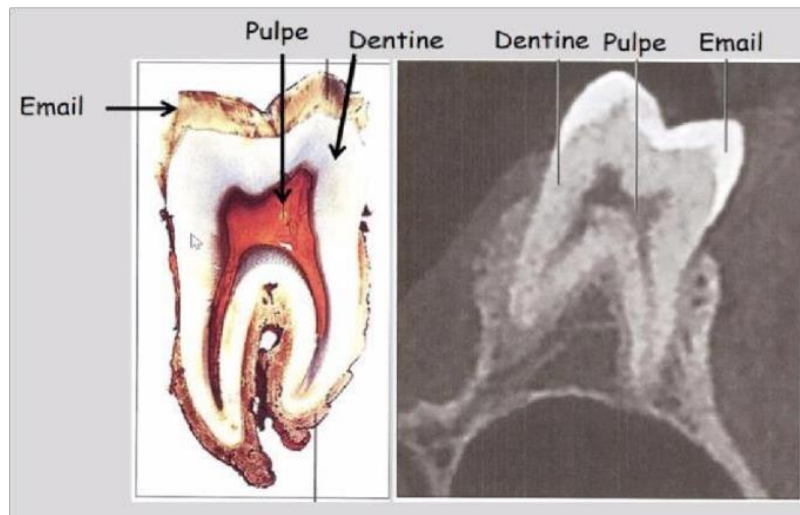


Figure 17: Représentation et radiographie de l'odonte

Les odontoblastes sont situés à la périphérie de la pulpe et possèdent des prolongements odontoblastiques qu'ils envoient quasiment à l'émail.

Ils secrètent la prédentine : cette sécrétion commence au niveau apical où elle est très active et finit au niveau de la zone de réflexion (jonction émail/cément). Ils sont responsables de la sensibilité, de la détection des agents pathogènes et de la sécrétion de la dentine dans toute ses formes.

Les prolongements odontoblastiques donnent la structure typique de la dentine : la structure tubulaire.

La dentine apparaît au moment de la différenciation terminale des cellules qui sont les améloblastes et les odontoblastes. Les odontoblastes en développement commencent à sécréter la dentine au niveau des cuspidés. La zone la moins mature s'appelle la zone de réflexion.

La zone où les odontoblastes sont le plus matures est la zone de la couronne. La sécrétion de dentine par les odontoblastes est régulière et synchronisée grâce au connexion intercellulaire (jonction GAP).

L'odontoblaste est une cellule post-mitotique (ne peut plus se reproduire si elle meurt, doit être remplacée par odontoblaste like), allongée, polarisée composée d'un corps cellulaire avec

un noyau excentré à la base (au niveau basal) qui possède tous les éléments nécessaires à la synthèse protéique et d'un prolongement qui peut être très long, le prolongement odontoblastique.

Le corps cellulaire de l'odontoblaste s'allonge au fur et à mesure qu'il secrète de la dentine et se rapproche de la pulpe. L'odontoblaste a une grande capacité sécrétoire, cette sécrétion est celle de la pré-dentine. La pré-dentine est la matrice secrétée en premier, celle-ci est un tissu faiblement minéralisé. Elle a une structure transparente, claire.

Puis la pré-dentine se minéralisera au niveau du front de minéralisation pour donner la dentine.

2.2.3 La Pulpe dentaire

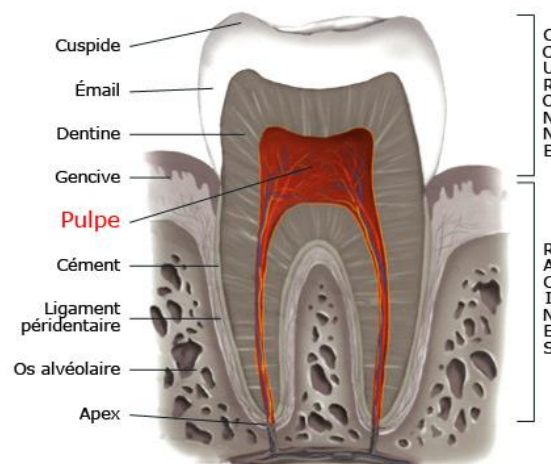


Figure 18: Représentation de la pulpe dentaire

La pulpe(14) est amenée à évoluer tout au long de notre vie. En effet, la pulpe d'une dent jeune ne sera pas la même que celle d'une dent mature (en termes de volume, de capacité de régénération, de résilience et sa capacité à combattre une inflammation). Elle provient de l'interaction des cellules épithéliales et mésenchymateuses.

Des cellules mésenchymateuses migrent vers la lame dentaire, formant un bourgeon qui évolue en cupule puis en cloche. L'épithélium entoure une structure mésenchymateuse future pulpaire, où les odontoblastes se différencient pour sécréter la dentine et les améloblastes pour sécréter l'émail.

Chaque étape est orchestrée par des signaux qui se trouvent pour certains dans l'épithélium, et pour d'autres dans le mésenchyme. Cette série d'interaction épithélio-mésenchymateuse est à l'origine de la formation et de l'éruption de la dent et de la pulpe dentaire.

La pulpe est un tissu conjonctif lâche (mou), spécialisé, présent au centre de la dent (dans la chambre pulpaire et dans les racines).

C'est ce qu'on appelle souvent le « nerf de la dent ». Elle succède à la papille ectomésenchymateuse du germe dentaire et est entourée progressivement par la dentine au niveau coronaire puis radiculaire. La pulpe est ainsi confinée dans un espace presque clos, inextensible (car minéralisée et rigide). Elle est toutefois en contact avec l'extérieur par l'apex.

La pulpe se compose de deux parties connectées et continues :

- Une portion large située à l'intérieur de la couronne (la chambre pulpaire, la pulpe camérale)
- Une portion étroite située à l'intérieur de la racine (la pulpe radiculaire, le canal radiculaire)

Au niveau de l'apex à la base des dents, situé à l'extrémité de la racine, subsiste un orifice (le foramen apical). Par ce foramen arrivent les éléments assurant la vascularisation et l'innervation de la pulpe.

3 Physiopathologie bucco-dentaire médicamenteuse

3.1 Hypertrophie gingivale médicamenteuse(HGM)

L'hypertrophie gingivale, également appelée accroissement gingival, se manifeste par une augmentation de la masse des tissus gingivaux, pouvant être localisée ou généralisée, et pouvant recouvrir partiellement ou totalement les dents.



Figure 19: Hypertrophie gingivale médicamenteuse

Le terme "hypertrophie" désigne spécifiquement l'augmentation visible des tissus à l'échelle macroscopique, sans spécifier les mécanismes sous-jacents tels que l'œdème, l'augmentation de la taille des cellules, la multiplication cellulaire, l'infiltration cellulaire ou la surproduction de matrice extracellulaire.

Par abus de langage, le terme "hyperplasie" est souvent employé en clinique pour décrire une hypertrophie gingivale. L'hyperplasie se caractérise par une augmentation du volume due à une multiplication cellulaire. Ainsi, l'hyperplasie représente l'un des mécanismes étiopathogénies à l'échelle histologique qui peut être à l'origine de l'hypertrophie.

Différentes étiologies peuvent être à l'origine de ce type de gingivopathie, notamment des facteurs génétiques, hormonaux, nutritionnels, hématologiques, systémiques et médicamenteux (15).

En effet, une augmentation du volume gingival peut être un effet secondaire de la prise de certains médicaments (16).

Ces gingivopathies induites par les médicaments sont désignées sous le terme d'hypertrophie gingivale médicamenteuse (HGM). Dans le monde anglo-saxon, ce phénomène est également connu sous l'acronyme "DIGO", qui signifie Drug Induced Gingival Overgrowth (17).

3.1.1 Physiopathologie

L'accroissement gingival d'origine médicamenteuse correspond avant tout à une augmentation de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, essentiellement composée des fibres de collagène et de la substance fondamentale (glycosamino-glycanes, élastine, fibronectine...).

Le plus souvent, il ne s'agit donc pas stricto sensu d'une hypertrophie (augmentation de taille des fibroblastes) ou d'une hyperplasie (augmentation du nombre des fibroblastes).

La principale anomalie histologique individualisable est une accumulation avec densification des fibres de collagène synthétisées par les fibroblastes. L'origine de cette modification du taux de renouvellement du collagène reste non parfaitement élucidée.

Il semble toutefois que cette perturbation de la balance homéostatique soit avant tout liée à un défaut de dégradation de la matrice extracellulaire plutôt qu'à une augmentation de sa synthèse par les fibroblastes.

On peut ainsi proposer un modèle physiopathologique commun et simplifié, avec différentes étapes successives :

- Modification du flux calcique cellulaire, limitant l'intégration des folates dans les fibroblastes;

- Augmentation secondaire de la synthèse de TIMP-1 (tissu inhibitor of metalloproteinase 1), molécule inhibitrice de MMP-1 (matrix metalloproteinase 1);
- Diminution de la collagénase activée (enzyme intervenant de manière pivotale dans la dégradation de la matrice extracellulaire).
- Accumulation progressive des fibres de collagène et augmentation de la matrice extracellulaire;
- Développement progressif de l'accroissement gingival

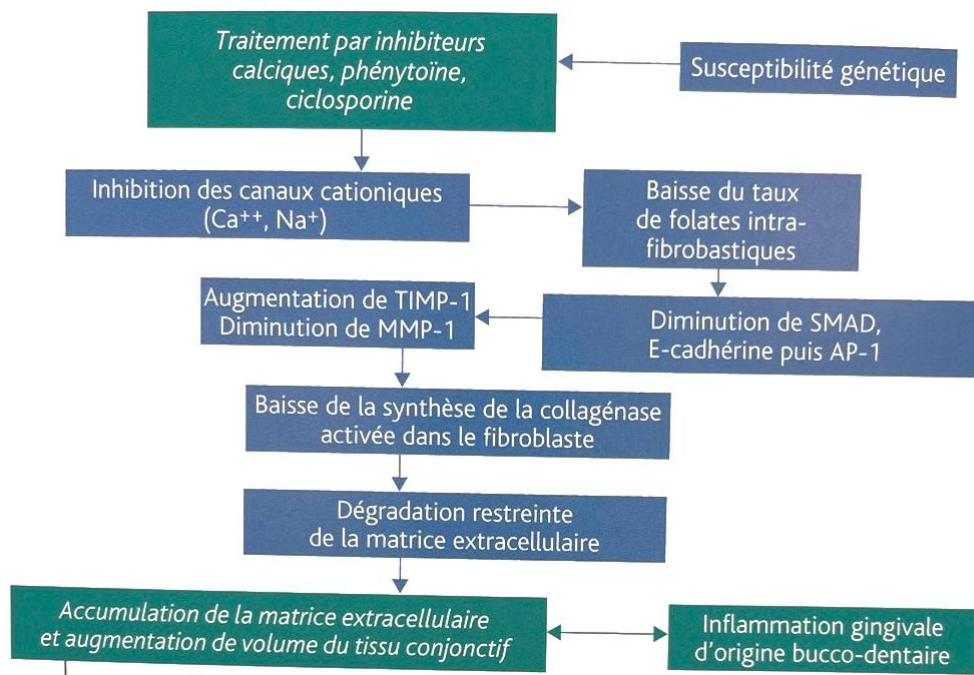


Figure 20: Mécanisme physiopathologique de l'hypertrophie gingivale

Par ailleurs des études ont aussi montré que l'analyse histologique des biopsies d'hypertrophie gingivale médicamenteuse (HGM) révèle des altérations affectant à la fois le tissu épithélial et le tissu conjonctif.

Dans l'épithélium, les principales altérations sont les suivantes (16) :

- Une acanthose, caractérisée par une prolifération excessive des cellules de la couche basale et de la couche épineuse.
- Une parakératose irrégulière, qui se traduit par une rétention anormale des noyaux des kératinocytes.
- Une augmentation de la profondeur des crêtes épithéliales dans le tissu conjonctif.

Dans le tissu conjonctif, les principales altérations comprennent :

- Une densification des faisceaux de fibres de collagène avec une organisation irrégulière. Une prolifération excessive des fibroblastes.
- Une surproduction de matrice extracellulaire et une accumulation de collagène de type I.
- Une infiltration inflammatoire chronique dense, principalement composée de lymphocytes et de plasmocytes.

L'aspect histologique semble varier en fonction du médicament impliqué. Les HGM associées à la prise de phénytoïne présentent une composition plus fibreuse, tandis que celles induites par la ciclosporine sont davantage marquées par une réaction inflammatoire. Les HGM induites par les inhibiteurs calciques semblent combiner des caractéristiques de fibrose et d'inflammation.

L'état bucco-dentaire et plus spécifiquement l'importance de la plaque dentaire et de l'inflammation gingivale en rapport apparaît aussi comme un élément crucial à prendre en compte.

Si ces facteurs locaux ne semblent pas suffisants pour induire les lésions, ils participent à la croissance gingivale dans ce contexte, notamment par stimulation cytokinique des fibroblastes (interleukines 1 β et 6).

L'accumulation du biofilm bactérien apparaît à la fois comme une des causes et une des conséquences de l'accroissement gingival d'origine médicamenteuse.

Il se crée un véritable cercle vicieux qui auto-entretient les lésions.

Enfin, une prédisposition génétique est probable (fibroblastes de phénotypes variables), expliquant ainsi la susceptibilité individuelle à développer ce type d'accroissement gingival.

3.1.2 Facteur de risque

Les HGM sont des lésions gingivales influencées par plusieurs facteurs :

- La plaque dentaire est considérée comme le principal facteur de risque, induisant une inflammation qui aggrave les HGM (18). Cependant il est difficile de déterminer si l'accumulation de la plaque dentaire est un cofacteur ou la conséquence des HGM. En effet, des HGM sont également observés chez des patients en bonne santé gingivale et présentant une bonne hygiène buccodentaire (indice de plaque < 20 %).(19)
- L'hérédité et la susceptibilité génétique jouent un rôle, certains patients étant plus prédisposés à développer des HGM.
- Les hommes ont une prévalence plus élevée d'HGM, liée au métabolisme hormonal et à la testostérone.
- Les enfants et les adolescents sont également plus touchés, possiblement en raison de facteurs hormonaux.
- L'âge reflète la population cible des médicaments, mais la sévérité des HGM dépend surtout de la molécule utilisée et de son dosage (19).
- La co-prescription de médicaments pouvant provoquer une hypertrophie gingivale augmente le risque de ce type d'effet indésirable. Cela est particulièrement observable chez les patients hypertendus recevant une greffe de rein et traités par ciclosporine(21).

En effet, l'utilisation de cet immunosuppresseur peut être associée à une hypertension artérielle traitée avec des inhibiteurs calciques.

Cependant, ce risque est moindre lorsqu'un inhibiteur calcique est associé à un autre immunosuppresseur tel que le tacrolimus ou le sirolimus.

L'expression clinique de ces hypertrophies varie d'un patient à l'autre en fonction de différents facteurs tels que l'âge, le sexe, le contrôle de la plaque dentaire et les traitements concomitants, ainsi que d'un site à un autre.

En présence d'un médicament incriminé, la variabilité de cet effet iatrogène peut être expliquée en grande partie par une prédisposition génétique aux hypertrophies gingivales médicamenteuses.

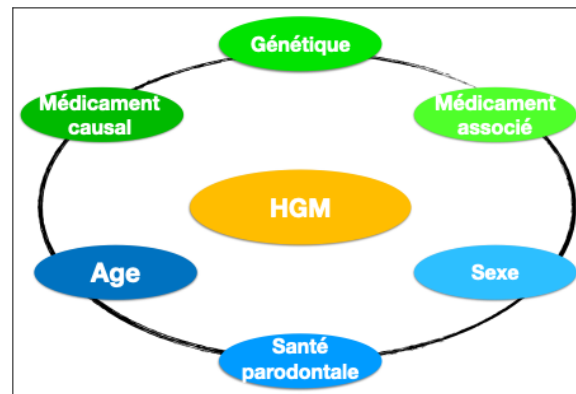


Figure 21: Facteur de risque de l'hypertrophie gingivale

3.1.3 Présentation clinique

L'accroissement gingival d'origine médicamenteuse est plus fréquemment observé chez l'enfant et chez le sujet masculin. Les lésions apparaissent après quelques semaines de traitement (de 1 à 4 mois). Elles sont le plus souvent diffuses mais elles se développent de façon progressive et peuvent rester limitées dans un premier temps.

La symptomatologie débute au niveau des papilles interdentaires puis la gencive marginale et la gencive attachée sont concernées. L'atteinte prédomine sur la partie gingivale antérieure et les versants vestibulaires sont plus fréquemment et plus sévèrement atteints que les versants palatins et linguaux.

On peut également noter un renforcement des lésions en regard des régions concernées par une accumulation du biofilm bactérien et de tartre. La présentation clinique est assez similaire quel que soit le médicament inducteur.

La consistance est en général ferme mais peut cependant varier et apparaître plus souple et inflammatoire (ciclosporine) ou plus fibreuse (phénytoïne).

L'accroissement gingival reste le plus souvent non douloureux mais il peut saigner facilement au moindre contact.

Il peut parfois se développer de façon considérable, avec un recouvrement complet des surfaces coronaires et occlusales de la dent.

L'impact fonctionnel doit être systématiquement évalué, notamment chez l'enfant: déficit esthétique, malocclusion, retentissement sur la phonation ou la mastication, anomalies de l'implantation dentaire.

Cet accroissement gingival d'origine médicamenteuse favorise aussi l'accumulation de la plaque dentaire et l'apparition d'une gingivite érythémateuse réactionnelle.

Une hygiène bucco-dentaire inadaptée est un facteur aggravant avéré, auto-entretenant les lésions. Il faut donc systématiquement évaluer l'état bucco- dentaire dans ce contexte



Figure 22: Hypertrophie gingivale médicamenteuse au cours d'un traitement par nifédipine favorisée par le mauvais état du parodonte(3)

3.2 Les mucites

Les chimiothérapies cytotoxiques agissent à différents niveaux sur le cycle de la division cellulaire, cela afin d'inhiber la croissance des cellules. Une particularité essentielle de ces traitements anticancéreux est d'affecter indistinctement les cellules cancéreuses et les cellules normales présentant un indice mitotique élevé. La plupart des effets indésirables observés (sur la moelle, la peau, les phanères, les muqueuses, les cartilages de croissance, les gamètes...) découlent de ce mécanisme d'action.

Au niveau endobuccal, la principale toxicité observée est la mucite mais d'autres symptômes peuvent apparaître, principalement l'hyperpigmentation, la dysgueusie et la xérostomie.

La mucite correspond aux phénomènes inflammatoires survenant sur le tractus digestif dans son ensemble (de la bouche à l'anus) lors d'un traitement anticancéreux par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Elle représente un des effets indésirables aigus les plus invalidants de ces traitements. L'atteinte buccale concerne près de 100% des patients traités par association radiochimiothérapie pour un cancer des voies aéro-digestives supérieures, de 60 à 85% des patients traités par greffe de moelle et de 20 à 40% des patients traités pour un cancer solide.

L'incidence varie en fonction des molécules et des protocoles d'associations utilisés.

3.2.1 Mucites médicamenteuses

De nombreuses classes de chimiothérapies cytotoxiques induisent des mucites d'intensités variables.

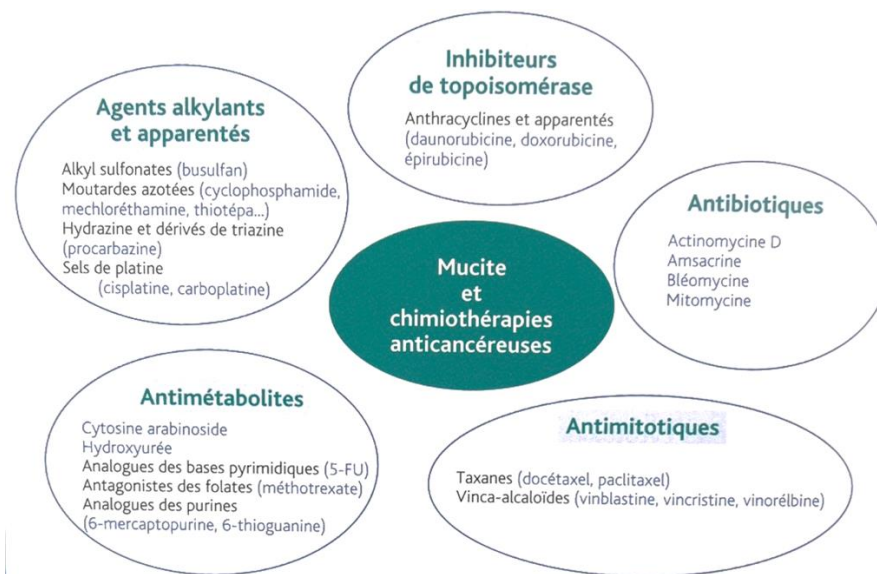


Figure 23 Les cinq familles anti-cancéreux cytotoxiques:

Les agents les plus mucitogènes sont les agents alkylants et apparentés (busulfan, cyclophosphamide, cisplatine, carboplatine...), les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine...), les antibiotiques (actinomycine D, bléomycine...), les antimétabolites (5-FU, hydroxyurée, méthotrexate...) et les antimitotiques (taxanes: docétaxel, paclitaxel; vinca-alcaloïdes: vinblastine, vincristine...).

L'association de ces médicaments est fréquente dans de nombreux protocoles de chimiothérapie et augmente significativement le risque de développer une mucite.

Certaines thérapies ciblées comme les inhibiteurs de mTOR, inhibiteurs de tyrosines kinases et anti-EGFR notamment en association avec une radiothérapie cervico-faciale sont également fréquemment responsables d'une atteinte muqueuse inflammatoire mais qui prend plutôt la forme de lésions aphtoïdes.

3.2.2 Physiopathologie

Historiquement, la mucite était attribuée à un mécanisme toxique direct non spécifique de la chimiothérapie (et de la radiothérapie) sur les cellules épithéliales de la muqueuse buccale en raison de leur turnover physiologique rapide.

En fait, les mécanismes physiopathologiques sont bien plus complexes et correspondent à une cascade d'événements biologiques artificiellement décrits en cinq étapes successives qui, en réalité, se chevauchent dans le temps

Phase	Mécanisme	Manifestation clinique	Durée
Phase 1 : initialisation	Dommages directs sur l'ADN par la chimiothérapie et/ou radiothérapie Stress oxydatif Radicaux libres	Aucune	J0-J2
Phase 2 : réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN	Activation des facteurs de transcription(NF-kB) , synthèse de cytokines pro-inflammatoires :TNF-alpha et l'IL-1 beta	Aucune	J2-J10
Phase 3 : amplification du signal	Rétrocontrôle positif par cytokines Expression des MMP-1 et MMP-3 (aggravation des dégâts endothéliaux)	Érythème mineur	
Phase 4 :ulcération	Colonisation bactérienne, virale ou fongique, potentialisation des dommages (dans tous les compartiments tissulaires) par activation des cellules mononucléaires infiltrantes + Augmentation de la production/libération des cytokines pro-inflammatoires	Ulcération douloureuse	J10-J14
Phase 5 : cicatrisation	Promoteurs de cicatrisation issus du tissu mésenchymateux sous-jacent et de la matrice extracellulaire	Diminution/amélioration des signes inflammatoires et douloureux Fibrine	J14-J21

Figure 24 : Les mécanismes physiopathologiques des mucites

- L'initialisation concerne aussi bien les cellules endothéliales que les cellules épithéliales. L'action toxique de la chimiothérapie ou de la radiothérapie se traduit par la génération de nombreux radicaux libres, favorisant notamment la surexpression de facteurs de transcription (NF-kB, P53) ;
- La réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN : une cascade inflammatoire induite par ces phénomènes de déclenchement se met en place principalement surexpression des interleukines (IL) 1 β , 6 et du TNF- α . Cela favorise les phénomènes d'apoptose, aggrave les dégâts directs cellulaires et entraîne une vasodilatation augmentant le temps de contact de la chimiothérapie in situ ;
- L'amplification du signal : ces médiateurs inflammatoires amplifient la réponse initiale par feedback positif. De plus, ils entraînent en aval une activation de voies de signalisation (MAP kinase/tyrosine kinase/COX-2) et la mort cellulaire par apoptose. Enfin, ils favorisent l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) qui accentuent les dégâts endothéliaux ;
- L'ulcération : c'est la phase clinique proprement dite. Elle est la traduction de la perte d'intégrité de la muqueuse buccale par aggravation des phénomènes apoptotiques. Elle s'accompagne d'une colonisation bactérienne, notamment en cas de neutropénie associée. Cela a pour conséquence l'activation d'un infiltrat de cellules mononucléées avec induction de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires associée à une augmentation des phénomènes pro-apoptotiques ;
- La cicatrisation : le message initial de cicatrisation provient du tissu mésenchymateux sous-jacent et de la matrice extracellulaire. Il est important de noter que les lésions tissulaires et cellulaires endothéliales précèdent les lésions épithéliales sous-jacentes.

3.2.3 Facteurs de risques

Pour le patient, plusieurs facteurs sont à considérer en ce qui concerne le risque de mucite. Un indice de masse corporelle inférieur à 18,5, le type de tumeur, la consommation d'alcool et/ou de tabac, la xérostomie qu'elle soit consécutive à un traitement ou d'origine médicamenteuse, ainsi que certaines comorbidités telles que le diabète, l'insuffisance rénale ou hépatique, peuvent tous influencer le développement de la mucite.

L'immunosuppression et une hygiène bucco-dentaire inadéquate, caractérisée par la présence de plaque dentaire et de tartre, ainsi qu'une maladie parodontale non traitée, peuvent également exacerber l'intensité de la mucite.

De plus, la variabilité génétique individuelle, qui affecte la réponse inflammatoire et le métabolisme des agents cytotoxiques, joue un rôle non négligeable. L'équilibre du microbiome et de l'environnement buccal est reconnu pour son impact sur l'apparition de la mucite.

Un déséquilibre de la flore buccale, causé par un effet cytotoxique direct, une neutropénie, un traitement antibiotique, une xérostomie ou une maladie parodontale, peut favoriser la croissance de bactéries Gram négatif pathogènes, lesquelles sont impliquées dans l'inflammation chronique parodontale et aggravent la mucite.

En ce qui concerne la chimiothérapie, la nature de l'agent cytotoxique, qu'il soit plus ou moins mucitogène, la combinaison de différentes molécules, la dose administrée, le nombre de cycles de traitement (qui peut entraîner une toxicité cumulative), ainsi que la fréquence et la durée de l'administration, sont tous des facteurs qui influencent le risque de mucite.

Une administration prolongée ou répétée à petites doses, par opposition à une administration en bolus, peut augmenter ce risque.

Lorsque la chimiothérapie est associée à une radiothérapie cervicofaciale, notamment dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures, le risque et l'intensité de la mucite sont significativement accrus.

Plusieurs paramètres, tels que la technique d'irradiation utilisée, une radiothérapie antérieure, le volume irradié, l'hyperfractionnement et la dose totale de radiation, exercent également une influence sur le risque de mucite.

Il est complexe de déterminer à l'avance quels patients sont plus susceptibles de développer une mucite que d'autres.

3.2.4 Présentation clinique

La mucite est assez polymorphe, allant d'un simple érythème à une nécrose complète muqueuse. Dans les stades débutants, on observe le plus souvent un érythème plus ou moins étendu et atrophique qui laisse rapidement place à une ulcération parfois creusante, extensive, aux contours mal circonscrits et associée à des douleurs invalidantes.



Figure 25 : Mucite de grade 1 induite par busulfan



Figure 26 : Mucite de grade 2 induite par vincristine

Progressivement, une pseudomembrane faite d'un enduit fibrineux, de leucocytes et de débris épithéliaux colonise le site ulcéré.

Une dysphagie est fréquente. Les lésions induites par chimiothérapie se développent exclusivement sur les zones non kératinisées de la muqueuse buccale: face interne des joues, plancher, palais mou, face ventrale de la langue, muqueuse labiale.



Figure 27 : Mucite de grade 3 induite par Cyclophosphamide



Figure 28 : Mucite de grade 3 induite par Doxorubicine, développée sur la face ventrale de la langue



Figure 29 : Mucite de grade 2 induite par Eribuline , développée sur la face ventrale de la langue

Avec la radiothérapie cervicofaciale, la muqueuse atteinte est superposable aux champs de l'irradiation et les lésions peuvent alors se développer aussi bien sur la muqueuse kératinisée (palais dur, face dorsale de la langue, gencive) que non kératinisée.

Les premiers changements muqueux s'observent entre 15 et 30 grays. Les signes cliniques apparaissent en général entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour après l'induction de la chimiothérapie.



Figure 30 : Mucite de grade 1 induite par Paclitaxel , développée sur le plancher buccal



Figure 31 : Mucite de grade 3 induite par Folfiri(association de 5FU,Irinotecan et acide folinique) , développée sur développée sur la face ventrale de la langue



Figure 32 : Mucite de grade 2/3 induite par TPF(association de Docétaxel, Cisplatine et Fluorouracile) , développée sur développée sur le palais mou



Figure 33 : Mucite de grade 3/4 induite par radiothérapie cervicofaciale et développée sur la muqueuse superposable aux champs d'irradiation

Le développement des lésions est plus tardif en cas de radiothérapie, où les symptômes apparaissent 2 à 3 semaines après le début du traitement. La phase aiguë dure environ 15 jours, mais il n'est pas rare qu'elle se prolonge parfois plusieurs semaines en cas de radiothérapie associée.

De nombreuses échelles ont été utilisées pour décrire la sévérité de la mucite.

L'échelle NCI-CTCAE V 4.0 (National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events version 4.0) et celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) corrélient la lésion muqueuse objective à l'impact fonctionnel.

Elles sont très utiles en pratique clinique.

Grade	Lésion muqueuse	Douleur	Alimentation
0	Aucune	Absence	Normale
1	Érythème	Sensation désagréable	Normale
2	Érythème, ulcération	Douleur	Normale
3	Ulcération +	Douleur +	Liquide seulement
4	Ulcération +++	Douleur +++	Pas d'alimentation, même liquide

Figure 34 : L'échelle NCI-CTCAE / OMS

Par ailleurs, le risque de surinfection (bactérienne, virale ou fongique) est possible et il est significativement augmenté chez les patients neutropéniques ou traités par greffe de moelle notamment.

Bien que l'association à une mucite ne soit pas systématique, il faut rechercher une infection associée, notamment candidosique ou herpétique.

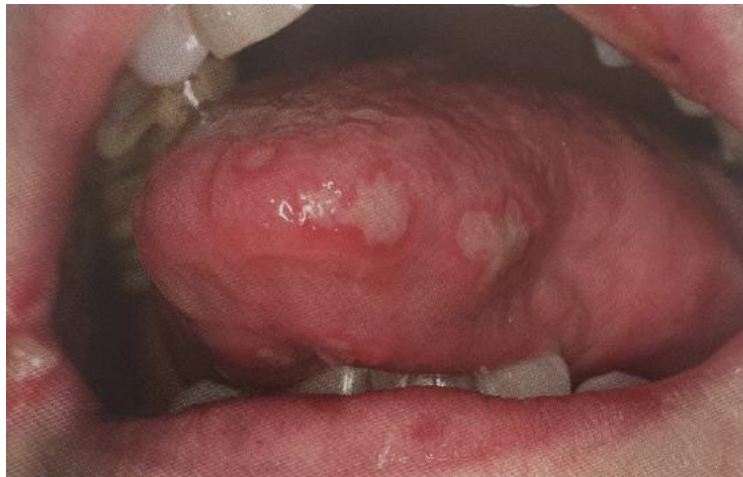


Figure 35 : Mucite de grade 2 induite par bléomycine avec surinfection herpétique

3.3 Coloration de l'émail et hypoplasie dentaire

L'administration ou l'ingestion de certains médicaments ou de substances chimiques (non identifiés pour la plus grande part) pendant la formation dentaire peut provoquer une décoloration et des hypoplasie parfois sévère. Ces pathologies dentaires s'installent généralement après ingestion de la tétracycline chez les enfants

3.3.1 Physiopathologie

Les améloblastes, cellules essentielles à la formation de l'émail dentaire, sont extrêmement réactives aux changements environnementaux.

Les tétracyclines sont des molécules très lipophile et relativement petites ce qui permet une bonne pénétration cellulaire. Lorsqu'elles sont ingérées, qu'elles soient administrées par voie orale ou intraveineuse, elles sont absorbées dans la circulation sanguine et distribuées dans tout le corps, y compris les tissus en croissance comme les dents en développement chez les jeunes enfants.

Les dents se forment à partir de structures embryonnaires appelées bourgeons dentaires. Au fur et à mesure que les dents se développent, différentes couches, y compris l'émail, la dentine et la pulpe, se forment progressivement.

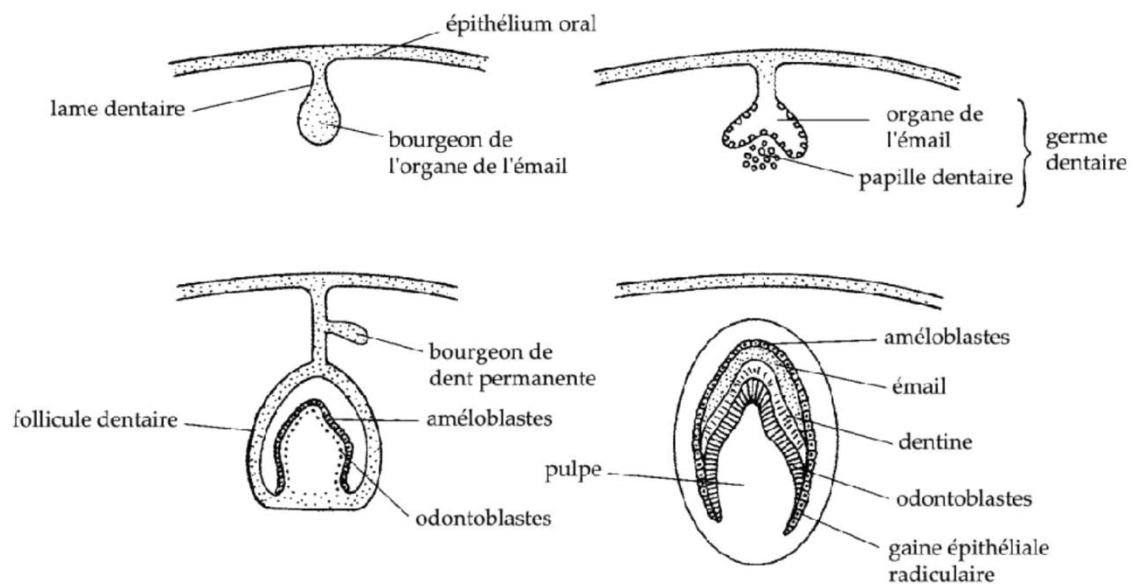


Figure 36 : Étapes embryonnaires de la formation de la dent

Les tétracyclines peuvent s'accumuler dans ces structures dentaires en formation, en particulier dans la matrice de l'émail.

Le processus de minéralisation de l'émail dentaire est hautement régulé et dépend de l'équilibre entre les ions minéraux, tels que le calcium et le phosphate, et les composants organiques de la matrice de l'émail.

Les tétracyclines ont une affinité pour le calcium et peuvent se lier aux ions calcium présents dans la matrice de l'émail. Lorsque les tétracyclines se lient au calcium, elles peuvent perturber la cristallisation normale de l'émail dentaire.

La cristallisation de l'émail est un processus complexe au cours duquel les ions minéraux se déposent dans la matrice organique pour former des cristaux d'hydroxyapatite, qui confèrent à l'émail sa dureté et sa résistance.

La présence de tétracyclines peut altérer ce processus de cristallisation, entraînant la formation d'un émail dentaire moins minéralisé et plus poreux.

L'émail dentaire qui se forme en présence de tétracyclines peut présenter des anomalies structurelles, telles que des zones hypominéralisées, des lacunes ou des microcristaux désorganisés.

Ces altérations structurelles rendent l'émail plus fragile et plus vulnérable aux dommages, ce qui peut se traduire par une hypoplasie de l'émail et d'autres anomalies dentaires.

3.3.2 Facteur de risque

Les facteurs de risque pour le développement d'une hypoplasie dentaire et d'une coloration de l'émail comprennent :

- Exposition aux tétracyclines : l'administration de tétracyclines pendant la formation des dents, en particulier chez les jeunes enfants, est l'un des principaux facteurs de risque. Ces antibiotiques peuvent perturber le processus de minéralisation de l'émail dentaire, conduisant à une hypoplasie et à une coloration indésirable de l'émail.
- Âge de l'enfant lors de l'exposition : le risque d'effets indésirables des tétracyclines sur les dents est plus élevé chez les enfants de moins de 8 ans, car c'est pendant cette période que les dents se développent et que l'émail se forme.
- Dosage et durée du traitement aux tétracyclines : un dosage élevé ou une exposition prolongée aux tétracyclines augmente le risque de développer des anomalies dentaires, y compris une hypoplasie et une coloration de l'émail.
- Utilisation pendant la grossesse : l'utilisation de tétracyclines pendant la grossesse peut également affecter le développement dentaire du fœtus et augmenter le risque d'hypoplasie dentaire chez l'enfant à naître.
- Facteurs génétiques : certains enfants peuvent être plus prédisposés que d'autres à développer des anomalies dentaires en réponse à l'exposition aux tétracyclines en raison de facteurs génétiques.

- Autres médicaments ou substances : outre les tétracyclines, d'autres médicaments ou substances chimiques peuvent également contribuer au développement d'une hypoplasie dentaire ou d'une coloration de l'émail lorsqu'ils sont exposés pendant la formation des dents.

L'exposition aux tétracyclines, en particulier pendant la période critique de formation des dents chez les jeunes enfants, est le principal facteur de risque de développement d'une hypoplasie dentaire et d'une coloration de l'émail.

D'autres facteurs, tels que l'âge de l'enfant lors de l'exposition, le dosage et la durée du traitement, ainsi que des facteurs génétiques et d'autres substances, peuvent également influencer le risque de ces anomalies dentaires.

3.3.3 Présentation clinique de l'hypoplasie dentaire(22)

L'hypoplasie dentaire est caractérisée par un développement anormal ou un sous-développement de l'émail dentaire, résultant en une structure dentaire altérée.

Elle se manifeste par des défauts de structure et de forme des dents, tels que des zones d'émail manquant, des dépressions ou des fossettes sur la surface des dents.

Ces altérations peuvent rendre les dents plus fragiles et plus sujettes aux caries.

Les anomalies de la formation dentaire sont confinées à l'émail; elles sont hypominéralisées ou hypoplasiques. L'hypominéralisation de l'émail est fréquente; elle apparaît comme une zone au contour bien net, de couleur brunâtre ou blanchâtre sur la face vestibulaire de la couronne.

L'émail de surface est bien formé et intact; il est ressenti comme dur à la sonde exploratrice. L'hypoplasie de l'émail diffère de l'hypominéralisation par son aspect poreux et défectueux. Cette anomalie peut être héréditaire (amélogénèse imparfaite) ou peut être le résultat de facteurs environnementaux.

Si elle est héréditaire, les dentures temporaires et permanentes sont concernées.

Des anomalies causées par des facteurs environnementaux peuvent concerner une ou plusieurs dents. Il est probable que, pendant la formation dentaire, la matrice soit altérée au point que la minéralisation correcte soit impossible.

L'émail poreux capture rapidement des colorants de la cavité buccale.



Figure 37 : Hypoplasie dentaire

3.3.4 Présentation clinique de la coloration de l'émail(22)

La coloration de l'émail dentaire résulte de l'incorporation des tétracyclines dans la structure de l'émail en développement.

La décoloration est bilatérale; elle affecte plusieurs dents appartenant aux deux arcades.

Elle varie du jaune en passant par le brun jusqu'au gris, selon la quantité, la fréquence de consommation et le type de tétracycline ainsi que l'âge (stade de développement) du patient pendant l'administration de ce médicament.

La décoloration à la tétracycline est classée en trois groupes selon son importance.

Le premier degré de décoloration est jaune clair, brun clair ou gris clair; il se produit uniformément sur toute la couronne sans irisation striée. Le deuxième degré est plus intense et aussi sans irisation striée.

Le troisième degré est très intense, et la couronne présente des bandes irisées. Ce type de décoloration prédomine généralement dans la région cervicale.



Figure 38 : Coloration de l'émail

La tétracycline se lie au calcium, pour être ensuite incorporée dans les cristaux d'hydroxyapatite de l'émail et de la dentine. La plus grande partie de la tétracycline est cependant retrouvée dans la dentine.

Une exposition chronique au soleil des dents imprégnées de ce médicament provoque la formation de produits dérivés d'oxydation de couleur rougeâtre colorant davantage encore les dents permanentes.

Un phénomène de décoloration à la tétracycline a aussi été rapporté chez l'adulte . Ce type de décoloration se produit parfois sur les dents permanentes matures chez des patients suivant un traitement à la minocycline à long terme pour traiter une acné kystique.

La décoloration est progressive parce que la minocycline s'incorpore pendant la formation continue de la dentine. En général, la coloration n'est pas sévère.

Jordan et Boksman, en 1984, ont classifié les colorations dentaires en quatre niveaux selon leur intensité.

- Le premier niveau correspond à des colorations légères et uniformes, jaunes, grises ou brunes.
- Le deuxième niveau présente des colorations plus prononcées, mais toujours homogènes et sans bandes distinctes.
- Le troisième niveau se caractérise par des colorations irrégulières et plus intenses, avec des nuances de gris foncé ou de bleu, et un motif en bandes marquées.
- Enfin, le quatrième niveau indique des colorations extrêmement saturées, très intenses, avec des motifs en bandes ou des taches non uniformes, allant du violet foncé au brun très saturé.

4 Les médicaments inducteurs

4.1 Hypertrophie gingivale

Les médicaments associés aux hypertrophies gingivales médicamenteuses (HGM) se répartissent principalement en trois catégories : les antiépileptiques, les immunosuppresseurs et les inhibiteurs calciques(17).

La Inhibiteurs calciques : les inhibiteurs calciques sont une classe de médicaments qui jouent un rôle crucial dans le traitement de l'hypertension artérielle. Ils agissent en bloquant l'entrée du calcium dans les cellules musculaires des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une dilatation des artères et une réduction de la pression artérielle.

La phénytoïne : est un antiépileptique non sédatif dérivé de l'Hydantoïne. Il est prescrit pour traiter l'épilepsie et certaines formes de névralgie. Les premiers cas d'hypertrophie gingivale chez les patients sous phénytoïne ont été signalés rapidement après sa mise sous le marché. Aujourd'hui, en raison de ses effets indésirables et de ses interactions médicamenteuses (inducteur enzymatique), la prescription de la phénytoïne est très restreinte

Ciclosporine : il est le principal immunosuppresseur associé aux cas d'HGM, la ciclosporine est principalement prescrite pour prévenir les rejets après une greffe d'organe et pour traiter diverses maladies auto-immunes. Elle constitue la troisième classe de médicament impliqué dans les hypertrophies gingivales iatrogènes.

Classe pharmacologique	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Prévalence	Etudes		
			Auteurs	Type d'étude	
Inhibiteurs calciques	Nifédipine	20 – 83%	Ellis et al. (1999)	Revue de la littérature	
	Nifédipine	6.3%	Ellis et al. (1999)	Prospective	
	Nifédipine	5% - 20%	Meisel et al. (2006)	Rétrospective	
	Amlodipine	1.7% - 5.1%	Karnik et al. (2012)	Prospective	
	Félodipine	Rare	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective	
	Diltiazem	31% - 50%	Miranda et al. (2005)	Prospective	
	Vérapamil	21% - 36%	Miranda et al. (2005)	Prospective	
Antiépileptiques	Phénytoïne	15% - 50%	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004) Doufexi et al. (2005) Mishra et al. (2011) Moffitt et al. (2013)	Rétrospective Revue de la littérature Revue de la littérature Revue de la littérature	
	Valproate de Sodium	Rare	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective	
	Phénobarbital	<5%	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective	
	Vigabatrin	Rare	Dongari-Bagtzoglou et al. (2004)	Rétrospective	
	Immunosuppresseurs	Ciclosporine	21 %	James (2000)	Prospective
		Ciclosporine	27% (Chez l'adulte)	Mishra et al. (2011)	Revue de la littérature
Ciclosporine		70% (Chez l'enfant)	Moffitt et al. (2013)	Revue de la littérature	

Figure 39 : Classes pharmacologique des médicaments responsables HGM

4.1.1 Les Inhibiteur calcique

Les inhibiteurs calciques regroupent l'ensemble des substances dont l'action principale est d'inhiber de façon dose-dépendante et réversible les canaux calciques voltage-dépendant de type L.

Cette inhibition entraîne une diminution de l'entrée de calcium au sein des cellules musculaires lisses vasculaires et des myocytes cardiaques.

Les inhibiteurs calciques, forment une famille pharmacologique hétérogène avec trois séries chimiques différentes :

- Les dihydropyridines (Suffixe -ipine)
- Les benzothiazépines (Diltiazem)
- Les phénylalkylamines (Vérapamil)

	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité de référence	Laboratoire pharmaceutique	Première Autorisation de mise sur le marché (AMM)
Dihydropyridines	Amlodipine	Amlor® 5 mg gélule Amlor® 10 mg gélule	Pfizer	1989
	Féلودipine	Flodil® 5 mg LP comprimé	AstraZéneca	1990
	Isradipine	Icaz® 2.5 mg LP gélule Icaz® 5 mg LP gélule	Daiichi Sankio	1990
	Lercanidipine	Lercan® 10 mg comprimé Lercan® 20 mg comprimé	Pierre Fabre	1999
	Manidipine	Iperten® 10 mg comprimé Iperten® 20 mg comprimé	Chiesi	2002
	Nicardipine	Loxen® 20 mg comprimé Loxen® 50 mg LP comprimé	Novartis Pharma	1985
	Nifédipine	Adalate® 10 mg comprimé Adalate® 20 mg LP comprimé Adalate® 30 mg LP comprimé	Bayer	1978
	Benzothiazépines	Diltiazem	Tildiem® 60 mg comprimé MonoTildiem® 200 mg LP gélule MonoTildiem® 300 mg LP gélule	Sanofi-Aventis
Phénylalkylamines	Vérapamil	Isoptine® 40 mg comprimé Isoptine® 120 mg gélule Isoptine® 120 mg LP gélule Isoptine® 240 mg LP gélule	Abbott Products	1987

Figure 40 : Sous classes des inhibiteurs calciques

4.1.1.1 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs calciques agissent uniquement et sélectivement sur les canaux calciques voltage-dépendants de type L des cellules musculaires lisses vasculaires et cardiaques.

Ils ne se fixent pas sur les autres types de canaux calciques voltage-dépendants, ni sur les canaux calciques voltage-dépendant de type L des cellules musculaires squelettiques, des cellules neuroendocrines et des cellules rétinienne.(23)

La liaison entre l'inhibiteur calcique et le canal calcique de type L a lieu au niveau de la sous-unité α_1 , responsable de la perméabilité calcique et de la sensibilité au voltage.

Cette interaction entraîne une inhibition sélective de l'entrée des ions Ca^{2+} dans la cellule et une réduction significative du flux calcique voltage-dépendant. La diminution de la quantité de calcium nécessaire à la contraction des fibres musculaires lisses induit alors la relaxation cellulaire.(24)

Cette inhibition dose dépendante est réversible en présence d'une forte concentration en ions calcium extracellulaires.

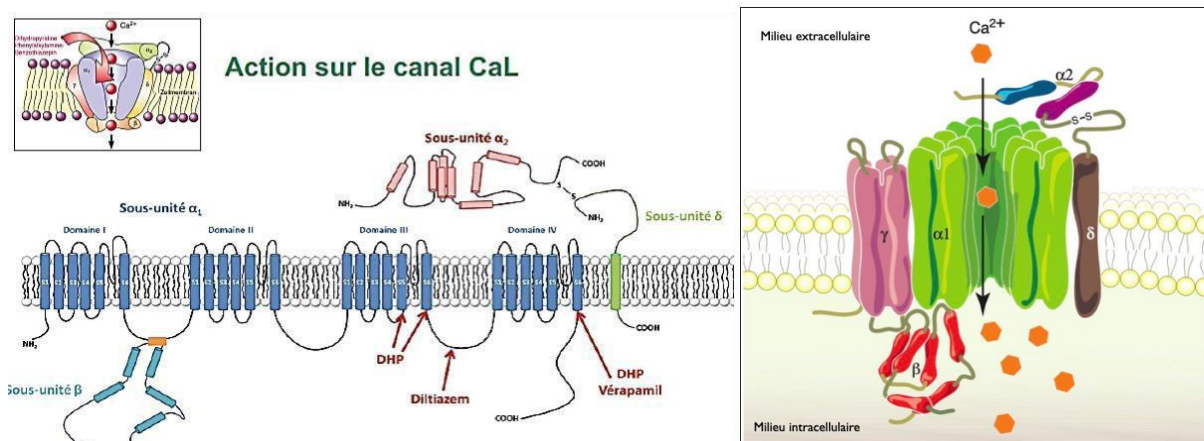


Figure 41 : Cible pharmacologique des inhibiteurs calciques

4.1.1.2 Pharmacologie

Les trois catégories d'inhibiteurs calciques ont des profils pharmacologiques différents, en fonction de leur sélectivité tissulaire

Les dihydropyridines possèdent une sélectivité vasculaire marquée. Leur affinité pour les vaisseaux serait 100 à 1000 fois plus importante que leur affinité pour le cœur. (25)

Le vérapamil (phénylalkylamines) présente une sélectivité cardiaque prépondérante. (26)

Le diltiazem (benzothiazépine) a un profil intermédiaire, avec une affinité semblable pour les cellules vasculaires et les cellules cardiaques. (27)



Figure 42 : Action des inhibiteurs calciques

4.1.1.2.1 Effets cardiaques

Il y a différents niveaux de ces effets pharmacologiques. On distingue les effets cardiaques en fonction de leur localisation.

DCI	Effet inotrope négatif	Effet chronotrope négatif	Effet dromotrope négatif
Vérapamil	++	+++ (effet direct)	+++
Diltiazem	+	+++ (effet direct)	++
DHP	+/-	0/- (effet indirect)	0

Figure 43 : Effets cardiaques

Les dihydropyridines (DHP) auront peu ou pas d'effet au niveau cardiaque.

Globalement les inhibiteurs avec un effet tropisme auront un effet inotrope négatif sur la fonction cardiaque. De manière importante, on aura un effet chronotrope négatif dû à un effet direct sur les myocytes cardiaques mais aussi un effet direct sur les canaux calciques lent présent au niveau du tissu nodal. Cela justifie aussi l'effet dromotrope négatif.

D'un point de vue électrophysiologique le vérapamil et le diltiazem vont entrainer un allongement de la période réfractaire.

C'est la période durant laquelle, aucun potentiel d'action ne peut être relancé. On se retrouve donc dans le cas où il y a une diminution du besoin et de la consommation en oxygène en ralentissent le cœur.

Cela sera donc mis à profil dans le cas de l'insuffisance cardiaque et l'angor où on cherche à diminuer les besoins en oxygène.

4.1.1.2.2 Effets vasculaires coronaires

DCI	Effets vasculaires	Effet inotrope négatif	Effet chronotrope négatif	Effet dromotrope négatif
Vérapamil	++	++	+++ (effet direct)	+++
Diltiazem	++	+	+++ (effet direct)	++
DHP	+++	+/-	0/- (effet indirect)	0

Figure 44 : Effets vasculaire et coronaires

On est au niveau du cœur mais surtout au niveau des vaisseaux du cœur. On considère donc les cellules musculaires lisses vasculaires. On est sûr quelque chose qui va pouvoir être impacté par les DHP mais aussi par le vérapamil et le diltiazem.

On a des effets particulièrement importants au niveau coronaire, on apporte plus d'oxygène au niveau du myocarde par deux mécanismes :

- Diminution des résistances vasculaires : effet vasodilatation
- Augmentation du débit sanguin coronaire : contrairement aux effets précédents, là on augmente la consommation en oxygène.

4.1.1.2.3 Effets vasculaires périphériques

DCI	Effets vasculaires	Effet inotrope négatif	Effet chronotrope négatif	Effet dromotrope négatif
Vérapamil	++	++	+++ (effet direct)	+++
Diltiazem	++	+	+++ (effet direct)	++
DHP	+++	+/-	0/- (effet indirect)	0

Figure 45 : Effets vasculaires périphériques

Surtout les DHP qui entrent en jeu avec essentiellement leur effet vasodilatateur au niveau périphérique. On va donc avoir un effet sur la pression artérielle et sur la diminution de la post-charge. On aura donc moins de travail à fournir pour pousser le sang dans l'arbre vasculaire artérielle. Avec les inhibiteurs calciques on aura peu ou pas d'effet veineux donc pas d'effet sur la pré-charge. (28)

L'effet vasodilatateur peut être mit à profil au niveau cérébral :

Nimodipine est indiqué pour diminuer le risque de vasospasme qui peut survenir à la suite d'une hémorragie cérébrale correspondant à une boucle reflexe. Pour faire en sorte que l'hémorragie s'arrête, le corps envoie un signal qui est une vasospasme aux vaisseaux artériels cérébraux. Donc on contracte pour limiter la fuite sanguine hémorragique au niveau du tissu cérébral. Mais cela entraîne un risque d'AVC ischémique car on réduit l'afflux sanguin au niveau du tissu cérébral.

2.4.1 Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les inhibiteurs calciques sont la conséquence d'une vasodilatation excessive qui se manifeste par : une hypotension, une tachycardie reflexe induisant des palpitations, dès céphalées et des bouffées vasomotrices (rougeur du visage, par exemple).

Ces effets indésirables sont rarement sévères et peuvent même céder tout en poursuivant le traitement.

Pour améliorer le profil de tolérance de ces médicaments, des formes galéniques à libération retardée et des molécules dites de deuxième génération (amlodipine) puis de troisième génération (lercanidipine) ont été proposées.

Ces molécules se caractérisent par des durées d'action prolongées autorisant une seule prise médicamenteuse par jour, ce qui pourrait expliquer la moindre fréquence et la plus faible intensité de ces effets secondaires liés à l'excès de vasodilatation.

Parmi les effets indésirables majeurs des inhibiteurs calciques, l'accroissement gingival est fréquemment évoqué (21).

Les premiers cas d'hypertrophie gingivale induite par les inhibiteurs calciques ont été rapportés en 1984 avec la nifédipine (19).

Entre 1984 et 1995, diltiazem, vérapamil et deux autres dihydropyridines (nitrendipine et félodipine) ont également fait l'objet de nombreuses études rapportant cet effet indésirable(15).

Une récente revue de la littérature a confirmé la réalité de cet effet iatrogène avec l'implication des dihydropyridines commercialisées plus tardivement comme l'amlodipine, la lercanidipine, la manidipine et la nicardipine(29).

4.1.2 La Phénytoïne

La phénytoïne, aussi appelée diphénylhydantoïne, est un médicament essentiel dans le domaine de la neurologie, spécifiquement pour le contrôle des crises épileptiques.

Cette substance appartient au groupe des hydantoïnes et est reconnue pour son efficacité depuis les années 1930.

Elle joue un rôle crucial dans le traitement des troubles épileptiques, apportant une amélioration notable pour les individus souffrant de cette affection neurologique.

La phénytoïne continue d'être un composant central dans la lutte contre l'épilepsie, contribuant à la stabilisation des patients et à l'amélioration de leur qualité de vie.

4.1.2.1 Mécanisme d'action

La phénytoïne est un médicament antiépileptique de première génération qui agit en modifiant la conductance des canaux sodiques qui sont sensibles aux variations de voltage, ce qui entraîne une stabilisation des membranes des neurones.

Cette action est particulièrement marquée sur les neurones qui sont hyperactifs et tendent à se décharger de manière répétée, car elle prolonge la période pendant laquelle les canaux sodiques restent inactifs.

De plus, l'efficacité de la phénytoïne augmente avec l'activité neuronale, c'est ce qu'on appelle un effet "use-dépendant", signifiant que le médicament est plus actif lorsque les neurones sont fréquemment stimulés et dépolarisés(30).

L'action pharmacologique de la phénytoïne implique différents mécanismes à plusieurs niveaux :

- Inhibition de la recapture du GABA
- Stimulation de la glutamate-décarboxylase
- Inhibition de la recapture du GABA

Mais aux concentrations thérapeutiques c'est l'effet stabilisant de membrane par blocage des canaux sodiques voltage-dépendants qui paraît prépondérante, avec inhibition de la génération de potentiels d'actions brefs et répétitifs.

4.1.2.2 Pharmacologie de la phénytoïne(31)

La Phénytoïne (DI-HYDAN) résulte de recherches visant à trouver des composés semblables aux barbituriques, mais dépourvus d'effets hypnotiques. Elle résulte de la condensation de l'urée, non plus avec un diacide: l'acide malonique (barbituriques), mais avec un dicétone: le benzile.

Le traitement du Benzile par la potasse conduit à l'Acide benzilique, après transposition benzilique. La cyclocondensation de cet acide avec l'Urée conduit à la phénytoïne

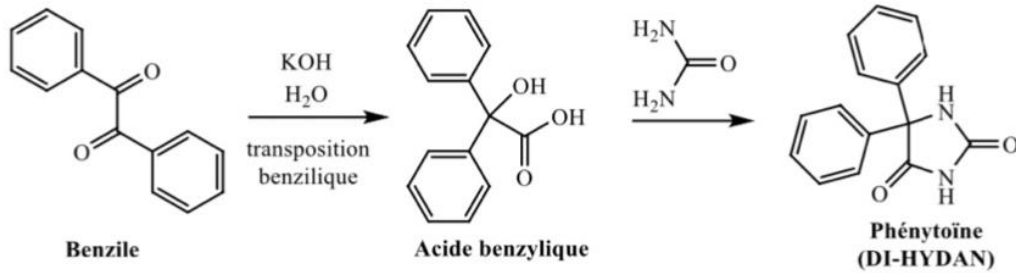


Figure 46 : Formation de la phénytoïne

La présence des 2 noyaux phényle en position C5 est indispensable à l'activité anticonvulsivante.

Le Phénytoïne est indiqué dans le traitement des épilepsies partielles ou généralisées.

Il existe également 2 formes injectables, le DILANTIN et le PRODILANTIN qui sont réservées à l'usage hospitalier pour des situations d'urgence(32) :

- État de mal épileptique
- Prévention de l'épilepsie en cas neurochirurgie ou de traumatisme crânien.

En effet, la Phénytoïne étant peu hydrosoluble, il est nécessaire de la transformer en sel de sodium. La présence d'une fonction Lactame est à l'origine d'une tautomérie lactame (forme type cétone) lactime (forme type énol)



Figure 47 : Formation de la phénytoïne sodique

Mais l'hydrosolubilité de la Phénytoïne sodique (DILANTIN) est insuffisante et nécessite l'emploi d'un mélange complexe d'excipients à effets notoires:

Propylène glycol+ Éthanol +Soude qsp pH 12+ eau PPI qui est à l'origine de:

- Bouffées vasomotrices
- Somnolence

- Vertiges
- Sensation d'ébriété

Pour contourner ce problème de faible hydrosolubilité, une prodrogue a été préparée: la Fosphénytoïne (PRODLANTIN).

Cette prodrogue est totalement hydrolysée en phénytoïne, en 15 minutes

Elle résulte de la substitution d'un azote du cycle imidazolidinedione par un motif MéthylPhosphate cela augmente l'hydrosolubilité car il est possible de salifier les 2 fonctions acides libres, ce qui facilite la préparation de formes IV, plus soluble dans de l'eau PPI.

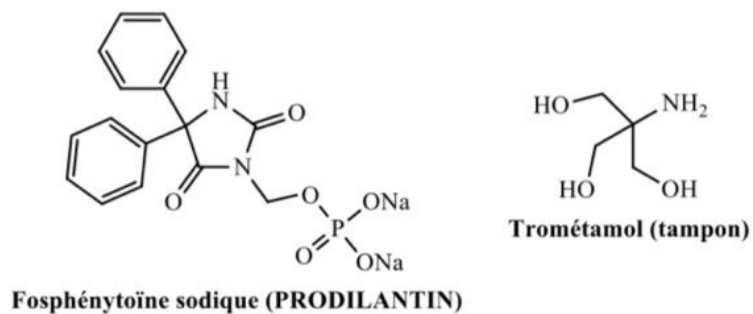


Figure 48 : Forme chimique de la Fosphénytoïne sodique

4.1.2.3 Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la phénytoïne sont l'hypertrophie gingivale irréversible, la sédation, toxicité cutanée, trouble vestibulaires et cérébelleux, Trouble hématologique : Anémie mégaloblastique(30).

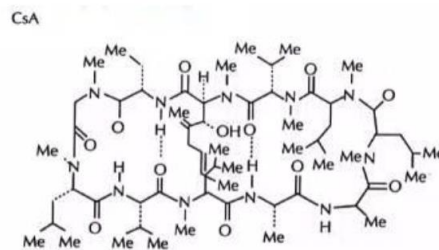
4.1.3 Ciclosporine A

La ciclosporine A appartient à la catégorie des immunosuppresseurs connus sous le nom d'anticalcineurines tout comme le tacrolimus.

Ce médicament exerce son effet en entravant le signal 1 nécessaire à l'activation des lymphocytes. En outre, la ciclosporine A interfère avec la synthèse de cytokines spécifiques et supprime l'activation des lymphocytes T.

Cette action modulatrice atténue la réaction immunitaire globale, contribuant ainsi à prévenir le rejet de greffes d'organes. Par ces mécanismes, la ciclosporine A joue un rôle crucial dans la gestion des patients transplantés, en aidant à maintenir l'équilibre entre la prévention du rejet et la minimisation des effets secondaires liés à l'immunosuppression.

4.1.3.1 Pharmacologie de la Ciclosporine



Ciclosporine :

Cyclosporine :

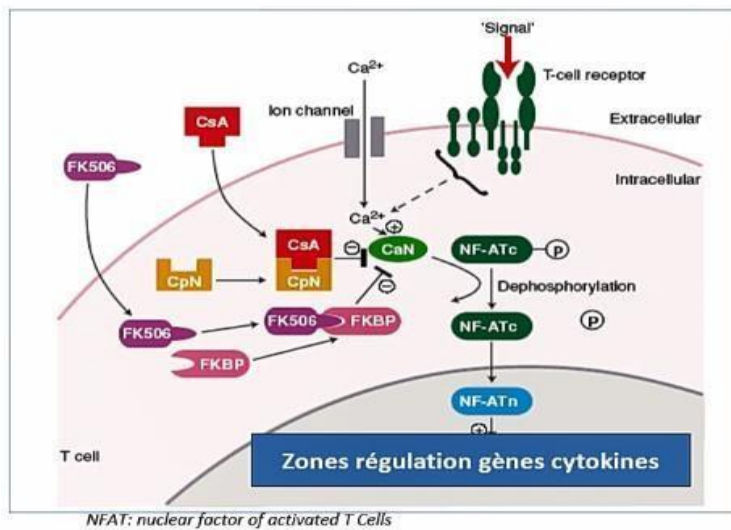
Sadimmun® (VO, IV)

Neoral® (microémulsion en sol buvable)

→ intérêt en termes de tolérance

Figure 49 : Forme chimique de la Ciclosporine A

4.1.3.2 Mécanisme d'action



- Récepteurs cytoplasmiques : **immunophilines (ciclophiline pour CSA et FKBP pour tacrolimus)**
 - inhibe la **Calcineurine = phosphatase** qui en présence de calcium déphosphoryle NFAT permettant sa translocation vers le noyau
- ↓
- **Diminution de la transcription de gènes codant pour cytokines notamment IL-2**
 - Inhibition des réactions immunes à médiation cellulaire par **blocage production d' IL-2**

Figure 50 : Mécanisme d'action de la ciclosporine A

La ciclosporine (CsA) est un immunosuppresseur crucial dans le traitement post-greffe. D'origine fongique, elle se distingue du tacrolimus (FK506) par sa structure et sa cible intracellulaire.

Cependant, leur mécanisme d'action est similaire : l'inhibition des voies d'activation lymphocytaire calcium-dépendantes. La ciclosporine peut être administrée par voie orale ou injectable, sous forme à libération prolongée ou non.

Son mécanisme d'action repose sur sa capacité à se fixer sur des immunophilines intracellulaires, inhibant ainsi les voies d'activation lymphocytaires calcium-dépendantes.

L'interaction entre le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et le récepteur d'un lymphocyte T entraîne une activation calcium-dépendante.

Les immunophilines associées à la ciclosporine (ciclophiline) vont inhiber la calcineurine, empêchant ainsi la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT. En conséquence, la transcription des gènes codant pour les cytokines, en particulier l'IL2, est réduite.

Cette diminution de l'expression des gènes codant pour les cytokines conduit à une inhibition de la prolifération des lymphocytes T, les maintenant en phase G0 du cycle cellulaire de manière spécifique et réversible.

Cependant, la ciclosporine n'a pas d'action directe sur les lymphocytes B, car son mécanisme d'action est lié aux voies en aval des récepteurs T.

Son effet sur les lymphocytes B est plutôt secondaire et associé à la coopération entre les différentes populations de cellules immunitaires.

4.1.3.3 Les effets indésirables :

- Néphrotoxicité : La ciclosporine A peut affecter la fonction rénale, entraînant une réduction de la filtration glomérulaire et potentiellement une insuffisance rénale.(33)
- Hypertension artérielle : L'utilisation de la ciclosporine A peut augmenter la pression artérielle, ce qui nécessite une surveillance régulière et parfois un traitement antihypertenseur.(34)
- Neurotoxicité : Des effets neurologiques tels que des tremblements, des maux de tête, des troubles de la sensibilité et des convulsions peuvent survenir chez certains patients.(35) (36)
- Hyperplasie gingivale : Une croissance excessive des tissus gingivaux peut se produire chez les patients prenant de la ciclosporine A, ce qui peut entraîner des problèmes dentaires et esthétiques.
- Hyperlipidémie : La ciclosporine A peut augmenter les taux de lipides dans le sang, augmentant ainsi le risque de développer des maladies cardiovasculaires.
- Hyperglycémie : Certains patients peuvent développer une augmentation des niveaux de glucose dans le sang, ce qui peut aggraver le contrôle du diabète ou induire un diabète de novo.(37)

- Troubles gastro-intestinaux : Des symptômes tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales sont courants chez les patients prenant de la ciclosporine A.
- Toxicité hépatique : Une altération de la fonction hépatique, y compris une augmentation des enzymes hépatiques, peut se produire chez certains patients.

	CsA
Néphrotoxicité	+++
Dyslipidémie	+++
HTA	++
Hyperkaliémie	++
Diabète	++
Hepatotox (elevation bil, PAL, γ gt)	+
Toxicité neurologique (tremblements)	+
Hypertrophie gingivale	++
Effets cutanés	Hirsutisme

Figure 51 : Effets indésirables de la ciclosporine A

4.2 Mucites

4.2.1 Les anti-cancéreux conventionnel

Les anticancéreux conventionnels, également connus sous le nom de chimiothérapie cytotoxique, sont des médicaments utilisés pour traiter le cancer en interférant avec la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Ces agents agissent en ciblant et en perturbant spécifiquement les processus cellulaires nécessaires à la survie et à la reproduction des cellules cancéreuses.

4.2.1.1 Les familles des anti-cancéreux(38)

Agents Alkylants	Inhibiteurs des topoisomérases	Agent scindant	Antimétabolites	Antimitotiques
<ul style="list-style-type: none"> • Moutardes à l'azote <ul style="list-style-type: none"> - Chloroméline - Melphalan • Oxazaphosphorines <ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamides - Ifosfamide • Aziridines <ul style="list-style-type: none"> - Thiotépa - Mitomycine C • Nitroso-urées <ul style="list-style-type: none"> - Carmustine - Bendamustine • Triazène <ul style="list-style-type: none"> - Dacarbazine • Dérivés du platine <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatine - Carboplatine - Oxaliplatine 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs des topoisomérases I = Camptothécines <ul style="list-style-type: none"> - Irinotécan - Topotécan • Inhibiteurs des topoisomérases II = Intercalants ,Anthracyclines <ul style="list-style-type: none"> - Doxorubicine - Epirubicine - Daunorubicine - Etoposide 	<ul style="list-style-type: none"> • Bléomycine 	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistes foliques <ul style="list-style-type: none"> - Méthotrexate - Permetrexed - Raltitrexed • Analogues nucléosidiques des bases puriques <ul style="list-style-type: none"> - 6-Thiguanine - Azathioprine - 6-mercato-purine • Analogues nucléosidiques des bases pyrimidiques <ul style="list-style-type: none"> - 5-Fluorouracile - Capécitabine - Cytarabine - Gemcitabine - Azacitadine 	<ul style="list-style-type: none"> • Poisons du fuseau= Vinca-alkaloides <ul style="list-style-type: none"> - Vinblastine - Vincristine - Vinorelbine • Stabilisants du fuseau = Taxanes <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel - Docetaxel

Figure 52 : Les cinq principales familles d'anticancéreux conventionnels

Les cinq principales familles d'anticancéreux conventionnels sont :

4.2.1.1.1 Les Agents alkylants :

Cette classe pharmacologique comporte plusieurs familles chimiques

Principales familles d'alkylants.

Moutarde azotée	Chlorambucil, cyclophosphamide, estramustine, ifosfamide
Nitroso-urées	Carmustine, fotemustine, lomustine, streptozotocine
Dérivés du platine	Carboplatine, cisplatine, oxaliplatine
Autres alkylants	Busulfan, dacarbazine, mitomycine C, procarbazine, temozolomide, thiotépa

Figure 53 : Familles des agents alkylants

Les alkylants possèdent un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles, très réactifs, capables de former des liaisons covalentes avec des sites très nucléophiles inhibant la transcription et la réplication et conduisant à la mort de la cellule. (39)

Cas particulier du cyclophosphamide, pour être actif, le cyclophosphamide doit d'abord être transformé au niveau hépatique par l'isoforme 2B6 du cytochrome P450 donnant naissance à un intermédiaire réactif (4-hydroxycyclophosphamine).

Ce dernier est ensuite converti en 2 composés, le phosphoramidate qui est une moutarde azotée et l'acroléine responsable de cystites hémorragiques qui constitue une des toxicités spécifiques du cyclophosphamide (mais aussi de l'ifosfamide). (40)

4.2.1.1.2 Les inhibiteurs des topoisomérases

Les topoisomérases se présentent sous deux isoformes, I et II.

Ces dernières sont ciblées par irinotécan et topotécan (topoisomérase I) et dactinomycine, étoposide et les anthracyclines : daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine, mitoxantrone (topo-isomérase II).(41)

Ils contrôlent la torsion et l'enroulement des chromosomes (Topoisomérases I) ou des 2 brins d'ADN (Topoisomérases II) afin de faciliter la transcription, la réplication et la recombinaison.

Ces molécules sont des agents intercalants (sauf étoposide) qui agissent en s'insérant entre 2 paires de base de l'ADN modifiant les fonctions de transcription et de réplication du génome.

4.2.1.1.3 Les antimétabolites

Cette classe pharmacologique comporte trois familles différentes

Les antimétabolites inhibent la synthèse des acides nucléiques de l'ADN (et parfois de l'ARN), en inhibant l'activité de diverses enzymes essentielles.

Les antagonistes de l'acide folique : les molécules de cette famille ont en commun une parenté structurale avec l'acide folique, ce qui leur confère une reconnaissance par les enzymes clés du cycle des folates.

Les antagonistes de l'acide folique empruntent les voies de transport actif des folates et les voies métaboliques de l'acide folique.

Les analogues pyrimidiques : ce groupe comprend des médicaments qui ont en commun la capacité d'inhiber la synthèse des nucléotides pyrimidiques.

La capécitabine est une prodrogue du 5-fluorouracile (5-FU) utilisable par voie orale et transformée en 5-FU après métabolisme hépatique et intratumoral.

La recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase, enzyme hépatique participant au métabolisme des fluoropyrimidines (5-FU/capécitabine) est nécessaire pour éviter une exposition systémique exagérée.

Les analogues puriques : ils agissent principalement en inhibant l'adénosine désaminase.

Cas particulier de la cladribine : la cladribine est une prodrogue qui est rapidement absorbée par les cellules après administration parentérale.

Elle est ensuite phosphorylée pour former un nucléotide actif en particulier dans les lymphocytes et dans d'autres cellules hématopoïétiques.

4.2.1.1.4 Les agents scindant (Bléomycine)

Ils reposent sur sa capacité à créer des cassures dans l'ADN des cellules cancéreuses.

La bléomycine est un glycopeptide qui se lie à l'ADN en présence d'ions métalliques tels que le fer. (42)

Une fois liée à l'ADN, elle provoque des cassures simples et doubles brins, entraînant ainsi des dommages considérables à l'intégrité de l'ADN.

Ces dommages empêchent la cellule de répliquer son ADN correctement et de se diviser normalement, conduisant finalement à la mort cellulaire

4.2.1.1.5 Les antimétopiques

Cette classe pharmacologique comporte deux familles différentes

Les poisons du fuseau : Les **alcaloïdes de la pervenche** ou vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine(43), vindésine, vinorelbine, vinflunine) empêchent la polymérisation des microtubules et les déstabilisent.

Les stabilisants du fuseau : taxanes (paclitaxel, dérivé de l'If du Pacifique *Taxus brevifolia*, docétaxel et cabazitaxel) sont, à l'inverse, des stabilisateurs du fuseau car ils empêchent sa dépolymérisation et stimulent sa polymérisation.(44)

Les antimétopiques ont en commun de se lier à la tubuline qui entre dans la composition du fuseau mitotique et qui joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette.

4.2.1.2 Effets indésirables communs

Les chimiothérapies, bien qu'essentielles dans le traitement du cancer, peuvent entraîner divers effets indésirables, souvent liés à leur action sur les cellules saines en plus des cellules cancéreuses.

Voici quelques effets indésirables courants associés à la chimiothérapie :

- Trouble hématologique : neutropénie sévère, anémie, thrombopénie(45)
- Trouble digestif : nausées, vomissements, diarrhées(46)
- Trouble buccal : stomatites, mucites(47)
- Alopécie
- Stérilité
- Hypercalcémie
- Syndrome de lyse tumoral(48)
- Troubles rénaux

Les médicaments de chimiothérapie les plus souvent associés à la mucite sont(36):

- Agents alkylants: cyclophosphamide, ifosfamide
- Antimétabolites : 5-FU, capécitabine, méthotrexate,
- Inhibiteurs des topoisomérases : étoposide, doxorubicine, daunorubicine
- Antimitotiques : docétaxel, paclitaxel

4.3 Coloration dentaire et hypoplasie de l'émail

4.3.1 Cycline(49)

Les cyclines, avec les tétracyclines comme exemple le plus connu, sont des antibiotiques essentiels dans le combat contre les infections bactériennes depuis des années.

La découverte de la chlorotétracycline a permis de produire un antibiotique à large spectre agissant à la fois sur les bactéries à gram + et a gram -.

Elle a été décrite dès 1948 par fermentation de *Streptomyces rimosus*.

A partir de cette tétracycline des dérivés seront obtenus par hémisynthèse.

Aujourd'hui les tétracyclines sont de moins en moins utilisées du fait d'une forte résistance développer par les bactéries(50).

Elles sont très peu utilisées dans le domaine hospitalier mais sont encore utilisé dans le domaine hors hospitalier dans le traitement des infections respiratoire et pour lutter contre des microorganismes comme les mycoplasmes, les chlamydiae, les rickettsies et les spirochètes

Toutefois, ces médicaments ne sont pas dénués d'inconvénients, notamment des effets secondaires notables sur la dentition des enfants et des femmes enceintes, sans oublier l'augmentation de la résistance bactérienne qui suscite de plus en plus d'inquiétudes

Le suffixe de la DCI est caractéristique : « -cycline ». De même que le suffixe du nom commercial se terminant généralement par « -mycine » (mais pouvant prêter à confusion avec les macrolides et les sulfamides)

DCI	Nom de Spécialités	Voies et Rythme d'administration	Posologies
Tétracycline	Amphocycline	Cp vaginal	1 à 2/j
Lymécycline	Tétralysal	Orale 2x/j	600mg/j
Doxycycline	Vibramycine N Doxygram Tolexine Doxypalu	Orale 1x/j Orale 1x/j	200mg/j (100g si poids < 60 kg) Prévention du paludisme : 100mg/j si poids > 40Kg et 50mg/j si < 40kg
Minocycline	Minocine Mestacine	Orale 1-2x/j	100-200mg/j
Tigécycline	Tygacil	IV 2x/j	100mg puis 50 mg 2x/j

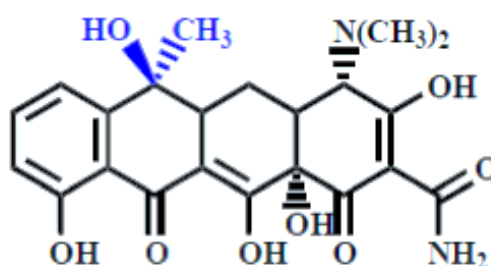
Figure 53 :Les Principales molécules de la famille des cyclines

4.3.2 Structure chimique et classification

Ils sont obtenus à partir de différentes souches de Streptomyces. Leur structure est presque toujours la même avec toujours 4 cycles associé qui est le noyau orthohydronaphtacène.

4.3.2.1 *Cyclines naturelles*

La cycline de référence est la tétracycline. Elle présente plusieurs fonction alcool et amine. La différence entre les différentes Cyclines va se faire par les groupements sur les atomes 4 5 6 , 7 ou encore le carbone 9.



Tétracycline (AMPHOCYCLINE)

Figure 54 : Forme chimique de la tétracycline

La Chlortétracycline possède un atome de Chlore en position 7.

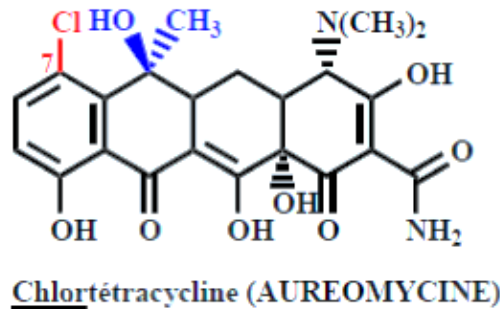


Figure 55 : Forme chimique de la chlortétracycline

L'Oxytétracycline possède un hydroxyde en position 5.

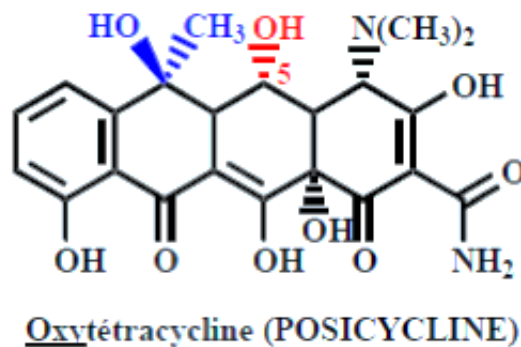
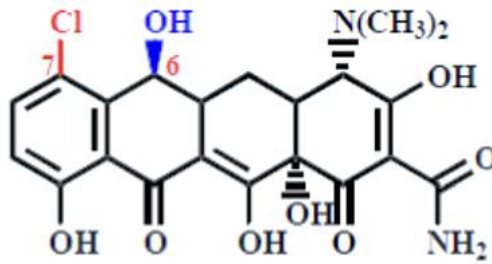


Figure 56 : Forme chimique de la oxytétracycline

La Déméclocycline est une exception, elle n'est pas utilisée comme antibiotique mais pour bloquer l'hormone anti-diurétique (ADH) au niveau du tubule rénal.

Elle est donc uniquement indiquée dans le traitement curatif du syndrome anormal de sécrétion d'ADH.

Il possède cependant le même profil pharmacologique que les autres tétracycline (avantages, inconvénients).

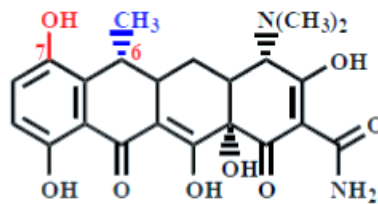


Déméclocycline (ALKONATREM)

Figure 57 : Forme chimique de la déméclocycline

4.3.2.2 Cycline hémissynthétiques

La doxycycline est un isomère de position par rapport à la tétracycline.

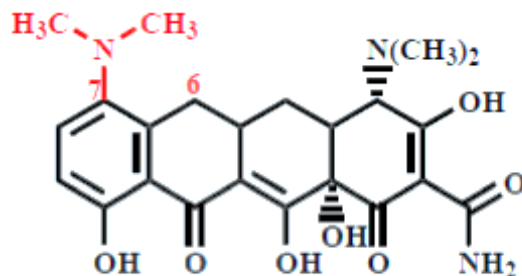


Doxycycline

(DOXY-50, DOXY-100, DOXYGRAM,
DOXULIS, DOXPALU, GRANUDOXY,
SPANOR, TOLEXINE, VIBRAMYCINE)

Figure 58 : Forme chimique de la doxycycline

La minocycline est constitué d'un groupement diméthylamino.



Minocycline

(MESTACINE, MINOLIS,
MYNOCINE, YELNAC, ZACNAN)

Figure 59 : Forme chimique de la minocycline

La tigécycline est l'exemple dans lequel on trouve un groupement en position 9. Ce groupement est un N-ter-butylglycine obtenue à partir de l'AA le plus simple : la glycine.

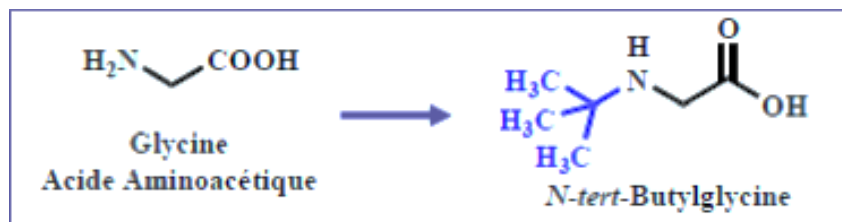
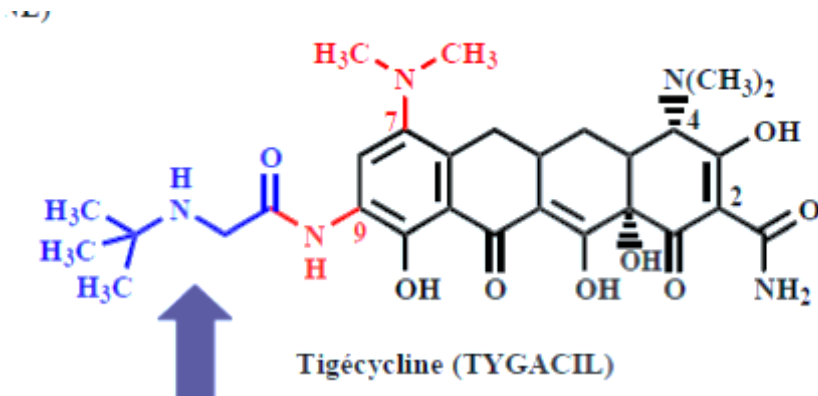


Figure 60 : Formation de la tigécycline

Lymécycline

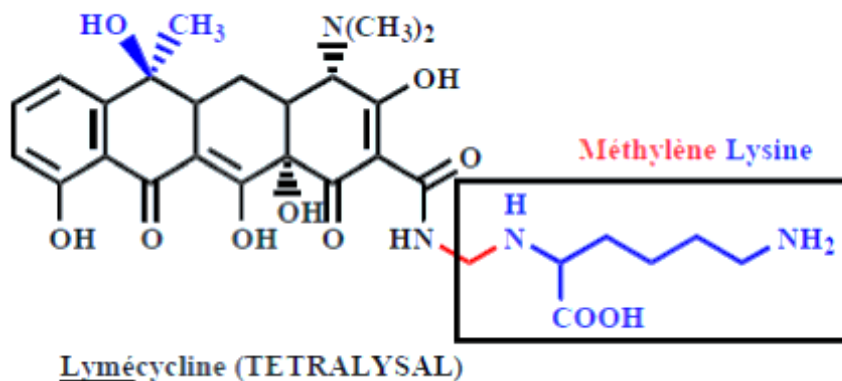


Figure 61 : Forme chimique de la lymécycline

La lymécycline est caractérisé par un groupement méthylène lysine c'est la seule différence par rapport à la tétracycline.

Cette modification structure avait pour but d'améliorer la biodisponibilité de la tétracycline par voie oral.

4.3.3 Relation structure activité(RSA)

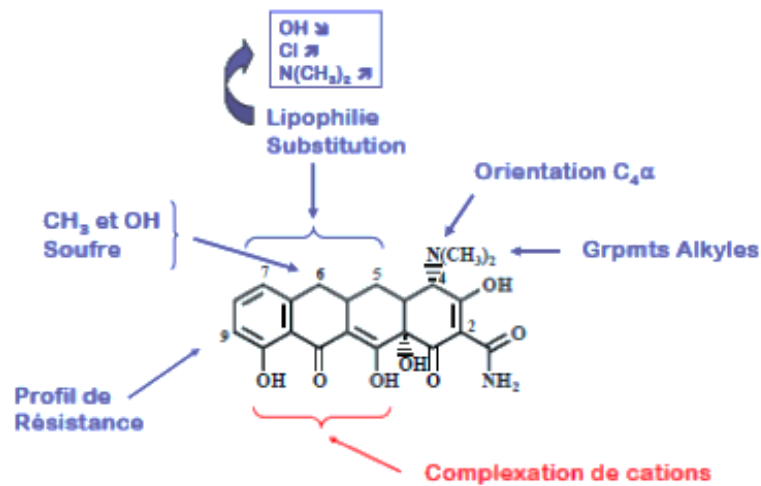


Figure 62 : Relation structure activité de la tétracycline

Les différences structurales sont minimales. Mais elles permettent une modification de la liposolubilité des molécules modifiantes ainsi l'activité microbienne et les propriétés pharmacocinétiques.

De plus une Modification en 5, 6 ou 7 en ajoutant un groupement OH ou tertiobutylamine on diminue la lipophilie et en ajoutant un groupement Cl augmente la lipophilie

Une modification en 6 par un remplacement du C par un S (=6-thiatétracycline) permettant une meilleure solubilité et une importante action antibactérienne. Elles ont cependant été abandonnées à cause de leur toxicité importante.

4.3.4 Mécanisme d'action(51)

Le ratio entre les concentrations minimale inhibitrice et les concentrations minimales bactéricides est faible (environ 4).

Leur cible est le ribosome au niveau de la sous unité 30s.

Ils se fixent sur les sous unité de façon réversible empêchant ainsi la fixation de l'ARNt ce qui va permettre d'inhiber la synthèse protéique.

Pour atteindre leur cible intracellulaire plusieurs obstacles sont à passer.

Pour les bactéries Gram- : franchissement de la paroi bactérienne.

Pour les molécules lipophiles, elles traverseront par diffusion simple la paroi.

Pour les molécules hydrophiles la traverser se fera par passage à travers les porines de la paroi

Quelle que soit la bactérie, le franchissement de membrane cytoplasmique se fait par transport actif du fait d'un gradient de concentration (=ratio de l'ordre de 100).

4.3.5 Effets indésirables

Les cyclines sont globalement bien tolérées mais elles présentent certains effets indésirables :

- Troubles digestifs lié à une irritation de la muqueuse digestive et une modification de la flore intestinale en raison d'un large spectre
- Dyschromies dentaires et hypoplasie de l'émail(52)
Ces problèmes dentaire concerne la première dentaire en cas d'exposition anténatal ou néonatal du nouveau né mais aussi la deuxième dentition en cas d'exposition avant 8 ans.
- Photosensibilisations qui se traduisent par l'apparition de rashes rougeâtre sur les zones cutanée exposé au soleil lié principalement à une accumulation des tétracyclines sur la peau et non à une hypersensibilité à ces molécules. (53)
- Réactions allergiques rare mais pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et donc au décès(54).
- Anomalies biologiques :
 - fréquents : allongement du TCA et TP, cytolyse hépatique, hyperbilirubinémie avec la tigécycline
 - rares : neutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique.(55)
- Candidoses vaginales
- Troubles vestibulaires aigus : vertiges et ataxie pour la tigécycline et la minocycline.

5 Prise en charge et rôle du pharmacien

5.1 Hypertrophie gingivale

5.1.1 Prise en charge (56)

La prise en charge est souvent difficile. Elle doit reposer sur une concertation thérapeutique multidisciplinaire. L'objectif initial doit être le contrôle de l'inflammation gingivale, un mauvais état bucco-dentaire représentant un facteur à la fois favorisant et aggravant.

Par conséquent, le traitement repose d'abord et avant tout sur une prise en charge odontologique optimisée avec restauration bucco-dentaire, incluant détartrage régulier et assainissement gingivo-dentaire.

Un véritable plan de traitement doit être mis en place avec suivi régulier, idéalement dès l'introduction des médicaments potentiellement inducteurs. Il faut également enseigner rigoureusement au patient les règles du brossage et du respect d'une hygiène bucco-dentaire stricte. (57)

Une réduction de l'accroissement gingival à un niveau acceptable pour le patient peut être obtenue uniquement avec un accompagnement odontologique strict, permettant alors de maintenir le médicament responsable.

Lorsque ces mesures sont insuffisantes et si la situation médicale le permet, un changement de classe thérapeutique doit être réalisé. Cela peut permettre la régression au moins partielle des lésions en quelques semaines mais, en cas de fibrose importante, l'accroissement gingival peut persister malgré l'arrêt du traitement inducteur.



Figure 63 : Régression de l'accroissement gingival après arrêt de l'inhibiteur calcique

En cas d'échec et de retentissement fonctionnel important, une gingivectomie doit être discutée .

5.2 Mucite

5.2.1 Rôle du pharmacien

Les nouvelles missions du pharmacien ont permis aux patients recevant une chimiothérapie de bénéficier d'entretiens pharmaceutiques.

Ces entretiens en officine sont l'occasion pour le pharmacien d'informer sur la gestion des effets secondaires du traitement.

Parmi ceux-ci, les mucites, inflammations des muqueuses buccales, sont particulièrement douloureuses. Le pharmacien prodigue des conseils adaptés à chaque patient concernant l'hygiène buccale et la nutrition, et recommande des produits de soin appropriés.

Il aide aussi à reconnaître les premiers signes d'effets indésirables pour intervenir rapidement. Ces conseils visent à prévenir ou minimiser ces effets. Grâce à un suivi régulier, le pharmacien joue un rôle clé dans l'amélioration du confort des patients et dans la réussite de leur traitement.

5.2.2 Prise en charge (56)

La prise en charge préventive et curative des mucites n'est toujours pas standardisée à ce jour et repose avant tout sur des avis d'experts (MASCC, ESMO, NCI, AFSOS). (58)

L'essentiel de la prise en charge préventive repose sur des mesures générales préconisant
Un bilan bucco-dentaire initial chez un chirurgien-dentiste est recommandé pour le dépistage des foyers infectieux et des lésions muqueuses préexistantes, avec une visite de control tous les 6 mois.(59)

Le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire par brossage dentaire et muqueux associé à des bains de bouche fréquents comme le bicarbonate de sodium et l'utilisation de bains de bouche avec antiseptique sans alcool.

Conseils et règles de hygiéno-diététiques à l'officine

- Brossage minutieux et doux, de la gencive vers les dents, pendant au moins 3 minutes, 2 ou 3 fois par jour avec une brosse à dents souple et un dentifrice non mentholé
- L'utilisation d'un dentifrice fluoré est recommandée mais doit être interrompue en cas de sensation de brûlure sur les muqueuses fragilisées.
- Réaliser un nettoyage interdentaire biquotidien avec des brossettes spécifiques ou un fil dentaire ciré.
- Ne pas utiliser de brosse à dents électrique. .
- Les aliments trop chauds, blessants, acides ou trop épicés, sont déconseillés. Il en est de même du tabac et de l'alcool. .
- Des bains de bouche sans alcool sont préconisés plusieurs fois par jour avec du bicarbonate de sodium ou du sérum physiologique. .
- Observer un suivi endo buccal régulier chez le dentiste

Figure 63 : Conseils et règles de hygiéno-diététiques contre les mucites

En curatif, le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire est recommandé dès le grade 1. À partir du grade 2, l'association d'antalgiques non morphinomimétiques et/ou morphinomimétiques à des séances de laser basse énergie permet en général un bon contrôle des symptômes.(60)

Le laser basse énergie est un dispositif de photobiomodulation par laser ou LED fondé sur l'application d'une lumière monochromatique permettant de délivrer 2 à 4 J/cm².

De 3 à 5 séances hebdomadaires sont souvent nécessaires. Ce laser stimule la prolifération collagénique et fibroblastique favorisant une antalgie et une cicatrisation.

Dans les mucites de grade supérieur ou égal à 3, des adaptations posologiques, un espacement des cycles de chimiothérapie, un décalage de séances de radiothérapie en cas d'association, une interruption voire un arrêt de la chimiothérapie sont alors parfois nécessaires, occasionnant une perte de chance potentielle pour le patient.(61)

Une alimentation entérale ou parentérale peut dans ce contexte être mise en place. Les soins de support d'accompagnement incluent également une prise en charge diététique et orthophonique avec rééducation de la déglutition notamment.

5.3 Coloration de l'émail et hypoplasie dentaire

5.3.1 Rôle du pharmacien

Pour les femmes enceintes, il est important de noter que les cyclines, , sont habituellement déconseillées. La raison en est leur capacité à franchir la barrière placentaire, ce qui peut compromettre le développement osseux et dentaire du fœtus, causant ainsi une coloration dentaire permanente et une hypoplasie de l'émail. Cette précaution est d'autant plus cruciale durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, période pendant laquelle les risques sont amplifiés. (62)

En ce qui concerne les enfants de moins de huit ans(63), l'administration de cyclines est également proscrite. Ces médicaments ont tendance à se fixer au calcium présent dans les dents en formation, ce qui peut mener à une décoloration durable et à une hypoplasie de l'émail, sans oublier les possibles répercussions sur la croissance osseuse.

5.3.2 Conseils

En officine, il est crucial de fournir des conseils adaptés aux besoins spécifiques de chaque patient.

Pour les femmes enceintes, il est recommandé d'éviter les médicaments contenant des cyclines en raison des risques pour le développement du fœtus. Il est préférable de se tourner vers des alternatives plus sûres telles que les pénicillines ou les céphalosporines, toujours en accord avec le médecin traitant. Une consultation médicale est vivement conseillée avant toute prise d'antibiotiques durant la grossesse.(64)

Concernant les enfants de moins de huit ans, les cyclines sont formellement contre-indiquées. Les parents doivent être informés de cette contre-indication et des alternatives plus appropriées, telles que l'amoxicilline ou les macrolides, doivent être envisagées après consultation médicale. Un suivi pédiatrique régulier est essentiel pour tout traitement antibiotique prescrit à cette tranche d'âge.

De manière générale, en officine, une attention particulière doit être portée à la vérification des prescriptions, surtout pour les groupes à risque comme les femmes enceintes et les jeunes enfants. L'éducation des patients et de leurs familles sur les risques liés à l'utilisation des cyclines et les précautions à prendre est une partie intégrante des responsabilités du pharmacien.

Enfin, une communication efficace avec le médecin prescripteur est indispensable en cas de doute ou si un changement de traitement s'avère nécessaire, afin de garantir des alternatives sûres et efficaces pour le patient.

5.3.3 Prise en charge hypoplasie

Lors de la première consultation dentaire pour l'hypoplasie dentaire, le dentiste réalise un examen clinique approfondi ainsi que des radiographies pour évaluer la sévérité de l'hypoplasie et identifier d'éventuelles autres anomalies.

Sur la base de ces observations, un plan de traitement sur mesure est conçu, adapté à la gravité de l'hypoplasie et aux exigences individuelles du patient. (65)

Pour protéger les zones de l'émail touchées, un scellement fissuraire est souvent recommandé. Ce processus implique le nettoyage des dents, l'application d'un agent mordant pour préparer la surface, et enfin, l'application d'un scellant qui est durci sous une lumière spéciale, créant ainsi une barrière contre les caries. (66)

En complément, un traitement au fluorure peut être administré pour renforcer l'émail et aider à prévenir les caries. Ce traitement peut prendre la forme de vernis, de gels ou de bains de bouche fluorés, appliqués en cabinet ou à domicile selon prescription.

Si des restaurations dentaires sont nécessaires, la résine composite est utilisée pour réparer les zones endommagées, appliquée couche par couche et durcie à l'aide d'une lumière spéciale. Dans les cas plus sévères, des couronnes en céramique ou en métal peuvent être posées pour couvrir et protéger les dents. (67)

Les facettes en céramique sont également une option pour améliorer l'esthétique des dents. Une surveillance régulière est cruciale, avec des visites semestrielles pour des nettoyages professionnels et des examens de suivi. L'évaluation continue permet d'ajuster le plan de traitement en fonction de l'évolution des besoins du patient et de l'état des restaurations dentaires.(67)

5.3.4 Prise en charge de la coloration de l'émail

La prise en charge de la coloration de l'émail dentaire commence par un nettoyage professionnel. L'objectif est d'éliminer les taches superficielles ainsi que la plaque dentaire, grâce à un détartrage et un polissage réalisé par un dentiste.

Pour les taches plus tenaces, le blanchiment dentaire est recommandé. Il vise à éclaircir les taches intrinsèques et peut être effectué en cabinet avec des agents blanchissants à haute concentration ou à domicile avec des kits prescrits par le dentiste. (66)

En ce qui concerne les restaurations cosmétiques, l'application de facettes en céramique peut couvrir les taches persistantes et améliorer l'esthétique du sourire. Les couronnes sont quant à elles utilisées pour les dents gravement décolorées ou endommagées.

Pour maintenir les résultats et prévenir de nouvelles taches, il est conseillé de pratiquer un brossage régulier avec un dentifrice blanchissant et d'utiliser du fil dentaire. De plus, il est bénéfique d'éviter les aliments et boissons colorants, tels que le café, le thé, le vin rouge et d'autres substances susceptibles de causer des taches sur les dents.(68)

Certains stades, plus sévères, nécessiteront un traitement par facettes en céramique, avec la problématique de la difficulté du masquage des colorations(69).

6 Conclusion

Pour conclure, ce travail nous a permis de mieux comprendre l'historique et la physiologie de la cavité buccale, offrant une compréhension complète des composants essentiels tels que la muqueuse buccale, l'épithélium, la membrane basale, le tissu conjonctif, la gencive, et les structures dentaires comme l'émail, la dentine et la pulpe dentaire. Cette base théorique est cruciale pour comprendre les altérations pathologiques causées par les médicaments.

La thèse a ensuite abordé la physiopathologie bucco-dentaire médicamenteuse, en se concentrant sur trois conditions principales : l'hypertrophie gingivale médicamenteuse, les mucites et les altérations de l'émail dentaire, y compris l'hypoplasie. Chaque condition a été examinée sous l'angle de sa physiopathologie, des facteurs de risque et des présentations cliniques.

De plus, l'analyse des médicaments inducteurs a mis en évidence comment certains traitements, notamment les inhibiteurs calciques, la phénytoïne, la ciclosporine A, les anticancéreux conventionnels et les cyclines, peuvent provoquer des altérations significatives de la santé gingivale, de la muqueuse orale et de la structure dentaire. Cette partie de la thèse a révélé l'importance de la prudence dans la prescription de ces médicaments pour éviter des effets indésirables graves.

Enfin, la prise en charge des effets indésirables buccodentaires a été discutée, offrant des stratégies cliniques pour gérer l'hypertrophie gingivale, les mucites, et les altérations de l'émail. Ces recommandations sont essentielles pour minimiser les effets indésirables des médicaments et améliorer la qualité de vie des patients affectés.

Pour finir, cette thèse met en lumière l'importance d'une compréhension approfondie de la physiologie buccodentaire et des impacts des médicaments sur cette dernière. Elle appelle à une collaboration étroite entre les professionnels de la santé pour prévenir, diagnostiquer et traiter efficacement les complications buccodentaires liées aux médicaments, afin de garantir une meilleure santé buccale et générale pour les patients.

7 Bibliographie

1. Antiquité : les premiers traités de plantes médicinales et de galénique [Internet]. Science et vie. Disponible sur: <https://www.science-et-vie.com/article-magazine/antiquite-les-premiers-traites-de-plantes-medicinales-et-de-galenique>
2. Rieder P, Zanetti F. Le remède et ses usages historiques (1650-1820). *Hist Médecine Santé*. 1 nov 2012;(2):9-19.
3. Histologie de la muqueuse buccale – Dermatologie buccale [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <https://dermatologiebuccale-nice.fr/anatomie-et-histologie-de-la-muqueuse-buccale/histologie-de-la-muqueuse-buccale/>
4. Pathologies de la muqueuse buccale (aphtes, candidose, lichen plan...) [Internet]. Docteur Ranoarivony. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://maxillora.noarivony.fr/interventions/chirurgie-stomatologie/pathologies-muqueuse-buccale/>
5. Abdelghany AH. Histology and Anatomy of Different Types of Oral Mucosa. In: Hassan M, éditeur. *Peri-Implant Soft Tissue Management : A Clinical Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cité 15 mai 2024]. p. 5-14. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-031-45516-2_2
6. Dr Brincat Arthur. Cours d’Histologie du parodonte. Faculté d’odontologie Marseille.
7. La gencive saine : la référence - Anatomie et histologie de la gencive saine | Dr Sophie-Myriam DRIDI [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/revues/images-en-dermatologie/n-2-avril-2016-copy/la-gencive-saine-la-reference-anatomie-et-histologie-de-la-gencive-saine>
8. Pilloni A, Marini L, Zeza B, Ferlosio A, Aghazada R. Histologic Analysis of Clinically Healthy Human Gingiva in Patients with Altered Passive Eruption. *Dent J*. 6 mars 2021;9(3):29.
9. Azaripour A, Lagerweij T, Scharfbillig C, Jadcak AE, Swaan BVD, Molenaar M, et al. Three-dimensional histochemistry and imaging of human gingiva. *Sci Rep*. 26 janv 2018;8(1):1647.
10. Jiang Q, Yu Y, Ruan H, Luo Y, Guo X. Morphological and functional characteristics of human gingival junctional epithelium. *BMC Oral Health*. 3 avr 2014;14(1):30.
11. Faculté-de-medecine-de-Constantine4jeudi-17H54-converti-HISTOLOGIE.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2021/11/Faculte-de-medecine-de-constantine4jeudi-17H54-converti-HISTOLOGIE.pdf>
12. Université de Paris - Université de Paris-Cité - Studocu [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.studocu.com/fr/institution/universite-de-paris-cite/3289>
13. Amélogénèse dr haddadi | PDF [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/multidiscipline1/amlognse-dr-haddadi>

14. Pulpe dentaire | Studio Dentaire [Internet]. [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.studiodentaire.com/fr/glossaire/pulpe.php>
15. Hypertrophies gingivales d'origine médicamenteuse Drug-induced gingival overgrowth - JPIO n° 2 du 01/05/2019 [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: https://www.editionsmdp.fr/revues/jpio/article/n-38-02/hypertrophies-gingivales-d-origine-medicamenteusedrug-induced-gingival-overgrowth-JPIO_R38-2_P145-P155.html
16. Sibaud V, Vigarios E, Tavitian S, Cougoul P, De Bataille C, Campana F, et al. Accroissements gingivaux : approche pragmatique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. juin 2016;143(6-7):467-81.
17. Bontemps L, Gaultier F, Anagnostou F, Ejeil A laure, Dridi SM. Drug-Induced Gingival Overgrowth. In: Cousty S, Laurencin-Dalieux S, éditeurs. *Drug-Induced Oral Complications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 4 avr 2024]. p. 7-24. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-66973-7_2
18. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(S20):S162-70.
19. <https://clinadent.fr> [Internet]. [cité 9 juill 2024]. Hyperplasie gingivale : quelles causes, quels traitements ? Disponible sur: <https://clinadent.fr/hyperplasie-gingivale-quelles-causes-quels-traitements>
20. Andrieux C, Bidault P. Hypertrophie gingivale médicamenteuse.
21. Brunet L, Miranda J, Roset P, Berini L, Farré M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs. *Eur J Clin Invest*. sept 2001;31(9):781-8.
22. Torabinejad M, Walton RE, Fouad AF, Lévy G, CO JS&. *Endodontie: Principes et pratique*. Elsevier Health Sciences; 2016. 514 p.
23. Fleckenstein-Grün G, Frey M, Thimm F, Hofgärtner W, Fleckenstein A. Calcium overload--an important cellular mechanism in hypertension and arteriosclerosis. *Drugs*. 1992;44 Suppl 1:23-30.
24. Phillippe M, Basa A. The effects of ruthenium red, an inhibitor of calcium-induced calcium release, on phasic myometrial contractions. *Biochem Biophys Res Commun*. 25 avr 1996;221(3):656-61.
25. [Calcium antagonists]. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 21 juin 1980;57(25):1020.
26. Li W, Shi G. How CaV1.2-bound verapamil blocks Ca²⁺ influx into cardiomyocyte: Atomic level views. *Pharmacol Res*. janv 2019;139:153-7.

27. Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. mai 1985;29(5):387-454.
28. van Zwieten PA. Amlodipine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Clin Cardiol*. sept 1994;17(9 Suppl 3):III3-6.
29. Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens*. janv 2014;28(1):10-4.
30. Phénytoïne [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/phenytoine>
31. Dr Marc Montana. Cours Neurologie : « Les antiépileptiques ». Faculté de pharmacie Marseille.
32. Roncero C, Rodríguez-Urrutia A, Grau-López L, Casas M. [Antiepileptic drugs in the control of the impulses disorders]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(4):205-12.
33. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. sept 2003;23(5):465-76.
34. Molckentin JD. Calcineurin and beyond: cardiac hypertrophic signaling. *Circ Res*. 27 oct 2000;87(9):731-8.
35. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol*. mai 1999;246(5):339-46.
36. Hauben M. Cyclosporine neurotoxicity. *Pharmacotherapy*. 1996;16(4):576-83.
37. Fathman CG, Myers BD. Cyclosporine therapy for autoimmune disease. *N Engl J Med*. 18 juin 1992;326(25):1693-5.
38. Fiche 24. Cytotoxiques | Cairn Sciences [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn-sciences.info/reussir-tout-le-diplome-infirmier-en-500-fiches-de-revision-ifs--9782311662450-page-891.htm>
39. Berger NA. Alkylating agents. *Cancer Chemother Biol Response Modif*. 1994;15:32-43.
40. Connors TA. Alkylating agents. *Cancer Chemother Biol Response Modif*. 1991;12:27-42.
41. Delgado JL, Hsieh CM, Chan NL, Hiasa H. Topoisomerase as anticancer targets. *Biochem J*. 23 janv 2018;475(2):373-98.
42. Lazo JS. Bleomycin. *Cancer Chemother Biol Response Modif*. 1999;18:39-45.
43. Finkel HE. Vincristine therapy. *N Y State J Med*. 15 sept 1967;67(18):2474-8.
44. Corn PG, Agarwal N, Araujo JC, Sonpavde G. Taxane-based Combination Therapies for Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. mai 2019;5(3):369-80.
45. VIDAL [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Lutter contre les effets indésirables des chimiothérapies anticancéreuses. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

medicaments/utilisation/prendre-traitement/effets-indesirables-chimiotherapie-cancer.html

46. Poirot C. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse: les besoins du patient et la place du pharmacien.
47. Spencer SH, Menard SM, Labeledz MZ, Krueger CD, Sarna KV. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* avr 2020;26(3):703-17.
48. Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, Chrischilles EA, Schrag D, Ayanian JZ, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA.* 17 mars 2010;303(11):1037-45.
49. Pascal Rathelot Professeur des Universités au sein de la Faculté de Pharmacie d'Aix-Marseille. Cours cycline Section IV :Science du médicament. Marseille.
50. LaPlante KL, Dhand A, Wright K, Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Ann Med.* déc 2022;54(1):1686-700.
51. Sánchez AR, Rogers RS, Sheridan PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol.* oct 2004;43(10):709-15.
52. VIDAL [Internet]. [cité 22 juin 2024]. Tétracycline : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tetracycline-3464.html>
53. Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. *Clin Dermatol.* 2022;40(1):57-63.
54. Hamilton LA, Guarascio AJ. Tetracycline Allergy. *Pharm Basel Switz.* 3 août 2019;7(3):104.
55. Dominic MR. Adverse Reactions Induced by Minocycline: A Review of Literature. *Curr Drug Saf.* 2021;16(3):309-21.
56. Fabrice Campana, Jean-Christophe Fricain, Vincent Sibaud, Emmanuelle Vigarios. Toxicités buccales des médicaments Éditions CdP.
57. Tan BC, Yan FH. [Evaluation of the effects of plaque and inflammation control on treatment of gingival enlargement]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi Chin J Stomatol.* 9 juin 2021;56(6):510-6.
58. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 1 oct 2020;126(19):4423-31.
59. Colella G, Boschetti CE, Vitagliano R, Colella C, Jiao L, King-Smith N, et al. Interventions for the Prevention of Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment: Evidence from Randomised Controlled Trials. *Curr Oncol Tor Ont.* 10 janv 2023;30(1):967-80.

60. Guerrini-Rousseau L, Marec-Berard P, Bolle S, Laurent S. [Treatment of mucositis pain: News and prospects]. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2019;106(9):776-83.
61. Wen S, Brito L, Santander J, Conteras G. Update on the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced buccal mucositis: a systematic review. *Acta Odontol Latinoam AOL*. 29 avr 2023;36(1):3-14.
62. Wormser GP, Wormser RP, Strle F, Myers R, Cunha BA. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagn Microbiol Infect Dis*. mars 2019;93(3):238-42.
63. Brown K, Corin S, Handel AS. Doxycycline for the Treatment of Lyme Disease in Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 1 déc 2023;42(12):e470-2.
64. Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lähdesmäki T. Dental staining after doxycycline use in children. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2017;72(10):2887-90.
65. Zhao X, Pan J, Malmstrom H, Ren Y. Treatment Durations and Whitening Outcomes of Different Tooth Whitening Systems. *Med Kaunas Lith*. 12 juin 2023;59(6):1130.
66. Kharrat I, Saad A, Zbidi ND. L'Information Dentaire. 2021 [cité 9 juill 2024]. Intérêt de la démarche diagnostique dans le traitement de la fluorose. Disponible sur: <https://www.information-dentaire.fr/formations/intrt-de-la-dmarche-diagnostique-dans-le-traitement-de-la-fluorose/>
67. Joiner A, Luo W. Tooth colour and whiteness: A review. *J Dent*. déc 2017;67S:S3-10.
68. Quilici G, Tolarova MM, Quilici M, Quilici DL. Dental treatment of patients with prune belly syndrome. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent*. janv 2023;43(1):67-72.
69. Clément M, Marcoux C. Les dyschromies dentaires: un diagnostic précis pour un traitement esthétique réussi. Malakoff: Éditions CdP; 2018. (Guide clinique).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.