

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 17 Février 2012

par M^{lle} Eugénie Toulemonde

Prise en charge des complications buccales
des chimiothérapies et radiothérapies

Membres du jury :

Président : **Monsieur Jean-Louis CAZIN**
Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique,
Université de Lille II.

Assesseur: **Monsieur Thierry DINE**
Professeur de Pharmacie Clinique,
Université de Lille II.

Membre extérieur: Madame Valérie BELBENOIT
Docteur en Pharmacie.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS
	Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
	Professeur Régis MATRAN
	Professeur Salem KACET
	Professeur Paul FRIMAT
	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
	Professeur Patrick PELAYO
	Madame Claire DAVAL
	Madame Irène LAUTIER
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique

M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du professeur Laguesse – B.P. 83 -59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03 20 96 40 40 – Télécopie : 03 20 96 43 64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Président du jury et conseiller de thèse,

Monsieur Jean-Louis Cazin

Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique à la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille,
Chef du Département de Pharmacie Clinique au Centre Oscar Lambret de
Lille (Centre de Lutte contre le Cancer de la Région Nord-Pas-De-Calais)
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques

*Vous avez accepté de suivre la réalisation de ce travail,
Vous m'avez guidée pas à pas, avec patience, tout au long de la
rédaction,
Vous avez contribué à l'enrichissement de mes connaissances en
oncologie grâce à vos enseignements et votre implication dans le DU
de pharmacie clinique oncologique,
Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse,
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de
mon profond respect.*

A mon assesseur,

Monsieur Thierry Dine,

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de pharmacie de Lille,
Praticien Hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin.

*Vous avez gentiment accepté de siéger dans ce jury,
Vous m'avez tant appris pendant tout mon cursus universitaire,
Les six mois de stage passés au Centre hospitalier d'Haubourdin et en
Pharmacologie à la Faculté ont été un vrai plaisir,
Soyez assuré de l'expression de ma profonde reconnaissance.*

A Madame Valérie Belbenoit,

Docteur en Pharmacie,
Directrice de revue scientifique.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse,
Vous m'avez accueillie les bras ouverts au sein de votre officine durant
mes années d'études,
Veuillez trouver, ici, le témoignage de toute ma reconnaissance.*

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenue et fait confiance pendant ces années. *Je vous dédie cette thèse.*

A mon papa, *Merci d'être toujours présent pour moi et d'avoir pris le temps de lire et relire cette thèse.*

A ma maman, *Merci de m'avoir accompagnée tout le temps que tu as pu, tu me manques...*

A mes frères, belle-sœur et nièce,

Je vous remercie pour tous les moments de bonheur que nous partageons ensemble.

A toute ma famille.

A Nico,

Tu m'as soutenue et encouragée pendant toutes ces années d'études.

Que notre vie soit la plus belle possible.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse.

A tous mes amis,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A l'ensemble des équipes des Pharmacies Boyer-Belbenoit et du centre commercial de Leers, et plus particulièrement à Valérie Belbenoit et Catherine Boyer.

Sommaire

Introduction.....	14
-------------------	----

Chapitre 1 : Le cancer aujourd'hui en France.....	16
--	-----------

I. Présentation de la maladie	17
II. Etat des lieux en quelques chiffres.....	17
III. Le plan cancer	21
1. Le plan cancer I	21
2. Le plan cancer II	21
IV. La thérapeutique.....	23
1. Chimiothérapie	23
2. Radiothérapie	24
a) Rappels physiques	24
b) Mécanisme d'action des rayonnements ionisants	25

Chapitre 2 : Les principales complications buccales dues aux chimiothérapies et radiothérapies.....	26
--	-----------

I. Rappels anatomiques et histologiques de la cavité buccale	27
1. Les structures de la cavité buccale.....	27
2. Physiologie de la cavité buccale.....	28
II. Les mucites.....	29
1. Définition	29
2. Classifications	30
a) La cotation OMS	30
b) Classification O.A.G (Oral, Assessment, Guide)	31
3. Facteurs favorisants	32
a) Facteurs favorisants liés aux patients	32
(1) Caractères généraux	32
(2) Type de pathologie	32
(3) Etat bucco-dentaire.....	32
b) Facteurs favorisants liés aux traitements	33
(1) Chimiothérapie anticancéreuse	33
(a) Les médicaments concernés.....	33
(b) Action de ces agents sur la cavité buccale.....	33
(2) Radiothérapie	36

4. Mécanisme d'apparition.....	37
a) Initialisation	37
b) Potentialisation et production de médiateurs actifs	37
c) Ulcération	38
d) Cicatrisation	39
5. Complications.....	39
6. Traitements	40
a) Traitements préventifs.....	40
(1) Hygiène bucco-dentaire.....	40
(2) Les bains de bouche.....	40
(3) La cryothérapie.....	41
(4) Agents favorisant la protection cellulaire.....	41
(a) <i>Le sucralfate</i>	41
(b) <i>L'amifostine</i>	42
(c) <i>Le glutamide</i>	42
(5) L'homéopathie	42
b) Traitements curatifs.....	45
(1) Képivance® (palifermin)	45
(2) Laser athermique ou de basse énergie	46
(3) Caphosol®, Solution électrolytique pour bain de bouche (phosphate et calcium).....	47
7. Règles hygiéno-diététiques et conseils	50

Chapitre 3 : Les autres complications buccales.....	51
--	-----------

I. La douleur	52
1. Définition	52
2. Mécanismes et étiologies	52
3. Diagnostic.....	54
4. Traitements	56
a) Traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception.....	56
b) Traitements des douleurs neuropathiques	62
c) Traitement antalgique local	62
5. Conseils du pharmacien	63
II. La xérostomie	64
1. Définition	64
2. Classification	64
3. Facteurs favorisant	65
4. Mécanisme d'apparition.....	65
5. Complications.....	66

6. Traitements	67
a) Traitements préventifs.....	67
b) Traitements curatifs.....	68
7. Règles hygiéno-diététiques	71
III. Les hémorragies.....	72
1. Définition	72
2. Classification	73
3. Mécanisme d'apparition.....	73
4. Facteurs favorisants	74
5. Diagnostic.....	74
6. Traitements	75
7. Conseils et règles hygiéno-diététiques	78
IV. Les infections	79
1. Définition	79
2. Classification	81
3. Mécanisme d'apparition.....	81
4. Facteurs favorisants	82
5. Traitements	83
a) Traitements des infections bactériennes.....	83
b) Traitements des infections fongiques.....	86
c) Traitements des infections virales	91
6. Conseils et règles hygiéno-diététiques	93
V. Ostéoradionécrose.....	94
1. Définition	94
2. Facteurs favorisants	95
3. Traitements	95
a) Traitements préventifs.....	95
b) Traitements curatifs.....	96
Conclusion.....	99
Index des illustrations.....	101
Index des tableaux	104
Références bibliographiques	106

Introduction

Un matin, une dame se présente au comptoir de la pharmacie où je travaille en tant qu'étudiante. Elle me demande, simplement, un produit pour quelques aphtes qu'elle a dans la bouche et qui l'empêchent de manger correctement. Après discussion avec elle, j'apprends qu'elle est en traitement par chimiothérapie et radiothérapie pour traiter son cancer du sein. Elle est loin d'imaginer que ses « petits aphtes » ont un lien avec ses traitements anticancéreux. Je lui demande si elle en a parlé à son médecin, et elle me répond : « Je ne vais pas l'embêter avec ça, il en a assez à faire avec mon cancer ».

Quelques jours après, mon sujet de thèse était trouvé...

Aujourd'hui, le cancer est la première cause de mortalité en France. Son incidence augmente mais, grâce à un arsenal thérapeutique large et diversifié, la mortalité baisse.

Les chimiothérapies et radiothérapies ne sont pas dépourvues d'effets indésirables, d'ailleurs la cavité buccale en est le siège de certains.

Ces complications buccales sont souvent citées parmi les effets indésirables les plus gênants et douloureux par les malades et retentissent négativement sur leur qualité de vie. La dénutrition est la principale conséquence, catastrophique, des affections buccales.

Ces effets indésirables sont d'autant plus graves qu'ils retardent, parfois, les protocoles thérapeutiques, au risque de compromettre leur efficacité.

Le pharmacien a une place stratégique dans la prise en charge et l'accompagnement du patient cancéreux à toutes les étapes de sa maladie. La loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoire) ouvre, d'ailleurs, de nouveaux horizons à notre profession : *«les pharmaciens d'officine peuvent proposer des conseils et des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ».*

Au cours de ce travail, nous ferons, dans un premier temps, l'état des lieux du cancer en France et nous détaillerons les deux principaux traitements qui sont la chimiothérapie et la radiothérapie.

Nous détaillerons ensuite les principales complications buccales dues aux traitements anticancéreux qui sont les mucites, les douleurs, la xérostomie, les hémorragies, les infections et enfin les ostéoradionécroses.

Tout au long de cette thèse, des conseils et règles hygiéno-diététiques seront détaillés.

Chapitre 1 :

Le cancer aujourd'hui en

France

I. Présentation de la maladie

Le cancer est la maladie qui résulte d'un « ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastases ». [1]

Le cancer représente une réelle crainte dans la population française. En effet, plus d'un Français sur deux craint le cancer à titre personnel et, selon une enquête de l'Inpes, 92,3 % des français citent le cancer parmi les 3 maladies qu'ils jugent les plus graves. On note aussi 42 % des français qui associent le mot cancer à la « maladie » et à la « mort ». L'augmentation de l'incidence des cancers est à l'origine de cette préoccupation des Français. [2]

II. Etat des lieux en quelques chiffres

- Première cause de mortalité [3]

Chez les hommes comme chez les femmes, le cancer est devenu la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires. (Figure 1)

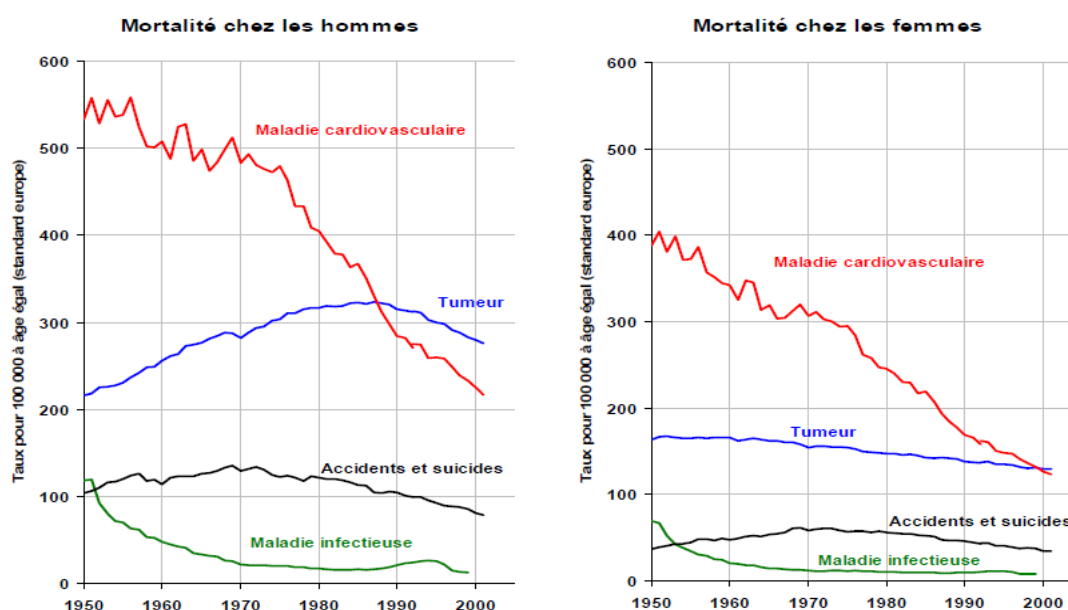


Figure 1 : Evolution des différentes causes de mortalité [3]

○ Une incidence des cancers en hausse, une mortalité en baisse [4]

Selon l'Institut National du Cancer, le nombre de personnes atteintes par le cancer en 2010 s'élève à 357 500 (203 000 hommes et 154 500 femmes), soit 12 % de plus qu'en 2005.

Cette hausse peut s'expliquer par :

- le vieillissement de la population ; l'incidence du cancer augmente au cours de la vie. On note, en 2009, 145 000 nouveaux cas chez les 70 ans et plus ;
- les diagnostics plus précoces, de meilleures techniques d'exploration et de dépistage ;
- les facteurs de risques : tabac, alcool, alimentation, environnement...

Cependant, le taux de mortalité a diminué de 16% chez les hommes et de 8% chez les femmes. Ce chiffre peut être la résultante d'un diagnostic plus précoce, la démographie et les progrès des soins prodigués aux malades, notamment la chimiothérapie. (Figure 2)

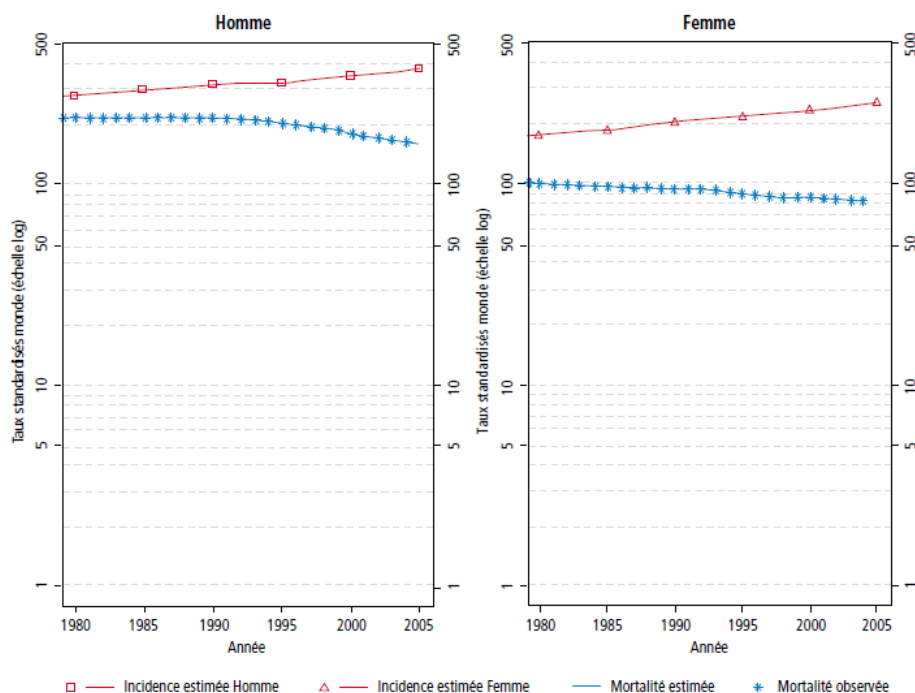


Figure 2 : Tendances chronologiques en France : Incidence et mortalité [4]

- Disparités géographiques [5]

On remarque de grandes disparités géographiques : les régions du Nord sont les plus touchées. (Figure 3)

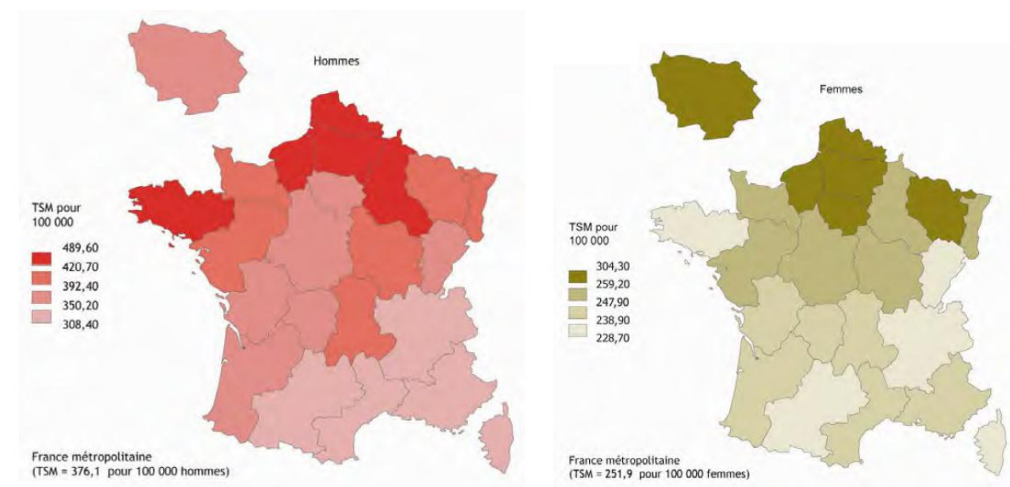


Figure 3 : Incidence des cancers en 2005 en France métropolitaine [5]

- Localisations fréquentes [4]

Chez l'homme, le cancer le plus fréquent est celui de la prostate, suivi par les cancers du poumon et colorectal.

Chez la femme, le cancer du sein reste le plus fréquent, mais le nombre de cancers des poumons augmente dangereusement : conséquence directe de l'augmentation de la consommation tabagique. (Figure 4)

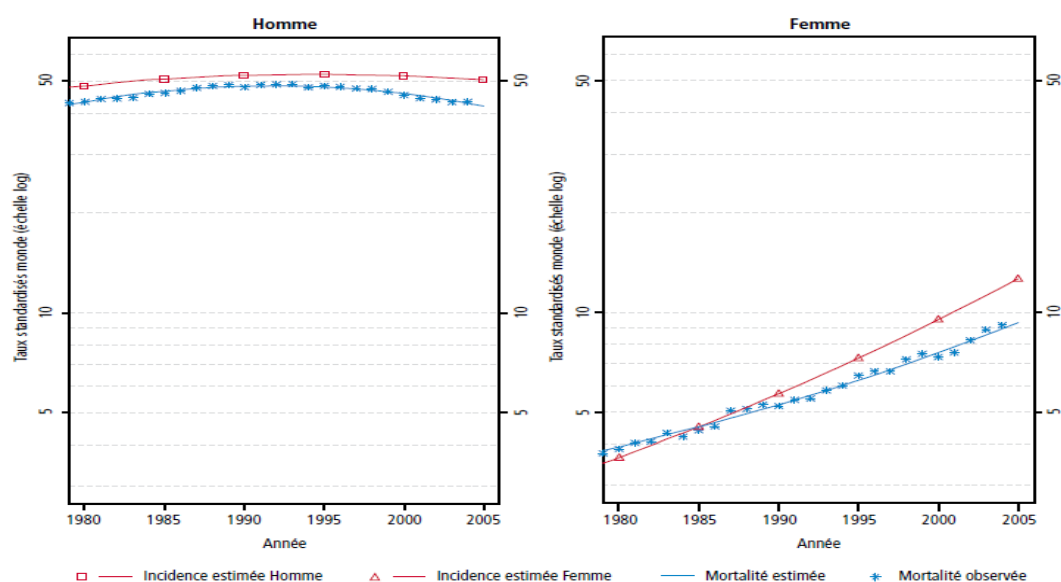
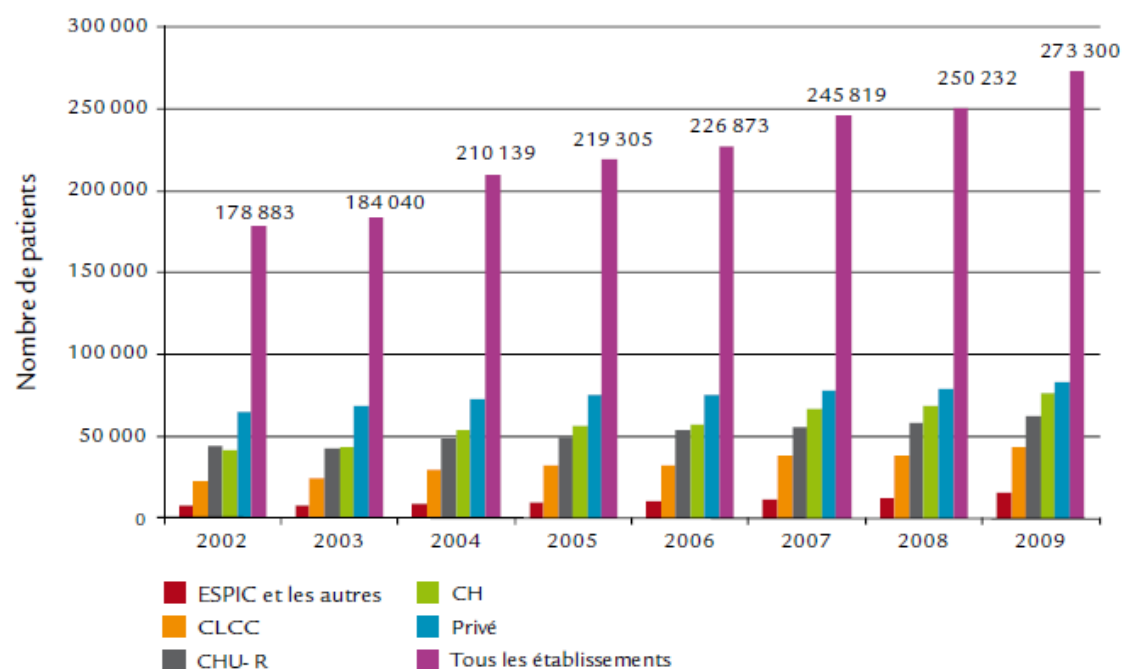


Figure 4 : Incidence et mortalité du cancer du poumon [4]

- La chimiothérapie [6], [7]

Le nombre de personnes traitées par chimiothérapie est en constante augmentation : 24 % entre 2004 et 2009. (Figure 5)

La chimiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique à la disposition des médecins oncologues. La chirurgie, la radiothérapie et les thérapies ciblées sont aussi couramment utilisées seules ou associées à la chimiothérapie.



Sources : ATIH-PMSI MCO base actualisée 2002-2008 / traitement INCa et base 2009 traitement INCa

Figure 5 : Malades traités par chimiothérapie dans les établissements de santé de 2002 à 2009 [6]

III. Le plan cancer

1. Le plan cancer I

En mars 2003, le premier plan national de lutte contre le cancer est présenté par le Président de la République, Jacques Chirac. La lutte contre le cancer est l'une des priorités de son quinquennat.

Ce plan est organisé sur une période de cinq ans : de 2003 à 2007.

Il comporte soixante-dix mesures, réparties en six chapitres :

- rattraper notre retard en matière de prévention ;
- un dépistage mieux organisé ;
- des soins de meilleure qualité centrés sur le patient ;
- un accompagnement social plus humain ;
- une formation plus adaptée des professionnels de santé ;
- favoriser la recherche.

Les premiers impacts du plan cancer 1 se sont avérés visibles, comme, par exemple, la lutte contre le tabagisme et le dépistage du cancer du sein. [8]

2. Le plan cancer II

La lutte contre le cancer restant un enjeu de Santé Publique, le Président de la République, Nicolas Sarkozy, a présenté, le 2 Novembre 2009, le deuxième Plan Cancer élaboré à partir d'un rapport remis par le Pr Jean-Pierre Grünfeld.

Le plan cancer 2009-2013 s'inscrit dans la continuité du premier.

Un comité de pilotage, présidé par le Directeur Général de la Santé, se réunit tous les trimestres pour suivre la mise en œuvre des mesures du plan. Une synthèse de l'état d'avancement du plan a notamment été présentée en juin 2011.

Trois grands thèmes transversaux structurent ce plan :

- une meilleure prise en compte des inégalités de santé pour une meilleure équité et efficacité dans la lutte contre le cancer ;
- une meilleure personnalisation de la prise en charge avant, pendant et après la maladie en prenant en compte des facteurs individuels et environnementaux ;
- un rôle du médecin traitant renforcé à tous les moments de la prise en charge.

Le plan est construit autour de cinq axes : Recherche, Observation, Prévention-dépistage, Soins, Vivre pendant et après un cancer. Ces cinq axes comprennent 30 mesures qui correspondent à 118 actions concrètes.

Nous détaillerons les 6 mesures qui ont été identifiées comme « phare » sous la forme d'un tableau, indiquant l'avancement des objectifs à mi-parcours. (Tableau I)

Axes	Mesures		Avancement en juin 2011
Recherche	1	Augmenter de 50 % la participation des malades aux essais cliniques (enfants, personnes .âgées, tumeurs rares...)	57 %
		Labelliser 5 sites de recherche pluridisciplinaire en cancérologie	2 sites
	3	Consacrer au moins 15 % du budget de recherche à l'analyse des risques environnementaux et comportementaux	7 %
		Séquençage complet du génome des 5 cancers les plus fréquents	2 séquençages : foie et sein
Observation	6	Produire la répartition des cancers sur tout le territoire chaque année	Première version prévue en octobre 2011
Prévention- Dépistage	14	Amener la participation de l'ensemble de la population aux dépistages organisés à 65 % (ex : Cancer du sein)	52 %
Soins	18	Faire bénéficier 80 % des patients au moins d'un PPS (Plan Personnalisé de Soins)	17 % au 31/12/10
Vivre pendant et après un cancer	25	Faire bénéficier 50 % des patients au moins d'un programme personnalisé de l'après cancer	0 % déploiement de l'action en 2012 à l'issue de l'expérimentation

Tableau I (personnel) : Les mesures « phares » du plan cancer II

Pour la plupart des actions prévues, le planning est respecté, mais pour de nombreuses d'entre elles, les effets ne seront visibles que dans les années à venir. Le prochain point d'avancement sera réalisé à la fin du plan cancer 2009-2013, c'est-à-dire en 2013. [9], [10]

IV. La thérapeutique

1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement général non spécifique dont l'objectif est de diminuer au maximum la masse tumorale.

Les chimiothérapies ne sont pas spécifiques des cellules cancéreuses : elles agissent sur toutes les cellules à prolifération rapide. Cette non spécificité est à l'origine des effets indésirables.

On distingue trois types de chimiothérapie en fonction de sa place dans la chronologie des traitements :

- la chimiothérapie néo-adjuvante : elle a lieu avant la chirurgie. Son but est de diminuer la taille de la tumeur pour faciliter l'opération chirurgicale ;
- la chimiothérapie adjuvante est utilisée après une chirurgie complète. Elle permet de diminuer le risque de récurrence ;
- la chimiothérapie exclusive : elle est utilisée seule.

Elle peut être ou non associée à la radiothérapie.

Les molécules cytotoxiques sont classées en fonction de leurs mécanismes d'action. (Tableau II)

Familles thérapeutiques	Mécanisme d'action	Exemples de Médicaments
Agents alkylants	Formation d'adduits covalents à l'ADN	Moutardes à l'azote (Endoxan®, Holoxan®), sels de platine (cisplatine, carboplatine)
Antimétabolites	Analogues structuraux de composés impliqués dans la synthèse de bases nucléiques	5-fluorouracile®, Methotrexate®
Poisons du fuseau mitotique	Interactions avec la polymérisation/dépolymérisation de la tubuline	Taxanes (Taxol®), vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine)
Inhibiteurs de topo-isomérases I et II	Stabilisation de la coupure simple ou double brin réalisée par la topo isomérase → fragilisation de l'ADN	I : topotécan, irinotécan II : Anthracycline (doxorubicine)

Tableau II (personnel) : Les familles de chimiothérapie

La plupart des médicaments sont administrés par voie parentérale, même si la chimiothérapie orale prend de plus en plus d'ampleur. [11], [12]

Une nouvelle classe de médicaments anticancéreux, appelée « thérapie ciblée », a été découverte grâce aux récents progrès en biologie moléculaire notamment concernant les voies de signalisation intracellulaire.

En ciblant des niveaux précis du développement de la cellule tumorale, ces traitements sont spécifiques des cellules tumorales. Certaines molécules s'opposent, par exemple, à la formation de nouveaux vaisseaux (Bevacizumab Avastin®, Sunitinib Sutent®).

Ces molécules interviennent principalement dans la transduction de signaux ; la voie des tyrosines kinases est la mieux connue aujourd'hui.

Les thérapies ciblées regroupent les anticorps monoclonaux (-mab) administrés par voie parentérale et les inhibiteurs enzymatiques (-inib).

Ces thérapies ciblées peuvent être associées à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Leurs effets indésirables dépendent de chaque type de thérapie ciblée. [13], [14]

2. **Radiothérapie**

a) *Rappels physiques*

La radiothérapie est l'utilisation de radiations ionisantes à des fins thérapeutiques. Son but est l'éradication des cellules cancéreuses, en épargnant au maximum les cellules et tissus sains avoisinants.

○ Types de radiothérapie

On distingue la radiothérapie externe, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique.

La radiothérapie externe est la plus fréquemment utilisée ; sa source d'irradiation est située à 80-100 cm du patient.

La curiethérapie utilise des sources radioactives implantées à l'intérieur du corps de la personne malade. Ses indications sont plus restreintes : cancer de la sphère ORL, cancer gynécologique, cancer de la prostate... Elle peut se réaliser en ambulatoire ou dans le cadre d'une hospitalisation de quelques jours après implantation, sous anesthésie, des sources radioactives.

Enfin, la radiothérapie métabolique ou radiothérapie interne vectorisée consiste à irradier de petites cibles tumorales disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs. [15], [16], [17]

- Types de rayonnements

Deux grands types de rayonnements peuvent être utilisés en radiothérapie :

- les rayonnements électromagnétiques de haute énergie. Les photons sont les plus utilisés en clinique. Ce sont des quanta d'énergie de charge et de masse nulle qui se propagent, dans le vide à la vitesse de la lumière. Leur propagation se fait en ligne droite. Il existe toujours une dose de fuite susceptible d'altérer les tissus situés au-delà de la zone à traiter ;
- les rayonnements particulaires. Les électrons sont les plus utilisés, ils agissent par répulsions électrostatiques sur les électrons de la matière qu'ils traversent.

Tous ces rayonnements provoquent des ionisations ou des excitations cellulaires. [18]

b) *Mécanisme d'action des rayonnements ionisants*

On distingue 4 phases successives aboutissant au transfert d'énergie dans le milieu irradié : physique, physico-chimique, cellulaire et tissulaire.

Les radiations ionisantes cèdent très rapidement une quantité d'énergie à la matière vivante et peuvent ainsi rompre les liens chimiques à l'intérieur de molécules (action directe, phase physique).

Les cellules étant constituées de près de 80% d'eau, la majorité des interactions surviennent dans l'eau, produisant, après rupture de ces molécules H₂O (radiolyse de l'eau), des radicaux libres. Ces radicaux vont léser certaines molécules de la cellule, parmi lesquelles celle de l'ADN dont les lésions vont être responsables des effets biologiques. Ce mécanisme est d'autant plus grave que la cellule est bien oxygénée, en effet l'oxygène va se combiner avec les radicaux libres pour former des molécules hautement réactives telles que le peroxyde.

Dans les heures suivantes, les mécanismes de réparation de l'ADN se mettent en place ; les possibilités de restauration sont plus importantes dans les cellules saines que les cellules tumorales (phase cellulaire). C'est pour profiter de cette possibilité de restauration que la dose totale de rayons est fractionnée et étalée dans le temps.

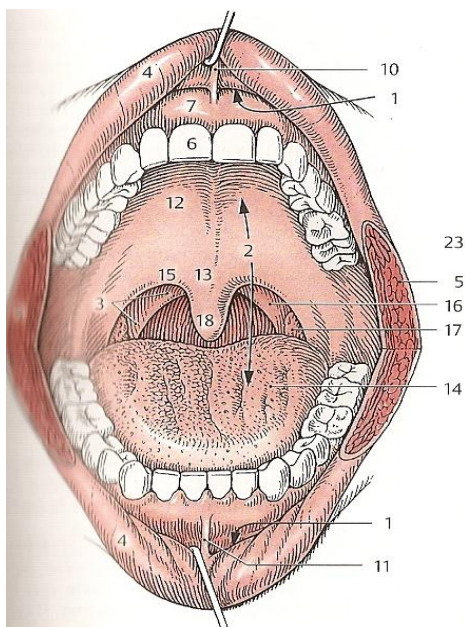
Il existe une seconde différence entre les cellules saines et tumorales : les populations de cellules tumorales sont toutes dans le cycle de division cellulaire, alors que certaines populations de cellules saines sont hors-cycle (phase G0). La mort cellulaire est dite « différée », c'est-à-dire qu'elle survient au moment où la cellule lésée rentre dans le cycle cellulaire (phase cellulaire). Les tissus sains et les tissus cancéreux réagiront donc différemment à l'effet cytotoxique des radiations. [15], [16], [19], [20]

Chapitre 2 : Les principales complications buccales dus aux chimiothérapies et radiothérapies

I. Rappels anatomiques et histologiques de la cavité buccale

1. Les structures de la cavité buccale

La cavité buccale (*cavitas oris*) est un espace recouvert de muqueuse dont on distingue 3 parties situées les unes derrière les autres : le vestibule (1), la cavité buccale proprement dite (2) et le gossier (3).



Le vestibule est limité par les lèvres (4), les joues (5), les dents (6) et les prolongements alvéolaires tapissés par les gencives (7).

La cavité buccale est limitée par les dents, les gencives et les prolongements alvéolaires. Elle est reliée au pharynx par l'isthme du gossier.

Figure 6 : Cavité orale [21]

Le palais, qui constitue le plafond de la cavité, permet la séparation avec les cavités nasales. Deux tiers du palais constituent le palais dur (armature osseuse), qui forme une voûte concave dans laquelle la langue vient se loger au repos. Le dernier tiers est le palais mou ou voile du palais, celui-ci n'est pas attaché à une structure osseuse mais à des muscles. Le palais mou a un rôle essentiel lors de la déglutition : il se tend pour permettre à la langue de presser dessus tout en refoulant le bol alimentaire vers la partie postérieure de la cavité buccale puis se soulève et prend contact avec la paroi du pharynx, empêchant ainsi le passage d'aliments dans les cavités nasales.

La langue est un corps musculaire puissant recouvert d'une muqueuse très différenciée. La muqueuse de la face dorsale comporte de nombreuses papilles tandis que la face ventrale en est dépourvue. Elle est reliée au plancher buccal par le frein de la langue. Elle est impliquée dans la mastication, le goût, la parole et dans l'élimination des débris alimentaires.

La gencive est la muqueuse qui tapisse les prolongements alvéolaires. Elle recouvre l'os alvéolaire auquel elle est étroitement fixée, puis se poursuit vers les lèvres et les joues où la muqueuse devient très mobile. [21], [22]

2. Physiologie de la cavité buccale

La muqueuse buccale présente différents rôles.

Son premier rôle est de protéger les tissus profonds vis-à-vis des forces mécaniques exercées lors de la mastication des aliments, mais aussi vis-à-vis des agressions des micro-organismes saprophytes de la cavité buccale lors de blessures.

On note une fonction sensorielle assurée par différents récepteurs : à la température, au tact, à la douleur ainsi qu'une fonction gustative.

Dans les conditions physiologiques, le milieu buccal est très propice au développement de micro-organismes. Bien qu'il y ait une accumulation d'éléments favorables à la croissance bactérienne (humidité élevée, pH, température, pression partielle en dioxyde de carbone), la flore reste commensale.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cet équilibre :

- la desquamation des surfaces épithéliales ne permet qu'une accumulation en monocouche des bactéries. La mastication, l'hygiène bucco-dentaire et la déglutition participent aussi à cette élimination mécanique ;

- la salive a un rôle de lubrification des muqueuses et ainsi diminue les traumatismes provoqués par la mastication ou la déglutition. Elle crée aussi une barrière contre les enzymes protéolytiques et hydrolytiques bactériennes, contre les agents potentiellement cancérigènes.

Elle joue également un rôle de tampon, ce qui limite les dommages liés à des chocs thermiques par exemple.

Enfin, la salive contient des immunoglobulines A, G et M, des enzymes type lysozymes et des protéines type mucines. [22], [23]

II. Les mucites

1. Définition

La mucite est un ensemble de lésions (érythème, desquamation, ulcération, inflammation) symptomatique de la muqueuse oro-pharyngée qui est lié à un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

L'inflammation de la muqueuse buccale seule est appelée stomatite.

Le délai d'apparition des mucites est variable. En général, elles apparaissent de manière précoce, dans les 10 à 15 jours qui suivent la première cure, au moment de la survenue de la neutropénie. Mais dans certains cas, les complications sont plus tardives.

Les mucites sont des motifs fréquents de plaintes au cours des traitements anticancéreux car elles sont douloureuses. Il s'agit même d'un des principaux facteurs limitant le bon déroulement des protocoles thérapeutiques : elles peuvent être un motif de retard, d'arrêt ou de diminution de doses.

Environ un tiers des patients traités par chimiothérapie présentent des mucites.
[19], [24], [25]

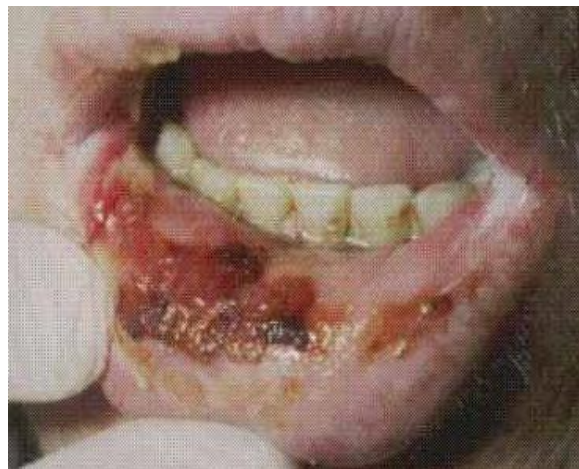


Figure 7 : Mucites [26]

2. Classifications

Il existe actuellement deux principales échelles d'évaluation reconnues et utilisées :

- la cotation le l'OMS ;
- la cotation O.A.G.

La compréhension de l'évolution des mucites constitue une étape essentielle dans leur prise en charge thérapeutique.

a) *La cotation OMS*

Grade 0 : Absence d'atteinte

Grade 1 : douleur (+), érythème et muqueuse sèche, simple gêne fonctionnelle

Grade 2 : douleur (++), érythème, ulcérations légères, alimentation solide possible

Grade 3 : douleurs (+++), érythème, ulcères, alimentation liquide uniquement

Grade 4 : douleurs (++++) , ulcérations sévères, alimentation orale impossible [25]



Figure 8 : Trois grades de mucites

b) Classification O.A.G (Oral, Assessment, Guide)

Etiquette	Evaluation de l'état buccal			
Patient	Oral Assesment Gulde (OAG)			
Traitement : Chimiothérapie	Produits : Glycorymoline	Fréquences des soins :		
Chimio + radiothérapie	Sol. Na Bicarb 14%	(noter les horaires)		
Chirurgie	Violet de gentiane 1%			
Autres (préciser)	Bétadine	Commentaires		
	Autres (préciser)			

Indicateur	1	Pondération	2	3						
La voix	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler							
La déglutition	Normale	Douleur lors de la déglutition	Absence de déglutition							
Les lèvres	Lisses, rosées et humides	Sèches et fissurées	Ulcération ou saignements							
La langue	Rose, humide, présence de papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, boursoufflée							
La salive	Transparente	Visqueuse, épaisse de mauvaise qualité	Absente							
Les muqueuses	Roses et humides	Inflammatoire avec inclusion des plaques blanches, pas	Ulcération ou saignements							
Les gencives	Roses, fermes et bien dessinées	Inflammatoires, œdématisées	Saignements spontanés ou lors des pressions							
Les dents	Pompes et sans débris	Plaques et débris bien localisées (entre les dents)	Plaques et débris généralisés sur toutes les gencives et dents							
TOTAL										
COTATION EVA (douleur)										
Initiales										

Figure 9 : Questionnaire, Classification O.A.G [27]

Après évaluation des différents critères cliniques, il faut réaliser la somme des points pour obtenir un score. (Figure 9)

La prise en charge du patient découle de celui-ci.

Le score obtenu varie de 1 à 24.

- score OAG < 8 : Soins préventifs au moins toutes les 8 heures ou plus selon risques ;
- score OAG =8-10 : Mucite débutante. Voir avec le médecin pour la mise en œuvre d'un traitement thérapeutique local toutes les 4 heures ;
- score OAG > 10 : Mucite modeste à sévère. Voir avec le médecin pour la mise en œuvre d'un traitement thérapeutique local toutes les 1 à 2 heures et éventuellement un traitement systémique. [27]

3. Facteurs favorisants

Bien que la survenue des mucites dépende de plusieurs mécanismes que nous détaillerons plus tard, il existe des facteurs favorisant l'apparition de mucites qui sont à prendre en compte.

On distingue les facteurs associés au patient et ceux associés au traitement.

a) *Facteurs favorisants liés aux patients*

(1) *Caractères généraux*

Il n'existe pas de différence significative entre les hommes et les femmes. En revanche, l'incidence est beaucoup plus grande chez les enfants et chez les patients de 60 ans et plus.

Les médicaments occasionnant une sécheresse buccale pendant le traitement anticancéreux augmentent le risque de mucites.

On note aussi que le risque de développer une mucite est 1,45 fois plus élevé chez les patients ayant eu plus de trois vomissements par jour.

On retiendra aussi d'autres facteurs de risques tels que le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les insuffisances rénales et hépatiques... [27]

(2) *Type de pathologie*

Les sujets atteints d'hémopathies malignes ont trois fois plus de risques d'avoir des mucites que les patients présentant des tumeurs solides. Cette différence significative est due au type de traitements et à leurs effets indésirables. En effet, le type de cancer oriente sur différents traitements (chimiothérapies et radiothérapies), certains sont plus ou moins stomatotoxiques, myélosuppresseurs ou immunosuppresseurs. [25]

(3) *Etat bucco-dentaire*

L'état buccodentaire préalable et le niveau d'hygiène buccale maintenu avant et durant le traitement sont les facteurs parmi les plus influents.

Une mauvaise hygiène buccale augmente l'incidence et la durée des mucites. Elle permet le développement de facteurs défavorables tels que la persistance et la formation de plaques dentaires et la colonisation bactérienne.

La mauvaise hygiène buccale est souvent amplifiée par l'alcoolisme et le tabagisme. D'autre part, la microflore buccale aurait un rôle dans la survenue de mucites chimio induites. En effet, la présence de *Herpès simplex*, *Candida tropicalis* et *Pseudomonas aeruginosa* dans la cavité buccale augmenterait le risque de développer une mucite.

Enfin, la xérostomie induite par une radiothérapie antérieure aurait aussi un rôle potentialisateur dans l'apparition de mucites. [28]

b) *Facteurs favorisants liés aux traitements*

(1) *Chimiothérapie anticancéreuse*

(a) *Les médicaments concernés*

Tous les agents anticancéreux sont potentiellement toxiques pour la muqueuse buccale. Les notions de dose et d'intensité du traitement sont importantes à prendre en compte.

On parle d'agents cytotoxiques « cycle-dépendant » lorsqu'ils sont plus actifs sur des cellules engagées dans le cycle cellulaire que sur des cellules au repos (phase G0). La plupart des molécules anticancéreuses sont cycle-dépendants.

(b) *Action de ces agents sur la cavité buccale*

Le métabolisme des cellules cancéreuses est différent de celui des cellules saines, mais les activités antimitotiques des chimiothérapies n'agissent pas exclusivement sur les cellules cancéreuses. Ce sont les cellules à index mitotique élevé qui sont particulièrement touchées, c'est-à-dire les follicules pileux qui entraînent l'alopécie, les cellules hématopoïétiques et l'épithélium buccal.

Les complications buccales résultent, soit de l'effet direct du médicament sur la muqueuse buccale, soit de l'effet indirect par des perturbations hématologiques et/ou immunologiques.

○ Toxicité des molécules sur la muqueuse buccale

La toxicité des molécules sur la muqueuse buccale débute par une atrophie de la muqueuse et se poursuit par une hyperplasie épithéliale, une dégénérescence du collagène et de certaines glandes salivaires. A cette toxicité s'ajoutent, par exemple, les traumatismes quotidiens de l'alimentation. On retrouve, suite à ces agressions, des mucites, des aphtes, une hyposialorrhée...

Parmi les substances particulièrement stomatotoxiques, on peut citer le 5 fluoro-uracile, le methotrexate, les antracyclines (doxorubicine, daunorubicine) ou le cyclophosphamide. (Tableau III) [24]

DCI	PRINCEPS	G0	G1	G2	G3	G4
Bléomycine	Bléomycine®			+	+	
Carmustine	Bicnu®		+			
Cyclophosphamide	Endoxan®		+	+	+	+
Cytarabine	Aracytine®			+		
Daunorubicine	Cérubidine®			+		
Docétaxel	Taxotère®		+	+	+	+
Doxorubicine	Adriblastine®			+		
Fluoro-uracile	Fluoro-uracile®			+	+	
Ifosfamide	Holoxan®		+	+		
Methotrexate	Lerdertrexate®			+		
Paclitaxel	Taxol®				+	

Tableau III : Exemple de toxicité des médicaments selon le grade de l'OMS [24]

- Activité antimittotique exercée sur les cellules hématopoïétiques

L'activité antimittotique sur les cellules hématopoïétiques est à l'origine d'une anémie, d'une thrombopénie et/ou d'une neutropénie.

Les anémies apparaissent après plusieurs cures de chimiothérapie et sont à l'origine de l'atrophie de la muqueuse buccale. Les traitements à base de sels de platine entraînent souvent des anémies.

Les thrombopénies augmentent le risque hémorragique.

Les leucopénies sont la complication la plus fréquente, elle est susceptible d'entraîner des complications infectieuses et des ulcérations buccales.

Ces tableaux d'hypo- ou d'aplasie médullaire s'installent 5 à 12 jours après la première cure. Les phases de repos (environ 3 semaines) entre chaque cure de chimiothérapie permettent la restauration hématologique.

Les traitements, permettant des remontées significatives des cellules hématopoïétiques et permettant ainsi une intensification thérapeutique, seront traités par la suite.

La majorité des molécules, à l'exception de la bléomycine et de la vincristine, présente ce type de toxicité.

- Toxicité des molécules sur les cellules souches du système immunitaire

La diminution des cellules souches immunitaire va rendre le patient plus sensible aux infections.

L'aplasie médullaire et l'immunodépression aggravent la toxicité directe sur la muqueuse buccale. [29]

Dans ce schéma, les principales complications buccales dues aux chimiothérapies sont représentées. (Figure 10)

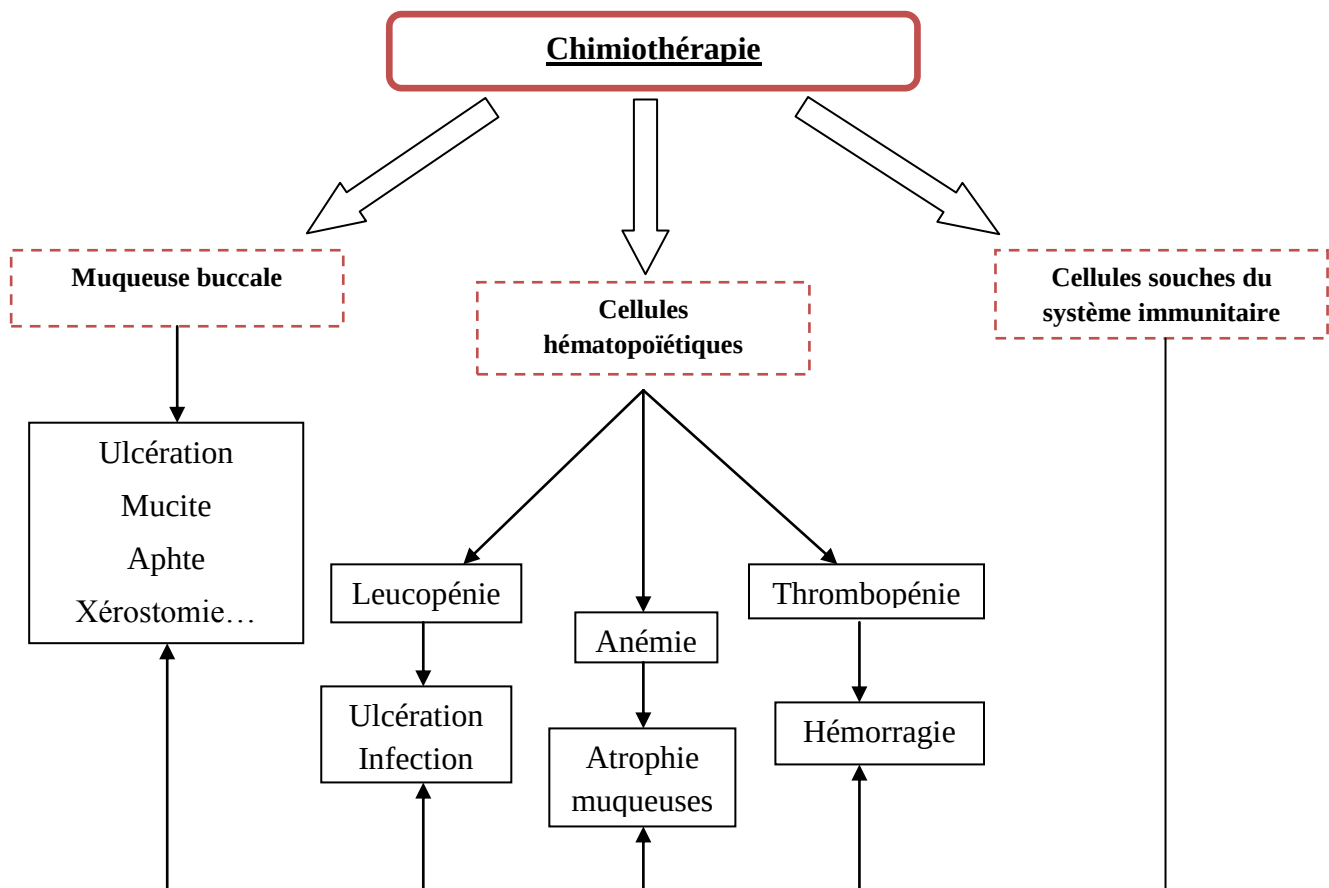


Figure 10 : Effets indésirables de la chimiothérapie [30]

En général, 5 à 15 % des patients sous chimiothérapie présentent une mucite 7 à 10 jours après leur traitement (methotrexate, doxorubicine, etoposide, bléomycine...), allant jusqu'à plus de 20 % avec la 5 fluoro-uracile. Elle peut atteindre jusqu'à 40 % de la muqueuse buccale. [27], [31]

(2) Radiothérapie

On distingue deux types de toxicité sur la muqueuse buccale.

- La toxicité directe

La radiothérapie entraîne une diminution de la capacité de régénération cellulaire de la muqueuse. Le cycle normal de la muqueuse est de 7 à 14 jours et est considérablement augmenté en cas de séances de radiothérapie. Cette toxicité apparaît 5 à 7 jours après la séance de radiothérapie. La cicatrisation débute dans les 2 à 3 semaines suivantes si aucune séance de radiothérapie n'a lieu.

- La toxicité indirecte

Cette toxicité est liée à la surinfection des lésions. Elle impose une hygiène bucco-dentaire parfaite avant, pendant et après le traitement. Il est aussi important de prendre en charge la sécheresse buccale qui favorise la colonisation bactérienne.

Pus de 50 % des patients recevant une radiothérapie ORL ou cervicale (80 à 100 %) développent une mucite vers la 4^{ème} semaine.

Ces chiffres sont augmentés en cas d'association avec la chimiothérapie. [19], [27]

4. Mécanisme d'apparition

a) *Initialisation*

Dans les cas de la chimiothérapie et la radiothérapie, l'événement le plus précoce est la production de radicaux libres, à l'origine du déclenchement de la cascade d'événements conduisant à la mucite.

Les radicaux libres ont une double action : une action directe sur la muqueuse et les vaisseaux, et une action indirecte par activation de facteurs de transcription.

(Figure 11) [19]

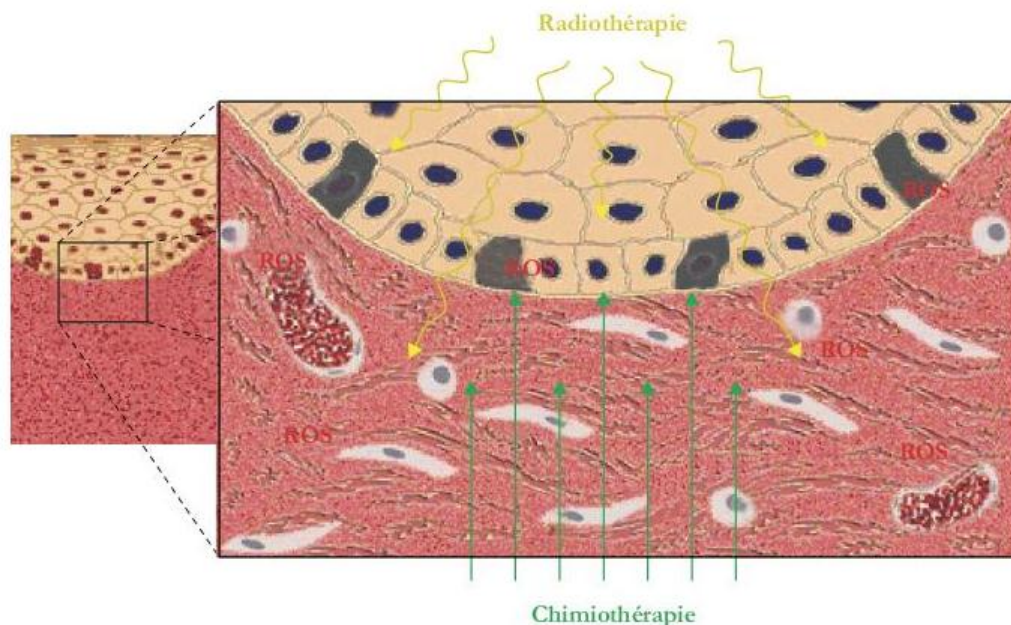


Figure 11 : Initialisation : formation de radicaux libres [19]

ROS : Reactiv Oxygen Species (= Radicaux libres de l'oxygène)

b) *Potentialisation et production de médiateurs actifs*

Les ROS agissent directement sur l'ADN et induisent l'apoptose cellulaire. Par ailleurs, ils entraînent l'activation de NF κ b, un facteur de transcription qui active à son tour de nombreux gènes qui produisent TNF α , IL1 β , cytokines entraînant des dommages cellulaires et l'apoptose. NF κ b active aussi la voie des cyclo-oxygénase 2 (COX 2) et donc l'angiogénèse.

Les ROS agissent aussi sur les constituants des membranes cellulaires, entraînant l'apoptose.

Enfin, la lyse de la fibronectine des tissus conjonctifs entraîne l'activation de macrophage provoquant la libération de métalloprotéinase ayant comme but les dommages tissulaires. (Figure 12) [19]

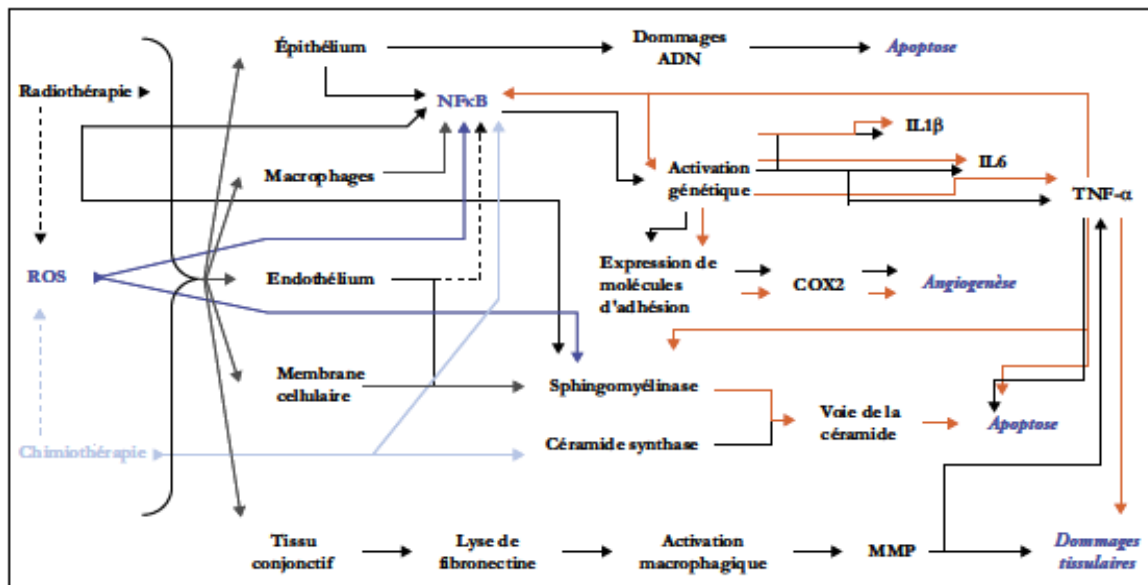


Figure 12 : Physiopathologie de la mucite [19]

c) Ulcération

La colonisation bactérienne de la cavité buccale (bacilles à Gram positif, négatif et anaérobies) active les macrophages et donc augmente la production de cytokines. Se surajoutent les dommages tissulaires entraînés par la flore bactérienne buccale. L'ulcération entraîne une amplification des cytokines, d'où l'inflammation et les douleurs. C'est aussi à ce stade que le risque d'infection est majoré. (Figure 13) [19]

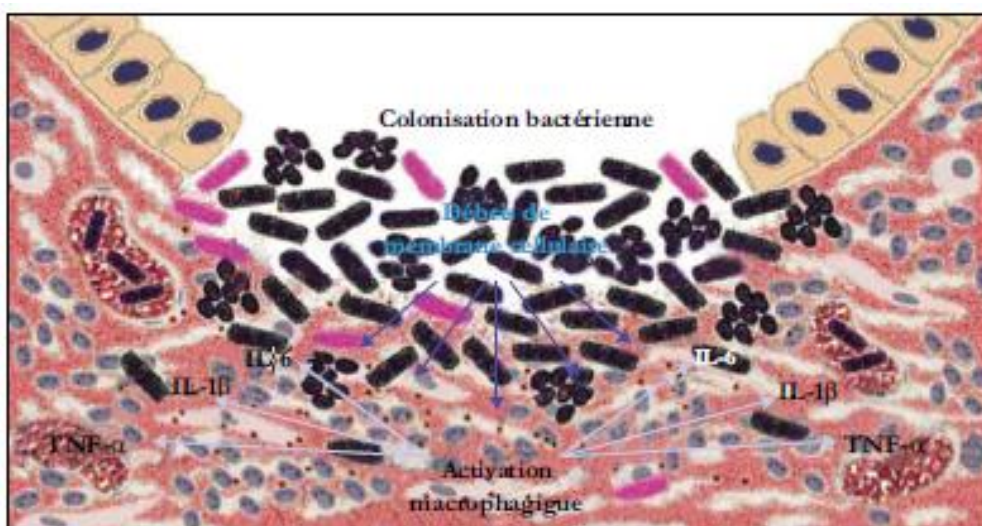


Figure 13 : Ulcération [19]

d) *Cicatrisation*

La cicatrisation démarre suite à un signal de la matrice extracellulaire entraînant prolifération, différenciation épithéliale et rééquilibrage de la flore microbienne locale.

Après la cicatrisation, la muqueuse buccale apparaît normale, mais ce n'est qu'en apparence. Une néovascularisation résiduelle persiste. Le risque de mucites pour les épisodes futurs de chimiothérapie et radiothérapie est plus élevé. (Figure 14) [19]

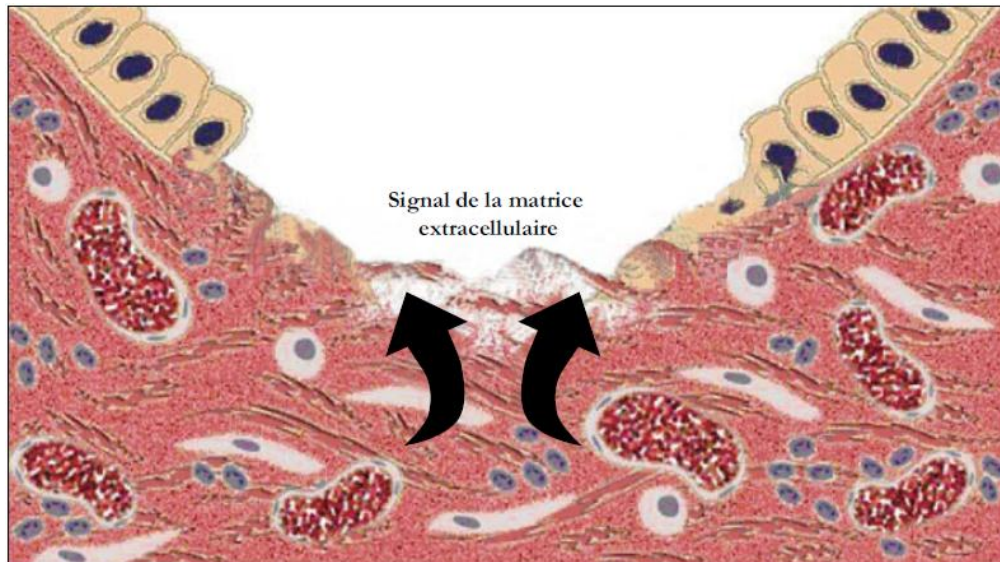


Figure 14 : Cicatrisation [19]

5. **Complications**

Les complications sont extrêmement redoutées par le patient et les équipes soignantes. En retardant potentiellement la suite des traitements, elles mettent en jeu la vie du patient.

Les principales complications sont : les douleurs, les surinfections, les hémorragies, la dénutrition et la dysphagie.

Certaines de ces complications seront abordées dans les parties ultérieures de cette thèse.

6. Traitements

a) *Traitements préventifs*

(1) *Hygiène bucco-dentaire*

Avant tout nouveau traitement anticancéreux, une évaluation de l'état dentaire doit être réalisée.

Il est tout d'abord nécessaire de supprimer les foyers infectieux en réalisant un détartrage, en soignant les caries dentaires et en extrayant certaines dents (dents de sagesse enclavées avec foyer péri coronaire...).

Dans le cas où le patient porte une prothèse dentaire, il faudra insister sur le fait qu'elle doit être régulièrement brossée et désinfectée. Les appareils d'orthodontie portés par les enfants devront être descellés, car agressifs pour les muqueuses et empêchant une hygiène buccale convenable.

L'utilisation de brosse à dents souple, type chirurgicale, est conseillée pour diminuer les agressions des muqueuses. Il est préconisé de se rincer après chaque brossage et de la changer tous les mois. Il est déconseillé d'utiliser du fil dentaire ou des cure-dents susceptibles d'abîmer les muqueuses.

Il faudra choisir un dentifrice non abrasif et sans additif (agents blanchissants...).

Il est demandé de se rincer la bouche dans les 30 minutes suivant le repas avec un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium 1,4 %. Dans certains cas, des bâtonnets de mousse ou compresses imbibés sont utilisés.

L'observance de ces traitements est importante. Il est nécessaire d'inciter et de convaincre le patient à continuer les soins malgré la douleur qu'ils peuvent entraîner.

(2) *Les bains de bouche*

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

Dans la plupart des situations, ils contiennent du sérum physiologique ou du bicarbonate de sodium 1,4 % pour diluer les produits, un antiseptique type Glycothymoline®, des antifongiques, des antibiotiques... Cet aspect sera plus amplement détaillé dans la partie sur les infections bactériennes, fongiques et virales.

(3) *La cryothérapie*

Le but de cette technique est de produire une vasoconstriction locale pour diminuer la concentration locale en anticancéreux. Le froid soulage aussi le patient par ses effets anti-inflammatoires et antalgiques.

La cryothérapie consiste à faire sucer des glaçons pendant plusieurs dizaines de minutes.

L'utilisation de glace à sucer 5 minutes avant et jusqu'à 30 minutes après une perfusion de 5-FU a montré une diminution significative des mucites chez des malades traités par acide folinique et 5-FU en bolus.

Le patient doit garder les glaçons en bouche, et les remplacer avant qu'ils ne soient complètement fondus. [32]

(4) *Agents favorisant la protection cellulaire*

(a) *Le sucralfate*

Le sucralfate est un aluminium-sulfate de saccharose non absorbable utilisé dans le traitement des ulcères gastriques.

Agissant comme protecteur muqueux direct par la formation d'une barrière mécanique, il a une activité antibactérienne propre et une action cicatrisante par stimulation de la synthèse de prostaglandines.

Les résultats des études sont contradictoires.

En effet, Cengiz et al. ont comparé dans une étude randomisée l'efficacité du sucralfate et du placebo chez 28 patients atteints de cancer de la tête ou du cou. (Tableau IV)

	Sucralfate (n=18)	Placebo (n=10)
Mucite grade 1	50%	10%
Mucite grade 2	50%	70%
Mucite grade 3	0%	20%

Tableau IV (personnel) : Résultats de l'étude menée par Cengiz et al.

Les patients du groupe « Sucralfate » ont présenté des mucites d'un degré inférieur par rapport au groupe placebo.

D'autres études n'ont prouvé aucune efficacité du sucralfate.

Les différentes études ne permettent pas de préconiser l'utilisation en routine du sucralfate dans la prévention des mucites. [33], [34]

(b) *L'amifostine*

L'amifostine (Ethyol®) est un thiophosphate organique qui est déphosphorilé en son métabolite actif par la phosphatase alcaline. Le thiol actif joue une action anti-radicalaire sur les tissus sains.

Les glandes salivaires bénéficient particulièrement de cette radioprotection.

En diminuant l'incidence de l'hyposialie, l'amifostine agit favorablement sur les réactions des muqueuses.

L'étude de Brizel et al. met en évidence un taux de mucite de grade III de 93 % dans le groupe ne recevant pas d'amifostine, comparé à un taux de 69 % dans celui avec amifostine.

Cependant, l'amifostine n'est pas recommandée par les experts dans le cadre de la prévention des mucites buccales. En revanche, elle est indiquée dans la prévention des mucites intestinales.

De plus, un taux élevé d'effets indésirables (nausées, vomissements, hypotension) est souvent responsable d'une mauvaise observance pouvant aller jusqu'à l'arrêt du traitement.

Le coût du traitement doit également être pris en compte. [19], [34]

(c) *Le glutamide*

La glutamide est un acide aminé qui joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale en favorisant la multiplication et la réparation cellulaire. Les résultats des études chez l'homme sont contradictoires mais, utilisé en bains de bouche répétés, l'acide aminé serait susceptible de diminuer l'incidence, la sévérité et la durée des mucites bucco-pharyngées. [28], [34]

(5) *L'homéopathie*

L'homéopathie constitue un adjuvant des traitements classiques et une chance supplémentaire pour le patient qui tolérera mieux certains désagréments dus aux traitements. C'est un conseil sans risque, puisqu'il n'y a ni interaction médicamenteuse, ni contre-indication, ni effet indésirable.

D'après une enquête menée par le Docteur Bagot, médecin homéopathe, spécialiste des soins de support en cancérologie, près de 40 % des patients atteints de cancer ont recours à ces soins de support.

Le pharmacien a une place importante dans le dialogue avec les patients car ces derniers n'osent pas toujours en parler avec leur oncologue.

Plusieurs souches ont montré leur intérêt dans la prise en charge des mucites dues aux chimiothérapies. [35], [36], [37]

- *Sulfuricum acidum* (Acide sulfurique officinal)

Pour étudier l'efficacité de la souche *Sulfuricum acidum*, deux études (Figure 15 et 16) ont été réalisées chez deux groupes d'enfants :

- *Sulfuricum acidum* a été administré à des enfants présentant des ulcérations au cours de leurs premières cures : les ulcérations se sont révélées absentes ou très modestes lors des cures suivantes ;
- *Sulfuricum acidum* a été prescrit en préventif : aucun des enfants n'a présenté d'ulcération buccale, même quand il y avait une radiothérapie locale associée.

NOM et AGE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	ATTEINTE	TRAITEMENT PRÉVENTIF
P. Stéphane 10 ans	Sarcome d'Ewing Métastatique	VAC VAD toutes les 3 sem. 11 cures	3 premières cures amélioration à la 4 ^e cure	A partir de la 4 ^e cure plus de stomatite 8 cures
F. Laurent 10 ans	LAL tumorale	BFM Cerubidine® Aracytine® 8 cures	Atteinte + + + Aracytine® IV 2 cures	A partir de la troisième cure plus de stomatite 6 cures
T. Karine 8 ans	LAM	Aracytine® Cerubidine® 11 cures	Atteinte + + + Association avec stomatite leucémique 2 cures	A partir de la deuxième cure beaucoup moins de stomatite 9 cures
T. Robert 10 ans	LAM	Aracytine® Cerubidine® Adriblastine® 3 cures	Atteinte + + + 3 cures	Grande efficacité 4 cures
P. Caroline 5 ans	AL Rechute	Cerubidine® methotrexate IV 12 cures	Atteinte + + + Avec hémorragie 8 cures	Très nette amélioration 4 cures
S.G. Nathalie 6 ans	Néphroblastome métastatique	Vinchristine Acti D Adriblastine® 8 cures	Atteinte + + 2 cures	Après 2 cures plus de stomatite 6 cures
M. Caroline 4 ans	Tumeur maxillaire	Endoxan® asta Adriblastine®	Atteinte + + + Majorée par l'état local (biopsie) 1 cure	Après une cure plus de stomatite 4 cures
B. Christ. 6 ans	Rhabdomyo sarcome ORL	VAC - VAD toutes les 3 sem. (6 cures) Acti D adrib.	Atteinte + + surtout pendant radiothérapie 3 cures	Pour les 3 dernières cures pas de stomatite

Figure 15 : Enfants ayant présenté des épisodes de stomatites améliorés par *Sulfuricum acidum* [38]

NOM et ÂGE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	ATTEINTE
J. Stéphane 14 ans	Hodgkin stade III	3 MOPP 3 ABVD Adriblastine® 7 cures	Pas d'atteinte
R. Sandrine 6 ans	Rhabdomyosarcome ORL paraméningé	Acti D Holoxan® IVA 9 cures + radiothérapie	Pas d'ulcérations
S. David 4 ans	Néphroblastome stade IV	Acti D Vincristine 8 cures Adriblastine®	Pas d'ulcérations
D. Philippe	Sarcome des parties molles	IVA 2 cures	Pas d'ulcérations
C. Bastien	LAL tumorale	BFM Aracytine® Adriblastine® 14 cures Methotrexate	Pas d'ulcérations
H. Mathilde	LAM	Cerubidine® Aracytine® 4 cures	Pas d'ulcérations
C. Mike	LAL rechute	Methotrexate Adriblastine® BFM 12 cures	Pas d'ulcérations
J. Anne	Néphroblastome	Acti D 6 cures	Pas d'ulcérations
L. Emmanuel 12 ans	Lymphosarcome	Metho Adriblastine® 12 cures	+++ guérison rapide des ulcérations ; pas d'ulcérations pour les dernières cures

Figure 16 : Enfants ayant reçu *Sulfuricum acidum* en traitement préventif [38]

Sulfuricum acidum semble être très intéressant dans la prévention des mucites dans le cadre des chimiothérapies. Ce traitement peut être donné, en première intention, en complément des autres traitements prescrits par l'oncologue ou le médecin généraliste.

La posologie est de cinq granules deux à trois fois par jour en dilution moyenne (7 ou 9 CH) ou haute (15 CH). [38], [39]

- Autres souches

D'autres souches, comme *Mercurius solubilis* ou *Mercurius corrosivus* peuvent être proposées lors de mucites ou aphtoses de patient atteint de cancer. Dans les deux cas, la dilution choisie sera 9 CH, à raison de cinq granules trois fois par jour. [36], [39]

b) Traitements curatifs

(1) Képivance® (palifermin)

- Indication

Il est indiqué dans « la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif associé à une incidence élevée de mucites sévères et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques ».

- Mécanisme d'action

Képivance® est un facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF) qui stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales.

- Posologie

La posologie recommandée est de 60 microgrammes/kg/jour, administré en bolus intraveineux pendant trois jours avant et après le traitement myéloablatif, soit six doses de palifermin. L'utilisation de Képivance® n'est possible que sous surveillance d'une équipe médicale. Il ne doit pas être administré dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique ou pendant celle-ci, sinon, selon une étude, il y a risque d'augmentation de sévérité et de durée de la mucite.

- Etudes menées sur Képivance®

L'efficacité de Képivance® dans la réduction de la sévérité des mucites a été étudiée dans une étude de phase II randomisée, en double aveugle contre placebo chez des patients traités par chimiothérapie haute dose et irradiation corporelle totale. Les résultats sont présentés dans le tableau V.

	Képivance® 6 doses (AMM) 46 patients	Placebo 40 patients
Durée moyenne des mucites grade 3 ou 4 (jours)	4,7 ± 5,7	8,6 ± 8,2
Pourcentage de patients atteints de mucites grade 3 ou 4	67 %	80 %
Fréquence des mucites grade 4	26 %	50 %

Tableau V (personnel) : Résultats d'une étude de phase II : évaluation de l'efficacité de Képivance® dans la réduction de la sévérité des mucites

- Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec Képivance® sont : rash, érythème, prurit, modification de l'épaisseur et de la coloration de la langue, douleur et fièvre. Ces effets apparaissent dans les cinq jours suivant la dernière injection et ont une durée moyenne de cinq jours. [40]

(2) *Laser athermique ou de basse énergie*

- Indication

Le laser athermique permet de traiter les lésions de la bouche provoquées par les chimiothérapies et radiothérapies. Il peut être utilisé pour son action préventive ou curative. Le traitement est indolore et n'a pas d'effets indésirables. L'intensité et le temps d'application dépendent de l'importance des lésions à traiter, mais on sait qu'il est nécessaire de réaliser au moins trois séances par semaine pendant toute la durée des lésions pour une bonne efficacité.

Le port de lunette de protection est obligatoire pendant la séance.

- Mécanisme d'action

L'action du laser athermique consiste à une conversion d'énergie photonique dans les tissus. Ces derniers absorbent l'énergie ce qui leur permet de rééquilibrer leur propre énergie perturbée par les traitements de chimio- et radiothérapie. La laser athermique active la cicatrisation, diminue la douleur et a un effet anti-inflammatoire.

- Etudes menées sur le laser athermique

Une étude menée en 1999 (étude randomisée en double aveugle sur l'action de la laserthérapie hélium-néon sur l'activité des mucites induites par des protocoles thérapeutiques incluant le 5-fluorouracile) montre que la laserthérapie diminue significativement la fréquence des mucites de grade 3 et des douleurs.

Il s'agit d'une étude incluant 30 patients atteints de cancer ORL. Ils ont suivi les séances de laser He-Ne cinq jours consécutifs par semaine pendant leurs sept semaines de radiothérapie. (Tableau VI) [41], [42]

	Pas de laser	Traitement par laser
Fréquence des mucites grade III	35,2 %	7,6 %
Fréquence de la douleur	23,8 %	1,9 %

Tableau VI (personnel) : Résultats de l'étude menée par Ciais. G [41]

(3) *Caphosol®*, Solution électrolytique pour bain de bouche (phosphate et calcium)

- Indication

Caphosol® est un adjuvant des traitements standards d'hygiène buccale dans le cadre de la prévention ou du traitement de la mucite causée par chimio- ou radiothérapie à forte dose.

Il peut aussi être utilisé dans les sécheresses de la bouche et du fond de la gorge, quelles qu'en soient la cause et la durée.

- Mécanisme d'action

La solution de caphosol® hydrate, lubrifie et nettoie les muqueuses de la cavité buccale, de la langue et de l'oropharynx. Cette solution aurait un effet tampon qui favoriserait le retour à un pH normal. Enfin, les ions calcium et phosphate, en pénétrant dans les lésions de la cavité buccale et en diffusant dans les espaces intercellulaires, permettraient un effet bénéfique sur la muqueuse en cas de mucite.

- Posologies

Caphosol® se présente sous la forme de deux unidoses (Caphosol® A : bleu ; Caphosol® B : transparent) à mélanger dans un verre propre. La solution doit être utilisée immédiatement après la reconstitution.

Le patient doit se rincer la bouche et gargariser avec la moitié du verre pendant une minute. Après avoir recraché, il devra recommencer l'opération avec le reste de la solution.

Caphosol® peut être utilisé dès le premier jour de la chimio- et/ou radiothérapie. Il est recommandé de l'utiliser 4 à 10 fois par jour en fonction des symptômes.

Il est conseillé de ne pas boire, ni manger, ni de faire d'autres bains de bouche dans les 15 minutes suivant l'utilisation. (Figure 17)

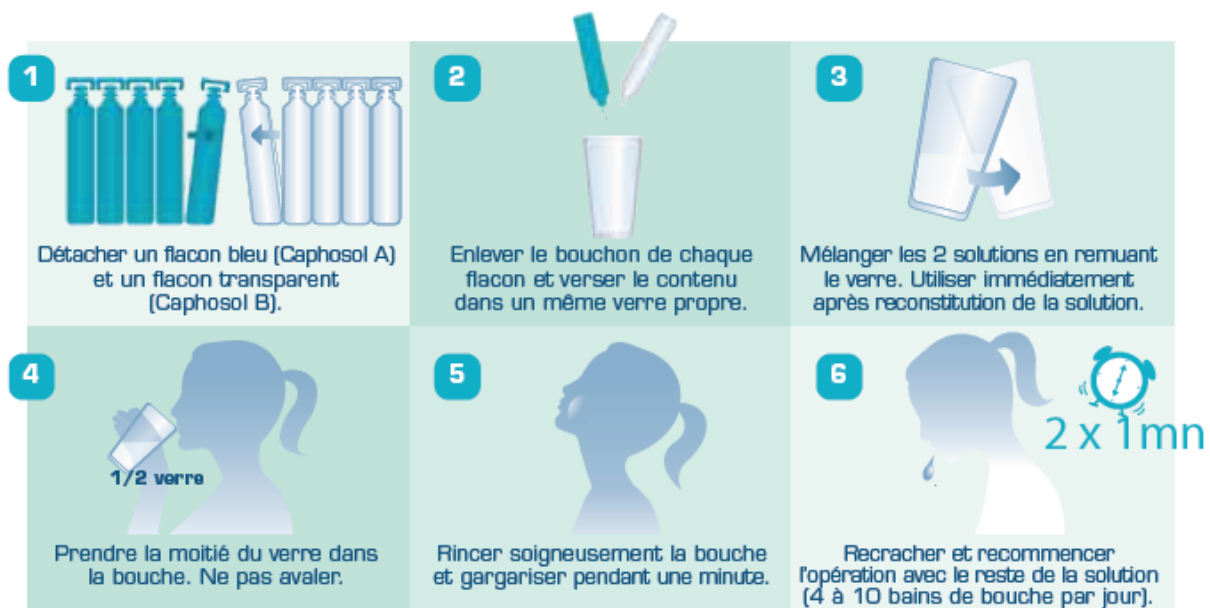


Figure 17 : Conseils d'utilisation de Caphosol® [44]

- Etudes menées sur Caphosol®

L'efficacité a été démontrée dans un essai randomisé en double aveugle (Papass S. 2002) chez 95 patients subissant chimio- et/ou radiothérapie avant une greffe de cellules souches hématopoïétique.

L'objectif de cette étude était de comparer la tolérance et l'efficacité de Caphosol® associé à un gel fluoré, à celles d'une solution de rinçage fluorée associée à un placebo. (Tableau VII)

	Groupe Caphosol®	Groupe contrôle
Protocoles	Gel fluoré 1 % (4 administrations avant greffe) + Caphosol® (après greffe)	Gel placebo (4 administrations avant greffe) +solution de rinçage fluoré 0,01 % (après greffe)
Durée des mucites	3,7 jours	7,2 jours
Grade maximal des mucites	Grade 1,4	Grade 2,4
Absence de mucite	40 %	19 %

Tableau VII (personnel) : Résultats de l'étude menée par Pipas et al. [43]

Seule cette étude a un niveau de preuve suffisant dans la démonstration de l'efficacité de Caphosol®. D'autres études réalisées n'ont pas été retenues par manque de résultats. Au total, la Haute Autorité de Santé (HAS) conclut que les études fournies dans le dossier Caphosol® ne permettent pas d'établir un rapport bénéfice/risque favorable pour l'indication revendiquée.

Du fait de son service attendu (SA) insuffisant, l'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale a été refusée. [43], [44], [45]

7. Règles hygiéno-diététiques et conseils

- Boire beaucoup d'eau, mais éviter les boissons gazeuses ;
- éviter la prise d'alcool ;
- arrêt du tabac ;
- éviter l'alimentation à bases d'épices, d'aliments trop chauds, d'aliments rugueux blessants (croûte de pain, chips...), les agrumes, les tomates... ;
- préférer des petits repas plutôt que trois grands repas ;
- lubrifier les lèvres avec des baumes à lèvres ou de la vaseline ;
- en cas de port de prothèse dentaire : les enlever et ne les mettre qu'aux moments des repas si les mucites sont importantes ;
- rappeler les techniques d'un brossage efficace et adapté ;
- éviter l'utilisation de fil dentaire et de cure-dents ;
- éviter les bains de bouche à base d'alcool (irritants et douloureux).

Des brochures d'information sont à la disposition des patients dans certains centres de lutte contre le cancer, comme celle créée par le centre Henri Becquerel (Centre Régional de Lutte Contre le cancer de haute Normandie) de Rouen. [46], [47]

La prise en charge thérapeutique des mucites est compliquée. Malgré de nombreux traitements préventifs et curatifs, aucun protocole n'a été validé afin d'éviter cet effet invalidant. Le rôle de conseil du pharmacien aura toute son importance face à ses patients, pour améliorer leur quotidien par de petits gestes simples.

Chapitre 3 :

Les autres complications buccales

I. La douleur

1. Définition

Tous les patients cancéreux rencontrent des douleurs au cours de leur maladie : les douleurs aiguës provoquées par les traitements, et les douleurs persistantes liées à l'évolution de la maladie et aux séquelles des traitements.

L'étude EPIC (European Pain In Cancer) réalisée en 2006 montre que la prise en charge de la douleur en Europe est loin d'être parfaite. En effet, elle souligne que 26 % des patients cancéreux ressentent la douleur d'une manière tellement intense qu'ils préféreraient mourir. Ce chiffre est trop élevé, mais depuis cette étude, de nombreux progrès ont été réalisés.

Pendant longtemps, la douleur a été une fatalité. Aujourd'hui, la prise en charge de la douleur est une vraie priorité pour les soignants. Le médecin a l'obligation d'évaluer et de traiter la douleur. A présent, et grâce au progrès médical, la douleur doit être mieux prise en charge : ainsi chacun doit bénéficier du droit de ne plus souffrir.

On peut associer à la définition de la douleur, deux composantes : sensorielle et émotionnelle.

La composante sensorielle est liée aux mécanismes neurophysiologiques et la composante émotionnelle correspond au côté désagréable, difficilement supportable de la douleur.

Les douleurs causées principalement par l'ulcération de la muqueuse buccale sont à prendre au sérieux car elles s'ajoutent à la douleur déjà constante causée par le cancer lui-même. Ce sont l'une des principales causes de dégradation physique et psychologique du patient. [48], [49], [50]

2. Mécanismes et étiologies

En oncologie, 70 % des douleurs sont des **douleurs nociceptives**. Elles sont la conséquence de l'activation des terminaisons nerveuses par un processus pathologique qui permet le ressenti de la douleur.

Cette douleur peut être causée par la tumeur ou par le traitement du cancer, par exemple les mucites dues à la chimiothérapie. Ce type de douleur évolue vers la guérison quand la cause est éradiquée. Le traitement mis en place face à ce type de douleur sera les médicaments antalgiques.

Dans 30 % des cas, le patient souffrira de **douleurs neuropathiques** qui sont des atteintes ou dysfonctionnements du système nerveux central ou périphérique, c'est le cas d'une toxicité neurologique d'une chimiothérapie.

Elles inquiètent souvent le patient car elles sont en général ressenties de manière inhabituelle et elles se manifestent, par exemple, par des brûlures, des fourmillements, des décharges électriques, des picotements...

Leur diagnostic est d'autant plus difficile qu'elles peuvent survenir de manière décalée dans le temps après la lésion.

Ces douleurs ne sont pas soulagées par les antalgiques habituels, leurs traitements nécessitent des antiépileptiques ou des anticonvulsivants par exemple.

Type de douleur	Douleur par excès de nociception	Douleur neuropathique
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
Sémiologie	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue (brûlure) Dysesthésies (fourmillements, picotements) Composante paroxystique fulgurante, intermittente (décharges électriques)
Topographie	Régionale	Compatible avec une origine neurologique périphérique (tronc, racine) ou centrale (hémicorporelle, sous-lésionnelle des atteintes médullaires)
Examen clinique	Examen neurologique normal	Signes d'hyposensibilité (hypoesthésie, anesthésie) Signes d'hypersensibilité hyperesthésie Signes de modification de la perception douloureuse (hyperalgésies, allodynie, hyperpathie)

Tableau VIII : Caractéristiques des douleurs par excès de nociception et neuropathiques [51]

Ces deux types de douleurs peuvent être dus au cancer lui-même (70 %) ou aux traitements par chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie et chirurgie (20 %) ou à une pathologie préexistante (10 %). Elles peuvent être aiguës (quelques jours, semaines) ou chroniques (quelques mois). Certaines douleurs peuvent même survenir pendant la phase de surveillance.

Dans certaines situations, les douleurs sont **mixtes**, c'est-à-dire qu'elles réunissent les caractéristiques des douleurs nociceptives et neuropathiques. Elles sont fréquentes en cancérologie, suite à une infiltration tumorale dans les tissus et voies nerveuses.

Situation	Patients douloureux	Personnes parmi les patients douloureux avec une douleur d'intensité moyenne à forte
Tous cancers, en phase de traitement du cancer*	40-70 %	30 %
Cancer avancé*	60-70 %	45 %
À distance du traitement curatif (phase de surveillance)*#	30-50 %	10-40 %

* VanDenBrouken 2007 (A)
VanDenBrouken 2007 (B)

Tableau IX : Fréquence et intensité de la douleur en fonction de la phase de traitement [48]

Il faut savoir que l'intensité et la fréquence des douleurs ne sont pas reliées directement à la taille du cancer. On peut néanmoins plus facilement relier la douleur à la localisation du cancer et aux traitements de celui-ci.

Les douleurs neuropathiques peuvent persister plusieurs mois après la disparition de la cause ; la douleur n'est donc pas un « marqueur » du cancer. [48], [49], [52]

3. Diagnostic

L'évaluation de la douleur, indispensable pour obtenir de bons résultats, se réalise en plusieurs étapes.

○ Etape 1 : Evaluation qualitative

Elle permet de déterminer le type de douleur. Cette évaluation va permettre d'orienter le type de traitement (médicamenteux ou non).

Le patient doit savoir analyser, identifier sa douleur :

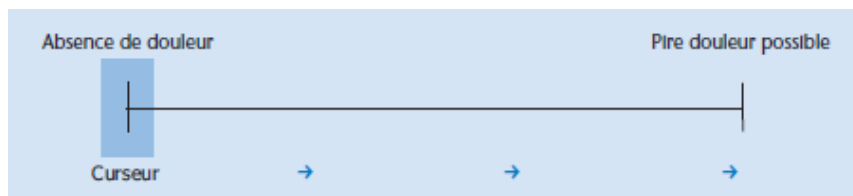
- caractéristiques des douleurs ;
- chronologie des douleurs ;
- localisation précise ;
- facteurs déclenchants (alimentation, chaud, froid...), facteurs de soulagement ;
- répercussions sur la vie quotidienne, le sommeil, l'humeur. [52]

- Etape 2 : Evaluation quantitative

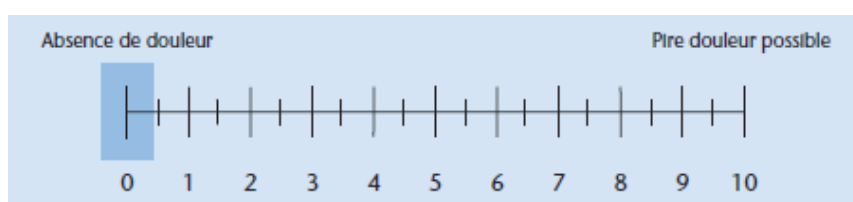
Cette évaluation va permettre de quantifier l'intensité de la douleur et donc de choisir le type d'analgésique.

Nous avons à notre disposition plusieurs échelles d'auto-évaluation :

- Echelle visuelle analogique (EVA)



- Echelle numérique



- Echelle verbale simple

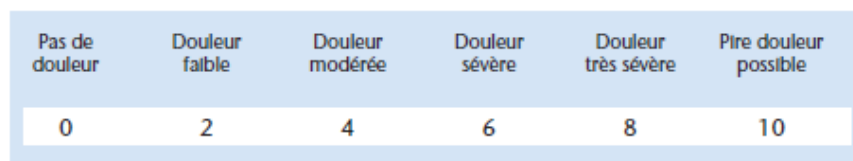


Figure 18 : Différentes échelles de la douleur [53]

Ces 3 échelles se présentent sous forme de réglette sur laquelle le patient va déplacer un curseur en fonction de son ressenti personnel de la douleur. Ces méthodes doivent être régulièrement pratiquées afin de pouvoir évaluer l'efficacité des traitements mis en place.

Toutes ces indications données par le patient vont permettre au corps médical de trouver un traitement adapté aux douleurs du patient.

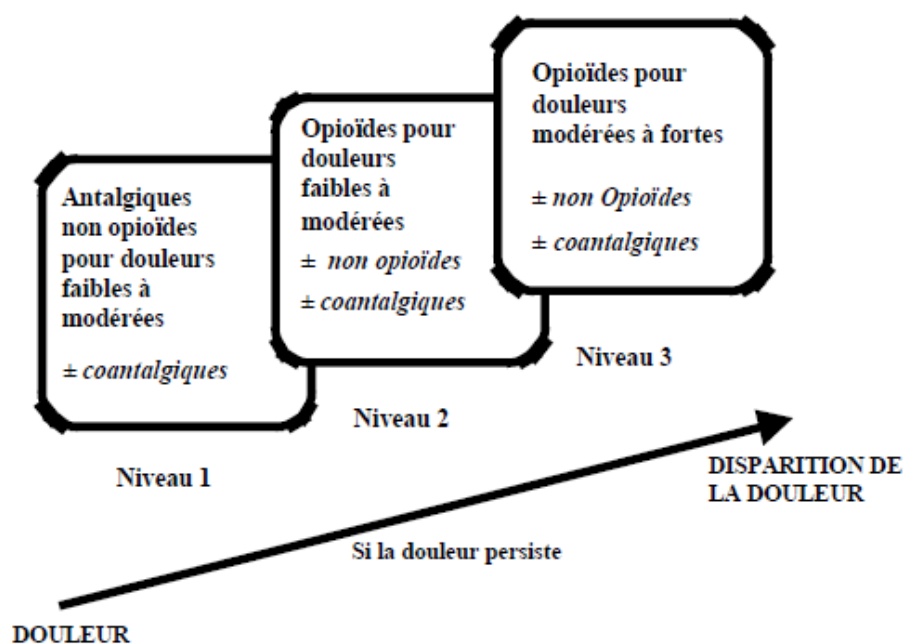
- Questionnaire concis de la douleur (Brief Pain Inventory)

Ce questionnaire a été validé pour les patients cancéreux pour la représentation globale de la douleur. Il permet au médecin de facilement repérer les patients nécessitant un ajustement des antalgiques ou l'apparition de nouvelles localisations de douleurs nécessitant un nouveau bilan. [51]

4. Traitements

a) *Traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception*

Le traitement des douleurs par excès de nociception fait appel classiquement à l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui reste actuellement la référence. (Figure 19)



NB : La version originale de l'échelle O.M.S. est présentée sous la forme de marches d'escalier.

Figure 19 : Echelle de la douleur de l'OMS [54]

Le passage à un palier supérieur se réalise après échec des thérapeutiques du palier précédent.

Les coantalgiques ou adjuvants peuvent être associés aux différents paliers pour augmenter l'effet thérapeutique des antalgiques ; c'est le cas des corticoïdes.

L'OMS propose une prise en charge thérapeutique de la douleur définie par 5 principes :

- prescription par voie orale ;
- prescription à intervalles réguliers ;
- prescription en respectant l'échelle de l'OMS à 3 niveaux ;
- prescription personnalisée ;
- prescription avec un constant souci de détail.

- Niveau 1 de l'OMS : Les antalgiques non opioïdes

Les antalgiques non opioïdes sont utilisés pour les douleurs faibles à modérées. Les antalgiques du niveau 1 peuvent être associés aux molécules du niveau 2 ou 3 de l'OMS en cas de douleurs plus sévères.

Le paracétamol

Le paracétamol est la molécule de première intention pour les douleurs faibles à modérées.

Il s'agit d'un analgésique-antipyrétique sans effet anti-inflammatoire.

Il s'utilise, pour les adultes et enfants de plus de 50 kg, à la posologie de 1 gramme toutes les 4 à 6 heures. La dose maximale fixée par l'AMM est de 4 grammes par jour.

Son action se ressent en 20 à 60 minutes pendant 4 à 6 heures.

Sa bonne tolérance, notamment digestive, permet de l'utiliser chez l'enfant, la femme enceinte ou qui allaite.

Un surdosage peut entraîner une hépatotoxicité, ce qui justifie une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique.

Exemple de DCI :

- Claradol 500®
- Dafalgan®, doliprane®, Efferalgan® 500 ou 1g...

L'acide acétylsalicylique et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS agissent, surtout au niveau périphérique, par inhibition des cyclo-oxygénase I et II, deux enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique.

L'acide acétylsalicylique est prescrit à des posologies inférieures à 3 grammes par 24 heures.

Les AINS (Ibuprofène, kétoprofène, naproxène...) ne doivent pas être associés à l'acide acétylsalicylique, à un autre AINS, à un traitement anticoagulant, aux sels de lithium, au méthotrexate, au cisplatine.

Dans le cas des 2 molécules, leur utilisation est à éviter en cas d'antécédents d'ulcère, d'insuffisance rénale, d'asthme ou de dispositif intra-utérin.

Exemple de DCI :

- Aspegic® Acétylsalicylate de lysine
- Aspirine UPSA® Acide acétylsalicylique
- Surgam® Acide tiaprofénique
- Nurofen®, Nureflex®, Spedifen®, Advil® Ibuprofène
- Profénid® Kétoprofène
- Apranax® Naproxène...

- Niveau 2 de l'OMS : Les antalgiques opioïdes faibles

Les antalgiques de niveau 2 doivent être utilisés pour des douleurs d'intensité modérée.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antalgique de niveau 1.

La codéine

La codéine doit son action antalgique à sa biotransformation en morphine par le foie. Sa durée d'action est de 5 heures. Ses effets indésirables sont ceux des opioïdes, notamment la constipation.

Le tramadol

Le tramadol est un antalgique central à double action : action opioïde et inhibiteur de la recapture neuronale de sérotonine et de noradrénaline. Il est contre-indiqué avec la prise d'IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase) et il est à utiliser avec précaution en cas d'épilepsie.

On note, dans certaines compositions, l'addition de caféine qui a un effet potentialisateur du paracétamol.

Exemples de DCI :

- Klipal codéine®, Lindilane® paracétamol + Codéine
- Prontalgine®, Migralgine® paracétamol + codéine + caféine
- Contramal®, Topalgic®, Zamudol® tramadol
- Ixprim®, Zaldiar® tramadol + paracétamol

- Niveau 3 de l'OMS : les antalgiques opioïdes forts

Ils sont utilisés dans les douleurs modérées à sévères.

La morphine

La morphine est la molécule de référence. Il s'agit d'un agoniste pur. La voie orale est à privilégier, les voies parentérales étant réservées lorsque la voie orale n'est pas possible. Le passage à la morphine doit être fait rapidement en cas de résistance de la douleur aux traitements antalgiques de niveau 1 et 2.

Parmi les effets indésirables, la constipation doit être systématiquement prévenue par des règles hygiéno-diététiques et/ou par des laxatifs. Les nausées, vomissements, sueurs, prurits sont souvent transitoires.

En cas de surdosage, on retient la présence de somnolence et de baisse de la fréquence respiratoire, qui entraînent un arrêt du traitement, une mise sous oxygénothérapie, voire l'injection de naloxone.

Pour instaurer le traitement par morphine, il est nécessaire de déterminer la posologie individuelle pour obtenir un effet analgésique optimal avec le moins

d'effets indésirables. Cette titration se fait de préférence avec la forme à libération immédiate (LI) avec une dose de départ de 10 mg toutes les 4 heures. Cette dose est augmentée par paliers jusqu'à soulagement de la douleur, sachant qu'il n'y a pas de dose maximale. Après l'obtention d'un état stable pendant plusieurs jours, la forme à libération prolongée (LP) est utilisée avec la forme à libération immédiate : les interdoses de forme LI correspondent à 10 % de la dose prévue sur 24 heures. Si plus de 3 à 4 interdoses sont prises dans la journée, ces interdoses doivent être réintégrées dans la dose totale quotidienne de morphine à libération prolongée. Les posologies habituelles sont 20 à 60 mg par jour pour les formes LP et 5 à 10 mg par jour pour les formes LI. Dans tous les cas, l'équilibration est atteinte en 3 à 4 jours.

Exemples de DCI :

- Actiskénan®, Sevredol®, Oralmorph® Chlorhydrate de morphine (forme LI)
- Skénan® (forme LP)

Remarque : Les comprimés ne doivent ni être croqués, ni pilés pour conserver leur effet retard, tandis que les gélules peuvent être ouvertes car elles contiennent des granules à libération prolongée.

Il est important de rappeler quelques règles de prescription pour la morphine qui sont identiques à celles des stupéfiants :

- prescription rédigée en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée ;
- délivrance fractionnée en fonction des spécialités ;
- prescription pour une durée maximale de 28 jours pour les formes orales et 7 jours pour les voies parentérales.

Le fentanyl

Le Fentanyl est un agoniste opioïdes 100 fois plus puissant que la morphine. Il est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères. On le trouve sous différentes formes : dispositifs transdermiques (Durogésic®, Matrifen®) et dispositifs transmuqueux (Instanyl®, Effentora®, Actiq®).

- Dispositifs transdermiques

Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie. Ils restent en place pendant 72 heures. (Figure 20)

Les avantages de ces patchs sont l'absence de passage hépatique, des taux plasmatiques stables et la simplicité d'utilisation. L'inconvénient majeur est la cinétique complexe de ce genre de forme galénique : croissance et décroissance lentes des taux plasmatiques (stockage cutané).

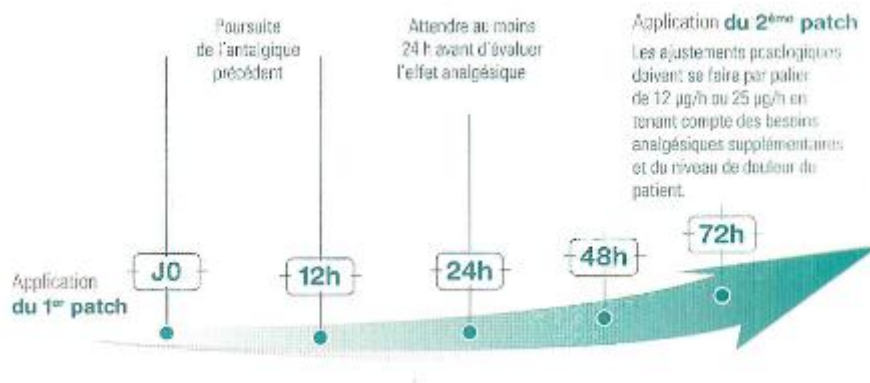


Figure 20 : Posologie du fentanyl en dispositif transdermique (Matrifen®) [55]

- Dispositifs transmuqueux

Le citrate de fentanyl sous forme de spray nasal (Instanyl®) est une nouvelle présentation galénique indiquée dans les accès douloureux paroxystiques chez des adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Il faut cependant noter qu'il peut y avoir des stomatites et sécheresses buccales comme effets indésirables avec ce produit. Il sera donc à éviter dans la situation de complications buccales chez le patient cancéreux. Sa rapidité d'action (10 minutes), son administration pratique et simple sont des avantages qui facilitent sa prescription et son utilisation par le patient.

La posologie initiale est de 50 µg, quelle que soit la dose quotidienne du traitement de fond opioïde. (Figure 21)



Figure 21 : Différents conditionnements et posologies du fentanyl en dispositif transmuqueux (Instanyl®) [56]

Il existe aussi des comprimés gingivaux oravescents de fentanyl, sous forme de spécialité Effentora®.

La forme oravescente consiste à une réaction effervescente accompagnée d'une modification transitoire de pH permettant une meilleure absorption du fentanyl.

Il a été démontré que la présence de mucites n'empêche pas l'utilisation d'Effentora® puisque les différences de concentrations plasmatiques ne sont pas cliniquement significatives. Il est donc possible d'utiliser Effentora® lors de complications buccales, type mucites, sans soucis d'adaptation de doses. Cependant, le laboratoire recommande de changer l'emplacement du comprimé en cas d'irritation de la muqueuse buccale.

Ces comprimés sont à placer dans la cavité buccale, entre la joue et la gencive, près d'une molaire. (Figure 22)

Il ne faut ni boire, ni manger pendant la désintégration du comprimé, estimée entre 14 et 25 minutes. Si le soulagement de la douleur est insatisfaisant avec un premier comprimé, le second comprimé ne doit être pris que 30 minutes après le premier.



Figure 22 : Mode d'administration du fentanyl en comprimé gingival oravescent (Effentora®)
[57]

Enfin, les comprimés de fentanyl sur un bâtonnet applicateur buccale, appelé Actiq®, sont déconseillés en cas de mucites ou lésions bucco-gingivales car l'absorption est modifiée (risque d'absorption accrue).

L'hydromorphone

L'hydromorphone (Sophindone LP®) est indiqué dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. En terme d'équivalence, 1 gramme d'hydromorphone correspond à 8 grammes de morphine orale. Il n'est pas utilisé en première intention mais dans le cadre d'une rotation des opioïdes.

L'oxycodone

L'oxycodone est un dérivé synthétique de la morphine. C'est aussi une alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse. Il est disponible sous forme LP (Oxycontin®) ou sous forme LI (Oxynorm®). L'oxycontin® libère l'oxycodone en 2 phases : une phase rapide permettant une action sur la douleur en 1 heure et une phase longue permettant une action pendant 12 heures.

La méthadone

La méthadone ne doit être prescrite qu'en dernier recours. Cette dernière alternative est efficace mais compliquée à utiliser en raison de grandes variations interindividuelles, de sa demi-vie plasmatique... La forme sirop sera prescrite en première intention, la forme gélule étant réservée à des situations d'exception. Un des avantages majeurs de cette molécule est qu'elle peut être prescrite dans l'insuffisance rénale contrairement à la morphine. [54], [58], [59], [60], [61]

b) Traitements des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques relèvent en première intention des antidépresseurs et des antiépileptiques. Du fait de leur moins grande importance lors des complications buccales, nous ne développerons pas ces classes médicamenteuses.

c) Traitement antalgique local

Localement, il peut être prescrit du chlorhydrate de lidocaïne 2 % (Xylocaïne®). Il s'agit d'un anesthésique local indiqué dans le soulagement des douleurs liées à une irritation ou une inflammation des muqueuses de la bouche et du pharynx.

La xylocaïne® se présente sous deux formes : les flacons de 20 ml peuvent être utilisés en bain de bouche en les diluant dans 500 ml de bicarbonate de sodium 1,4 % ou alors sous forme visqueuse pour être appliquée localement avec un bâtonnet de mousse stérile.

La forme visqueuse sera appliquée sur les lésions lorsqu'elles sont petites et facilement accessibles. Les bains de bouche seront plutôt utilisés pour des lésions disséminées ou trop grandes.

Dans tous les cas, il est important d'attendre la fin de l'action de l'anesthésiant (2 heures environ) avant d'autoriser le patient à manger ou à boire afin d'éviter tout risque de fausse route. [27], [62]

5. Conseils du pharmacien

Dans le cas de douleurs associées à des symptômes buccaux chez le patient cancéreux, ce type de traitement non médicamenteux est conseillé en complément de mesures pharmacologiques. Ces traitements peuvent notamment être suggérés, par le pharmacien, aux patients lors de discussions au comptoir de l'officine.

Ces traitements sont des approches cognitivocomportementales qui ont pour objectifs de modifier la perception de la douleur ainsi que de procurer au patient de meilleures capacités de contrôle de la douleur.

- La relaxation (méditation, yoga)

La relaxation permet une libération mentale et physique et permet de relâcher le stress accumulé. Le patient pourra ressentir une sensation d'autocontrôle de soi.

La relaxation va permettre une diminution du pouls, de la pression artérielle, de la consommation d'oxygène, des tensions musculaires...

Cette technique peut se réaliser, seul, à son domicile.

- La distraction (musique)

La distraction éloigne l'attention du patient de la douleur et génère un état de relaxation. Il est vrai qu'une personne seule, inactive, ne fait que penser à sa douleur.

Cette méthode agit surtout sur des douleurs brèves et aiguës.

Il faudra choisir une musique aimée du patient, et l'écouter de façon ininterrompue pendant au moins 15 minutes pour qu'elle ait une action thérapeutique. On pourra aussi conseiller l'utilisation d'écouteur pour aider le patient à se concentrer.

- La stimulation cutanée

Dans le cas de douleurs buccales, on pourra conseiller des massages sur les joues ou la cryothérapie.

La cryothérapie est une méthode efficace contre les douleurs buccales. Cela consiste à tenir un glaçon entre le pouce et l'index ; cette zone de la main est un point d'acupression qui agit sur les voies nerveuses innervant le visage et la tête. Le patient va alors ressentir le froid, puis une brûlure puis un engourdissement. Lorsque l'engourdissement est ressenti, il faut retirer la source de froid. [63]

II. La xérostomie

1. Définition

Le mot « xérostomie » vient du grec : « xéro » signifiant sec et « stomie » la bouche. La xérostomie se définit donc par un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient. Il s'agit d'une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires qui se traduit soit par une diminution du flux salivaire, appelé aussi hyposialie, soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie. Environ 40% des patients sous chimiothérapie souffrent de xérostomie. [64]

2. Classification

L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'examen clinique, sur des questionnaires standardisés et sur la mesure du flux salivaire.

Il existe trois degrés de sévérité. (Tableau X)

Degré de sévérité	Critères
0	Aucun symptôme
1	Symptomatique (salive épaisse ou sécheresse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé de $> 0,2$ ml/min
2	Symptomatique et diminution significative de la nutrition p. o. (prise excessive d'eau, utilisation de lubrifiants, régime lisse, prise d'aliments riches en eau) ; flux salivaire non stimulé entre 0,1 et 0,2 ml/min
3	Symptômes empêchant une alimentation orale suffisante ; hydratation i.v., sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de $< 0,1$ ml/min

Tableau X : Critères d'évaluation de la xérostomie [65]

3. Facteurs favorisants

L'irradiation de région cervico-faciale est l'une des causes majeures des xérostomies. Certains facteurs peuvent favoriser l'état de sécheresse, comme :

- des situations de stress ou d'émotion ;
- le diabète ;
- les respirateurs buccaux (dus à une mauvaise perméabilité nasale) ;
- certains agents utilisés en inhalation (acétonide triamcinolone) ;
- les changements hormonaux (grossesse, ménopause) ;
- l'âge (personnes âgées) ;
- la déshydratation ;
- le tabac, l'alcool. [65]

4. Mécanisme d'apparition

Nous disposons de trois paires de glandes salivaires qui sont réparties dans la cavité buccale et l'oropharynx.

Glandes parotides → salive à prédominance séreuse

Glandes sous-mandibulaires → salive séromuqueuse

Glandes sous-linguales → salive à prédominance muqueuse

Le flux salivaire normal est de 0,4ml/min. Il peut être multiplié par dix en cas de stimulation.

C'est un radiobiologiste français, Jean-Alban Bergonié, qui a mis en évidence, en 1911, la radiosensibilité des glandes salivaires.

Dès la première semaine, après une dose de 15 Gy, le flux salivaire diminue de 90%. A ce stade, cette diminution semble être affectée, uniquement, à une altération des signaux intracellulaires et non à l'histologie des tissus. Si les irradiations sont arrêtées à ce stade, la récupération fonctionnelle reste possible.

Au contraire, si le traitement se poursuit, le flux reste stable, mais histologiquement, les acini salivaires se détruisent progressivement, les risques d'inflammation et de fibrose apparaissent. (Figure 23)

Cette atteinte touche uniformément les glandes parotides et sous-mandibulaires.

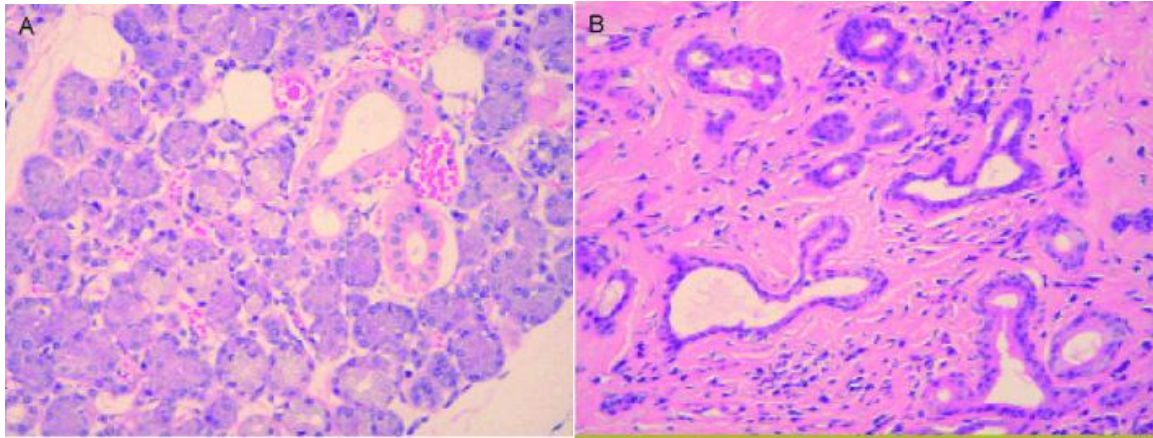


Figure 23 : Histologie d'une glande salivaire normale (A) et d'une glande irradiée (B) [65]

La xérostomie peut apparaître dans la phase aiguë (dans les trois mois suivant la radiothérapie) ou dans une phase tardive.

Trois ans après une radiothérapie, 64 % des patients souffrent d'une xérostomie modérée à sévère.

Du côté qualitatif, on remarque une augmentation de la viscosité de la salive, une diminution de la transparence et l'apparition d'une coloration brun-jaunâtre.

La xérostomie persiste à vie et affecte gravement sa qualité de vie.

A la différence de la xérostomie radio-induite, celles provoquées par les chimiothérapies sont temporaires et disparaissent dans les six à huit semaines suivant la fin du traitement. [65], [66]

5. Complications

Dans une étude incluant 65 patients irradiés, Epstein et coll ont montré que :

- 91 % souffraient de xérostomie ;
- 75 % de dysgueusie ;
- 63 % de dysphagie ;
- 60 % de sensation de brûlures et douleurs ;
- 50 % de dysphonie ;
- 43 % de troubles de la mastication ;
- 38 % de dégradation de l'état dentaire (caries). (Figure 24)

Même si ces complications ne sont pas directement dues à la xérostomie, le manque de salive potentialise les lésions provoquées par la radiothérapie.



Figure 24 : Exemple de complication de xérostomie : Caries dites « post-radicales », en réalité résultant de la xérostomie [67]

En dehors de cette étude, on peut ajouter à ces complications, l'halitose, l'enrouement, l'agueusie, la dénutrition et les infections (muguet et perlèche).

Ces infections sont notamment dues à un déséquilibre de la flore bactérienne buccale, conséquence de la variation de la composition de la salive en protéines. On note notamment l'augmentation de *Streptococcus mutans* dans la cavité buccale. [64], [68]

6. Traitements

a) *Traitements préventifs*

Des mesures de protection doivent être prises pour protéger au maximum le tissu salivaire.

- Limitation du volume irradié

Pour préserver au mieux les tissus sains, sans diminuer la dose délivrée au niveau tumoral, il existe une technique d'irradiation sélective : IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy). Elle permet de préserver l'intégrité des glandes salivaires, et ainsi réduire le risque de xérostomie, sans impact négatif sur le contrôle de la maladie. [65]

- Cytoprotecteurs : amifostine (Ethyol®)

Déjà abordé dans la prévention des mucites, l'amifostine permet également de prévenir les xérostomies. Ce chimioprotecteur est utilisé par voie intraveineuse 30 minutes avant chaque séance de radiothérapie. La dose recommandée est de 200 mg/m² de surface corporelle. Parmi ses effets indésirables, on note des nausées et une diminution de la pression artérielle. Une surveillance de la tension systolique est donc recommandée. [27]

- Transfert d'une glande sous-mandibulaire

Les Dr Seikaly et Jha sont à l'origine de cette technique chirurgicale qui consiste à transférer la glande sous-mandibulaire située dans la zone à irradier dans une zone n'entrant pas dans le champ d'irradiation. La glande est donc à l'abri de toutes irradiations et sa fonction salivaire est maintenue.

En 2003, l'essai clinique de phase II a montré les réelles perspectives de cette technique. [68]

Six mois après les traitements, les résultats sont les suivants :

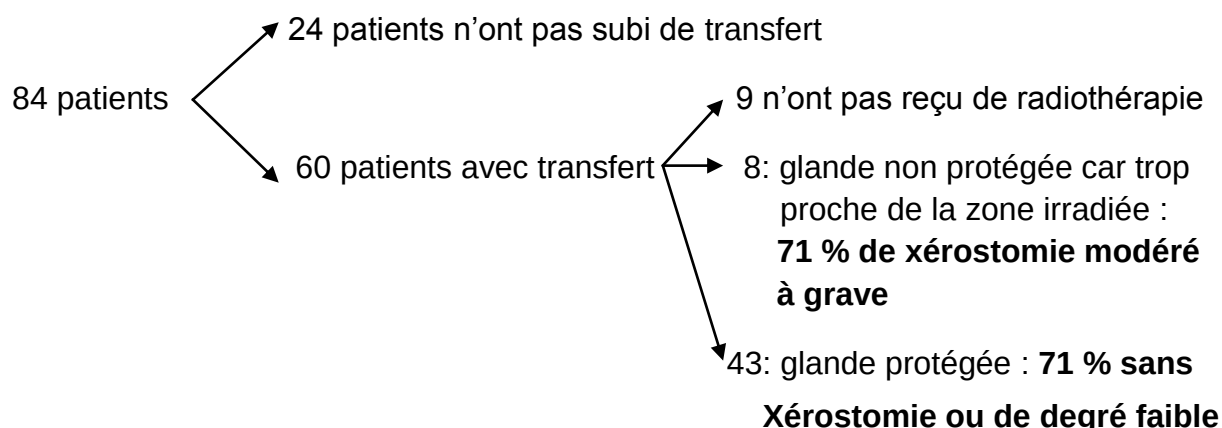


Figure 25 (personnelle) : Résultats de l'étude menée par Seikaly et Jha en 2003

b) Traitements curatifs

- T.G.O, Aequasyl®

Aequasyl® est un spray endobuccale de T.G.O (Triesthers de Glycérol Oxydés). Ces effets sont triples : lubrifiant, adhésif avec la constitution d'un film lipidique dont le but est de limiter la perte d'eau, de restaurer la viscoélasticité de la muqueuse buccale, et enfin de protéger contre les agressions locales.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique des hyposalies ou asialies iatrogènes (origine médicamenteuses ou radiothérapiques).

Aequasyl® n'est pas un médicament, mais il a obtenu en septembre 2005 son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité Sociale grâce à son amélioration de service attendu (ASA) au niveau IV. Cette inscription a été renouvelée en Décembre 2010 pour une durée de cinq ans.

Il est conseillé de pratiquer une pulvérisation endobuccale à l'intérieur de chaque joue 3 à 4 fois par jour. Après les pulvérisations, il est préconisé de passer le produit sur les zones enflammées à l'aide de la langue.

Selon une étude comparant le T.G.O aux substituts salivaires (représenté par Saliveze®), après quatorze jours de traitements, on note une diminution de 26 à 70 % de la sensation de sécheresse buccale ressentie par le patient. [69], [70], [71]

La figure 26 montre l'efficacité du T.G.O à différents niveaux.

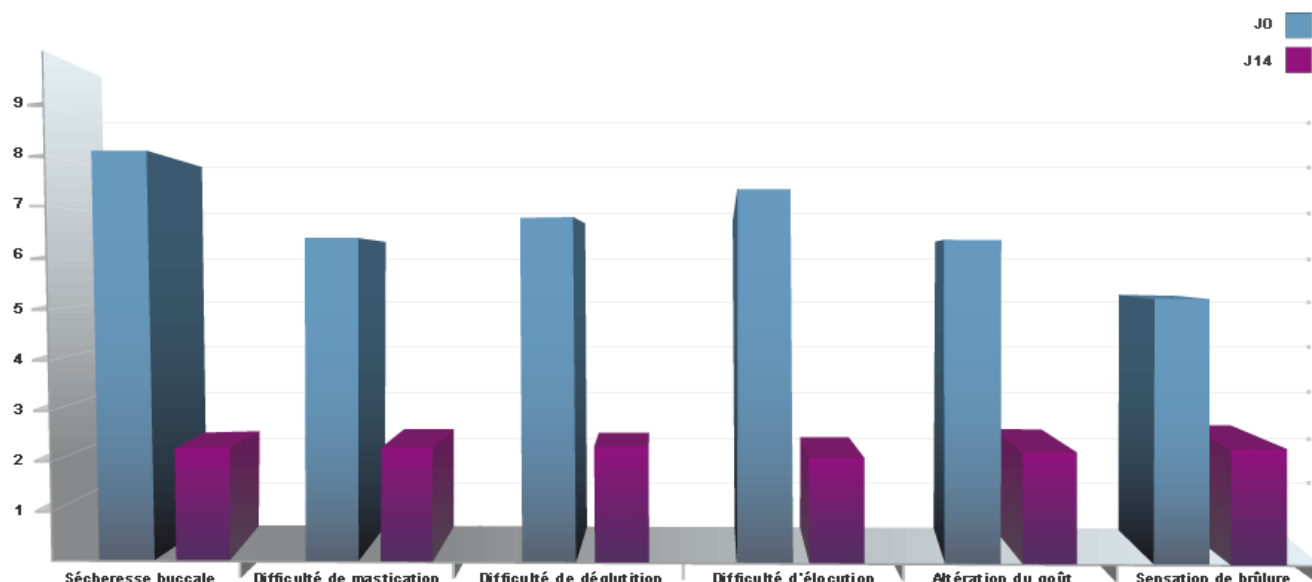


Figure 26 : Amélioration significative de la sécheresse buccale et des signes associés du T.G.O. Evaluation par les patients [72]

Il existe d'autres lubrifiants sur le marché, comme par exemple Bioextra® gel (6 à 10 fois par jour).

- Les substituts salivaires

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

Elle est notamment utilisée lorsque le parenchyme glandulaire est totalement détruit puisque les substituts pallient les troubles directement liés à l'hyposalie et à l'asalie. On trouve, en officine, Artisial® en solution pour pulvérisation endobuccale, à pulvériser 6 à 8 fois par jour.

Sulfarlem S25® (Anétholtrithione) est une autre spécialité commercialisée indiquée dans les hyposalies post-radiothérapiques. La posologie est de un comprimé, trois fois par jour, à prendre une demi-heure avant les repas.

Le soulagement procuré par ces substituts est de courte durée, puisqu'ils sont vite déglutis. Par ailleurs, aucun de ces traitements ne protège contre les caries dentaires ou candidoses puisqu'ils n'ont pas de propriétés antibactériennes et immunologiques. [73], [74]

- Les stimulants salivaires

La pilocarpine commercialisée sous la dénomination Salagen® est le principal stimulant salivaire.

La pilocarpine est l'alcaloïde principal du Jaborandi. La spécialité Salgen® est préférée à la teinture de jaborandi (homéopathie) car la teneur de la teinture est assez variable. C'est un parasymphomimétique qui reproduit les effets muscariniques de l'acétylcholine. Elle est indiquée dans les hyposialies et xérostomies post-radiothérapiques et dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

La posologie est de 5 à 10 mg (soit 1 à 2 comprimés) trois fois par jour au cours ou immédiatement après les repas. L'effet thérapeutique est obtenu après 4 à 8 semaines de traitement.

Concernant les effets indésirables, l'hypersudation est le plus fréquent. On note aussi des nausées, rhinites, bouffées de chaleur, diarrhées, larmoiements... Par son effet excitant du système nerveux, elle peut provoquer des hypertensions.

Cette molécule sera contre-indiquée dans plusieurs situations : asthme, glaucome par fermeture d'angle, hypersensibilité à la pilocarpine, grossesse, allaitement.

D'autres sialogogues existent, mais n'ont pas été étudiés ou n'ont pas fait leurs preuves dans le cadre des xérostomies radiothérapiques. C'est le cas, par exemple, de la bromhexidine (Bisolvon®) et de la dihydroergotamine (Séglor®, Ikaran®). [75], [76]

7. Règles hygiéno-diététiques

Dans la prévention et le traitement curatif des xérostomies, les règles hygiéno-diététiques et conseils du pharmacien sont primordiaux.

Le premier conseil sera bien évidemment de boire beaucoup d'eau (au moins 1,5 litre), plutôt de l'eau pétillante. Il faudra boire tout au long de la journée, dès le réveil, et pendant les repas pour humecter le bol alimentaire. Les glaces sans sucres, glaçons ordinaires ou eau glacée peuvent aussi permettre de garder la bouche fraîche et humide.

La stimulation de la sécrétion salivaire par des moyens locaux a prouvé son efficacité. On peut conseiller au patient de sucer des noyaux d'olives/pruneaux ou de mâcher des chewing-gums sans sucre.

Une étude prospective randomisée a comparé la salive artificielle à base de mucine aux chewing-gums Freedent® chez des patients atteints de cancer avancé qui souffraient de xérostomies. Soixante-neuf pour cent des patients ont préféré les chewing-gums à la salive artificielle même si les deux produits se sont avérés aussi efficaces.

En ce qui concerne les habitudes alimentaires, elles devront être adaptées. Il faudra privilégier les aliments peu sucrés, frais, peu acides. Il est aussi recommandé d'ajouter des corps gras aux préparations (huile, beurre). Au contraire, le café, les aliments épicés seront à proscrire.

Il est déconseillé d'utiliser des bains de bouche à base d'alcool.

Le patient devra s'hydrater les lèvres à l'aide d'un baume à lèvres riche. [76], [77]

III. Les hémorragies

1. Définition

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

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

Elles se manifestent sous plusieurs formes : purpuras, bulles hémorragiques (Figure 27) ou gingivorragies.

Le purpura est une hémorragie de la muqueuse caractérisée par un aspect pourpre, souvent sous forme de taches, ne disparaissant pas à la pression.

Les gingivorragies sont des saignements de gencives qui surviennent fréquemment au cours du brossage des dents ou de la mastication.

Les hémorragies des muqueuses sont souvent des signes d'alerte de manifestations hémorragiques plus graves.

Dans le cadre d'un traitement par chimiothérapie, les hémorragies buccales sont dues à une thrombopénie avec un nombre de plaquettes souvent en dessous de 20 G/l. [78]



Figure 27 : Bulles hémorragiques endobuccales [78]

2. Classification

Les hémorragies sont classées selon cinq grades de l'OMS, en fonction de leurs taux de plaquettes. (Tableau XI)

Grade	Plaquettes (/mm ³) N= 150 000 à 400 000/mm ³	Hémorragies
0	>100 000	absence
1	100 000 à 75 000	purpura
2	75 000 à 50 000	modérées
3	50 000 à 25 000	moyennes
4	< 25 000	importantes

Tableau XI (personnel) : Grades de l'OMS des hémorragies

Pour des valeurs inférieures à 6-10 G/l, on considère qu'il y a un risque vital. [78], [79]

3. Mécanisme d'apparition

La toxicité médullaire induite par les chimiothérapies touche les trois lignées cellulaires. (Figure 28)

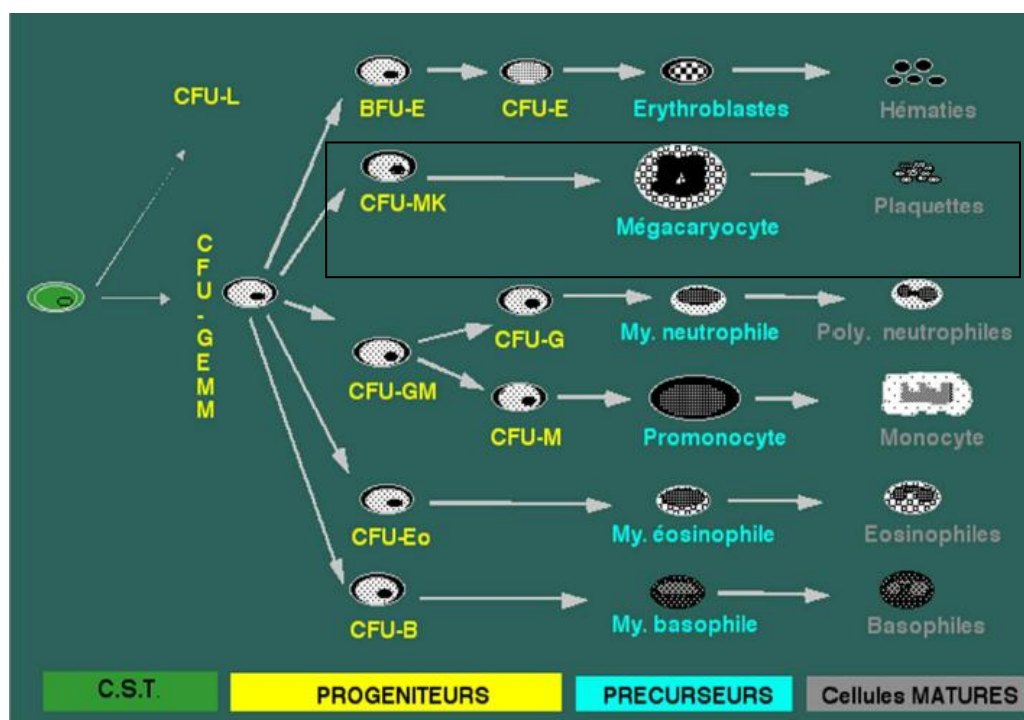


Figure 28 : Hématopoïèse [78]

CST : Cellule souche totipotente

La thrombopénie est habituellement définie par un nombre de plaquettes inférieur à 150 G/L.

Les thrombopénies liées aux chimiothérapies sont typiquement d'origine centrale, c'est-à-dire qu'à taux de plaquettes équivalent, le risque hémorragique est plus sévère qu'une thrombopénie périphérique.

Chez les patients atteints de tumeurs solides, la thrombopénie apparaît généralement 6 à 14 jours après un ou plusieurs cycles de chimiothérapie. On sait d'ailleurs que cette thrombopénie est dose cumulative.

La cinétique et le nadir de la thrombopénie dépendent des médicaments. La plus grande partie des chimiothérapies exerce leur activité antimitotique sur les progéniteurs des dernières phases du développement du mégacaryocyte. Mais certaines agissent plus précocement sur les premières cellules souches : le risque de thrombopénie est donc plus important et la récupération plus longue. C'est le cas du carboplatine et du busulfan.

Le risque hémorragique est d'autant plus élevé quand les autres lignées sont atteintes.

L'altération de la muqueuse buccale peut aussi conduire à des signes hémorragiques. En effet, l'ulcération peut, dans certains cas sévères, atteindre les vaisseaux sanguins et ainsi provoquer des hémorragies buccales. [80], [81]

4. **Facteurs favorisants**

Certains facteurs favorisent les hémorragies buccales :

- des antécédents hémorragiques ;
- des déficits congénitaux ou acquis en facteurs de coagulation ;
- les doses des chimiothérapies (dose forte et unique ou doses cumulées) ;
- le taux de plaquettes avant le traitement (< 150 G/L) ;
- l'âge, le statut général et l'état de la muqueuse buccale du patient ;
- les traitements anticoagulants.

5. **Diagnostic**

L'examen clinique permet d'évaluer l'étendue et la gravité du syndrome hémorragique. L'examen des muqueuses est souvent le premier réalisé car les accidents hémorragiques sont souvent précédés de symptômes cutanéomuqueux. Le fond d'œil peut également être effectué s'il y a présence de symptômes visuels. L'absence de céphalée est importante pour écarter tout risque d'hémorragie intracrânienne.

Une numération de formule sanguine (NFS) est toujours réalisée pour évaluer le stade de la thrombopénie.

6. Traitements

Dans le cas des thrombopénies médicamenteuses, le médicament suspect est, en général, interrompu.

Dans le cadre des chimiothérapies, il s'agit de décaler le cycle suivant afin de laisser le temps à la moelle de se régénérer ou de diminuer les doses envisagées.

La meilleure décision sera prise afin de ne pas diminuer les chances de réponses.

Le patient effectue une surveillance régulière de sa NFS et doit connaître les signes de gravité qui doivent le faire consulter un médecin (épistaxis, gingivorragies...).

Plusieurs produits existent et sont utilisés en fonction du grade de l'hémorragie.

- L'alginate de calcium

L'alginate de calcium est un biopolymère obtenu à partir d'algues marines.

Au contact du sang, il échange ses ions calcium (Ca^{2+}) avec les ions sodium (Na^+) des liquides biologiques. Les ions calcium sont responsables de l'activation de la coagulation et activent les cellules responsables de la cicatrisation.

Le Coalgan® est une mèche hémostatique d'alginate de calcium.

Il est indiqué dans les « épistaxis et autres saignements cutanés et muqueux chez les patients présentant des troubles de l'hémostase congénitaux ou acquis ».

Une boîte de Coalgan® comporte cinq sachets de fibres non tissées d'alginate de calcium stériles. Les mèches sont à disposer sur la zone hémorragique.

Le docteur Bolo a réalisé, en 1983, une étude comparant l'importance du saignement en utilisant le Coalgan® et le coton. Il a montré que l'arrêt du saignement avait lieu en 3 minutes avec le Coalgan et en plus de 4 minutes avec du simple coton. L'efficacité du pouvoir hémostatique du Coalgan® n'est que qualitative. Aucune étude statistique des résultats n'a été faite. [82], [83]

L'algostérile est un alginate de calcium pur (100 %). Il est également indiqué dans les plaies hémorragiques.

Sous forme de compresses ou de mèches, il est à appliquer sec ou humidifié avec une solution de NaCl 0,9 %.

- Acide tranéxamique : Exacyl®, Spotof®

Pour ses propriétés antifibrinolytiques, l'acide tranéxamique est préconisé dans le traitement de certains saignements.

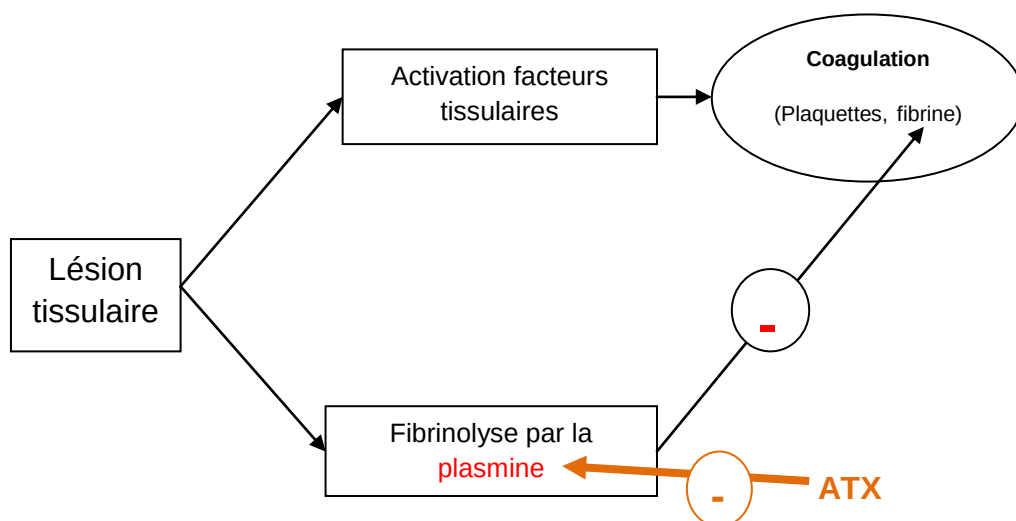


Figure 29 (personnelle) : Mode d'action de l'acide tranéxamique (ATX)

Lors d'une lésion tissulaire, l'activation des facteurs tissulaires déclenche la cascade de coagulation, aboutissant à un caillot sanguin constitué d'un enchevêtrement de plaquettes et de fibrine. Pour limiter cette coagulation, un processus de fibrinolyse se déclenche par l'intermédiaire de la plasmine, enzyme protéolytique, qui a pour objectif de dégrader la trame de fibrine.

L'acide tranéxamique est un analogue de la lysine qui va se fixer sur les récepteurs à la lysine de la plasmine et ainsi inhiber la dégradation de la fibrine. Par son action, le saignement diminue. (Figure 29)

Dans le cadre des hémorragies buccales, c'est la spécialité Exacyl® en solution buvable qui est utilisée. Des compresses imbibées de la solution doivent être utilisées en compression locale pendant 15 à 20 minutes. Si l'hémorragie persiste passé ce délai, un médecin devra être consulté. [84], [62], [85]

- Concentré plaquettaire

La transfusion de concentré plaquettaire est le moyen le plus efficace, pour réduire les risques de thrombopénies profondes.

Elle est réalisée lorsque des taux de plaquettes sont très bas (< 10 G/l) : à ce stade, les hémorragies sont beaucoup plus avancées et graves que les hémorragies buccales.

Dans certains cas, la transfusion plaquettaire peut être prophylactique (chimiothérapie thrombopénisante, facteurs de risque de thrombopénie...).

Dans d'autres situations, elle est curative : c'est le cas lors de tout signe d'hémorragie extériorisée comme, par exemple, des bulles hémorragiques buccales. [86]

- Essais cliniques

Dans les années quatre-vingts, un chercheur français, Mirko Beljanski, avait mis au point un essai clinique portant sur la capacité des fragments d'ARN d'*Escherichia coli* à stimuler la production de plaquettes.

Trente années plus tard, une équipe scientifique du *Cancer Treatment Centers of America* (CTCA) a publié ses résultats de l'essai mis au point par Beljanski.

L'étude a porté sur 35 patients, atteints de différentes tumeurs, ayant des taux de plaquettes inférieurs à 80 G/l.

Des doses de 20 à 60 mg de fragments d'ARN leur ont été administrées un jour sur deux dès le début de la chimiothérapie et durant tout le traitement.

Les résultats sont encourageants : les fragments ont été bien tolérés, mais, surtout, aucun cas de thrombocytopénie n'a été révélé.

Cette étude témoigne de la capacité des fragments d'ARN à stimuler naturellement la production de plaquettes. [87]

7. Conseils et règles hygiéno-diététiques

Le pharmacien pourra conseiller aux patients certaines astuces pour éviter ou minimiser certaines atteintes hémorragiques des muqueuses buccales :

- utiliser une brosse à dents douce, voire chirurgicale ;
- mouiller la brosse à dents avant utilisation, et bien la nettoyer après chaque usage ;
- avoir du Coalgan® sur soi ;
- faire un point de compression sur la zone hémorragique ou faire mordre une compresse ;
- réaliser des bains de bouche à base de bicarbonate 1,4 % toutes les quatre heures ;
- appliquer un sachet de thé humide froid sur la zone hémorragique : les tanins ont un pouvoir hémostatique ;
- ne pas fumer ;
- éviter la consommation d'alcool ;
- favoriser l'alimentation mixée froide ou tiède.

D'autres conseils sont à donner dans le cadre des thrombopénies en général :

- n'utiliser que des rasoirs électriques (pas de lames de rasoirs) ;
- boire beaucoup d'eau ;
- prévenir la constipation ;
- éviter les lavements, suppositoires ou prise de température anale ;
- utiliser des lubrifiants lors des rapports sexuels ;
- ne prendre que du paracétamol en cas de douleurs (pas d'aspirine ou anti-inflammatoires) ;
- se moucher doucement ;
- toujours prévenir le médecin et le pharmacien en cas de thrombopénie connue ;
- éviter les interventions chirurgicales ou dentaires si elles ne sont pas urgentes.

Le médecin devra être contacté en urgence dans les cas suivants :

- selles rouges ou noires ;
- urines rouges ou roses ;
- saignements ininterrompus du nez, de la bouche... ;
- problèmes de visions ;
- nouvelles taches sur la peau (pétéchies). [79], [88]

IV. Les infections

1. Définition

L'infection est l'une des principales complications graves de la chimiothérapie. Les infections buccales ne peuvent pas toujours être décelées par un examen visuel. Des examens plus approfondis (radiographie, biopsies) sont préconisés en cas de fièvre, car des septicémies générales peuvent être la conséquence de foyers buccaux. [64]

Tout patient recevant une chimiothérapie neutropénisante doit être averti, verbalement ou par écrit, du risque infectieux.

Après un traitement par chimiothérapie, il faut considérer toute fièvre (température supérieure à 38°C à une heure d'intervalle ou température de 38,5°C à une prise) comme d'origine infectieuse. Attention, les traitements antipyrétiques et/ou une corticothérapie peuvent masquer ce signe d'infection.

La surveillance d'une neutropénie non fébrile est réalisée à domicile, alors que l'apparition de syndrome fébrile impose une hospitalisation.

Les agents infectieux impliqués sont variables.

Dans 90 % des cas, ces infections sont d'origines bactériennes. Elles ne sont pas toujours documentées mais, quand elles le sont, on retrouve 21 % de cocci à Gram+ (*Staphylococcus aureus*, Staphylocoques à coagulase négative et *Streptocoques*) et 11 % de bacilles Gram- tels qu'*Escherichia coli* et *Pseudomonas*.

Dans les autres cas, les infections peuvent être fongiques (*Candida albicans*) ou virales.

Les candidoses buccales se manifestent par des plaques blanchâtres et des érythèmes. (Figure 30)

Elles altèrent la qualité de vie du patient car elles sont souvent responsables de douleurs, de dysphagie, d'anorexie et d'altération du goût. [89], [91]



Figure 30 : Candidose buccale [90]

Les infections buccales par *Herpes Virus Simplex* ou *HSV 1* se caractérisent par une éruption vésiculeuse de boutons regroupés. (Figure 31)
Chez un sujet sain, ce virus est bénin, mais chez le sujet immunodéprimé, cette maladie peut se généraliser et se compliquer d'atteintes viscérales.



Figure 31 : HSV 1 [94]

L'infection par HSV se déroule en plusieurs étapes. (Figure 32)

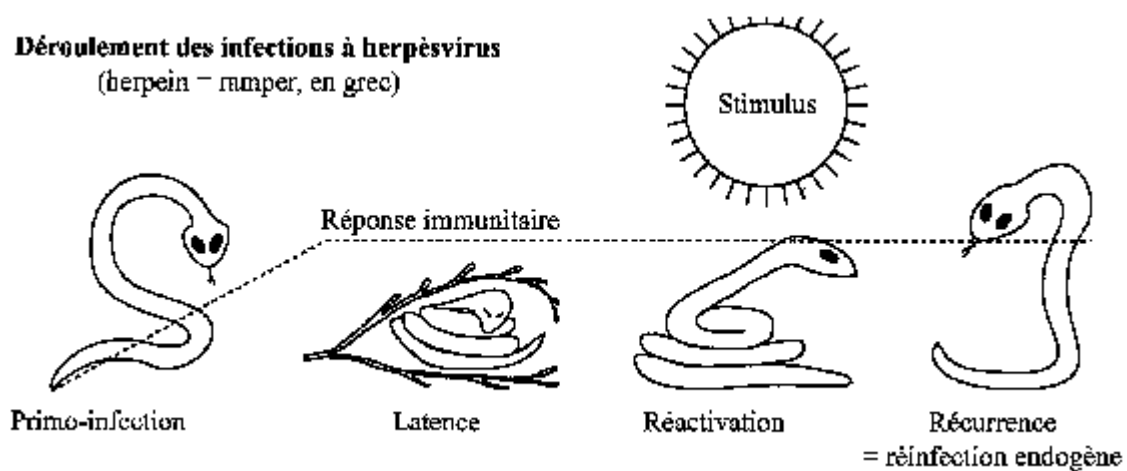


Figure 32 : Les étapes de l'infection par HSV 1 [92]

La réactivation du virus se déclenche suite à plusieurs types de stimuli (stress, menstruations, soleil...) mais aussi suite à des périodes d'immunodépression. [93], [95]

2. Classification

Les neutropénies sont classées selon l'échelle de l'OMS. (Tableau XII)

Grade	Taux PNN (G/l)	Effets
0	≥ 2	Normal
1	1,5 à 1,9	Risque infectieux minime
2	1,0 à 1,4	
3	0,5 à 0,9	Risque infectieux modéré
4	$< 0,5$	Risque infectieux majeur

Tableau XII (personnel) : Classification des neutropénies selon l'OMS

Pour exemple, le risque infectieux est multiplié par 2,5 lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,5 G/l, et par 10 lorsqu'il est inférieur à 0,1 G/l. [93]

3. Mécanisme d'apparition

Les pathologies tumorales et leurs traitements induisent la plupart du temps une immunodépression importante.

L'infection est directement liée à une leucopénie.

Les leucocytes, aussi appelés globules blancs, se divisent en trois lignes :

- les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles) ;
- les lymphocytes ;
- les monocytes.

Le risque infectieux est principalement lié à une neutropénie, c'est-à-dire à une chute des polynucléaires neutrophiles (PNN).

Les neutrophiles, qui ont une durée de vie relativement courte, sont sensibles aux chimiothérapies. (Tableau XII)

cellule	durée de vie	temps de maturation	sensibilité à la Chimio	cinétique
PNN	≤ 5 jours	7-10 jours	+++	rapide (jours)
Macrophage	semaines	5-10 jours	+/-	lente (semaines)
lymphocytes	semaines à années	semaines	+/- allogreffes autogreffes avec TBI certaines chimio (Fludarabine, 2CdA)	très lente (mois)

Tableau XIII : Durée de vie des différentes cellules impliquées dans les défenses anti-infectieuses [96]

Le taux de leucocytes atteint le plus faible est appelé « nadir ». Il est différent selon les chimiothérapies utilisées. En fonction du nadir de la molécule utilisée, le temps de récupération sera plus ou moins long. (Tableau XIV)

DCI	Nadir Jours	Récupération Jours	DCI	Nadir Jours	Récupération Jours
Altrétamine	21	28	Idarubicine	10	21-28
Amsacrine	7-10	21-28	Ifosfamide	7-14	21
L-Asparaginase	7-10	14	Irinotécan	8-12	15-22
Bléomycine	10	14	Lomustine	21-28/40-50	49/60
Busulfan	11-17	42-56	Melphalan	14-21	28-42
Carboplatine	14-21	28-42	Mercaptopurine	7-10	14-21
Carmustine	21-30	35-49	Méthotrexate	7-10	14-21
Chlorambucil	21	42-56	Mitomycine C	28	40-56
Chlorméthine	10-14	21-28/35	Mitoxantrone	10-14	21
Cisplatine	14	21	Paclitaxel	11	18-21
Cyclophosphamide	7-14	21-28/18-25	Pentostatine	15	21-28
Cytarabine	15-21	28-35	Pirarubicine	10-15	21-30
Dacarbazine	21	28-35	Procarbazine	10-14/25-30	21-38/36-50
Dactinomycine	14	21/25	Raltitrexed	7-14	21
Daunorubicine	10-14	21-28	Streptozocine	7-15	21
Docétaxel	5-8	21	Témozolomide	21-28	28-52
Doxorubicine	7-14	21/27	Thioguanine	10	21
Epirubicine	7-14	21	Thiotépa	10-14	21
Etoposide	7-14	21-28	Topotécan	9-16	21
Fludarabine	13	21-28	Vinblastine	5-10	14-21
Fluoro Uracile	10	21-28	Vincristine	5-10	7-14
Fotémustine	30	40	Vindésine	5-10	7-14
Hydroxyurée	7	14	Vinorelbine	7-10	14-21

Tableau XIV : Nadir et délai de récupération en jours d'un taux normal de leucocytes (Avec doses conventionnelles) [79]

4. **Facteurs favorisants**

Les facteurs favorisant les infections au cours des chimiothérapies sont :

- l'émergence des cathéters veineux centraux ou PAC ;
- la corticothérapie, les immunosuppresseurs associés ;
- le port de prothèse dentaire ;
- l'atteinte associée des muqueuses ;
- l'âge du patient : les personnes âgées sont une population à risque (immunodépression physiologique) ;
- les antibiotiques : sélection de certains germes (candidoses). [96]

5. Traitements

c) *Traitements des infections bactériennes*

○ Antiseptiques

La chlorhexidine est un biguanide chloré. Elle a un large spectre et une faible toxicité. Elle a une action directe et rémanente sur les germes de la flore bactérienne buccale et une légère activité fongistatique.

Dans les bains de bouche, la chlorhexidine est dosée au minimum à 0,12 %.

On la retrouve dans plusieurs spécialités comme Eludril®, Paroex® et Prexidine®.

La Prexidine® et l'Eludril® contiennent de l'alcool et sont donc à déconseiller en cas de mucites.

Les experts estiment l'apport thérapeutique faible mais intéressant lorsque le brossage des dents n'est pas possible ou insuffisant.

En fonction des spécialités, la chlorhexidine s'utilise pure ou diluée. Les bains de bouches doivent être réalisés après les repas et après le brossage dentaire pendant au moins une minute chacun. La bouche ne doit pas être rincée après. [97], [98]

La povidone iodée ou bétadine® 10 % sous forme de bain de bouche est dotée d'un large spectre d'activité puisque l'iode a des pouvoirs antiseptiques, bactéricides et fongicides sur les levures et champignons filamenteux. Il est utilisé en traitement local des infections de la cavité buccale. Il s'utilise dilué (1 à 2 cuillères à café dans un verre d'eau tiède) quatre fois par jour.

Dans les conditions normales d'utilisation, aucun passage systémique de la povidone iodée n'a lieu. Les effets indésirables sont minimes.

○ Antibiotiques

Dans certaines situations, les médecins ont recours aux antibiotiques. Leurs prescriptions sont dépendantes des germes présents, de la gravité de l'infection, du patient...

Les patients traités par chimiothérapie sont des patients à risque infectieux local ou général (groupe A). (Figure 33)

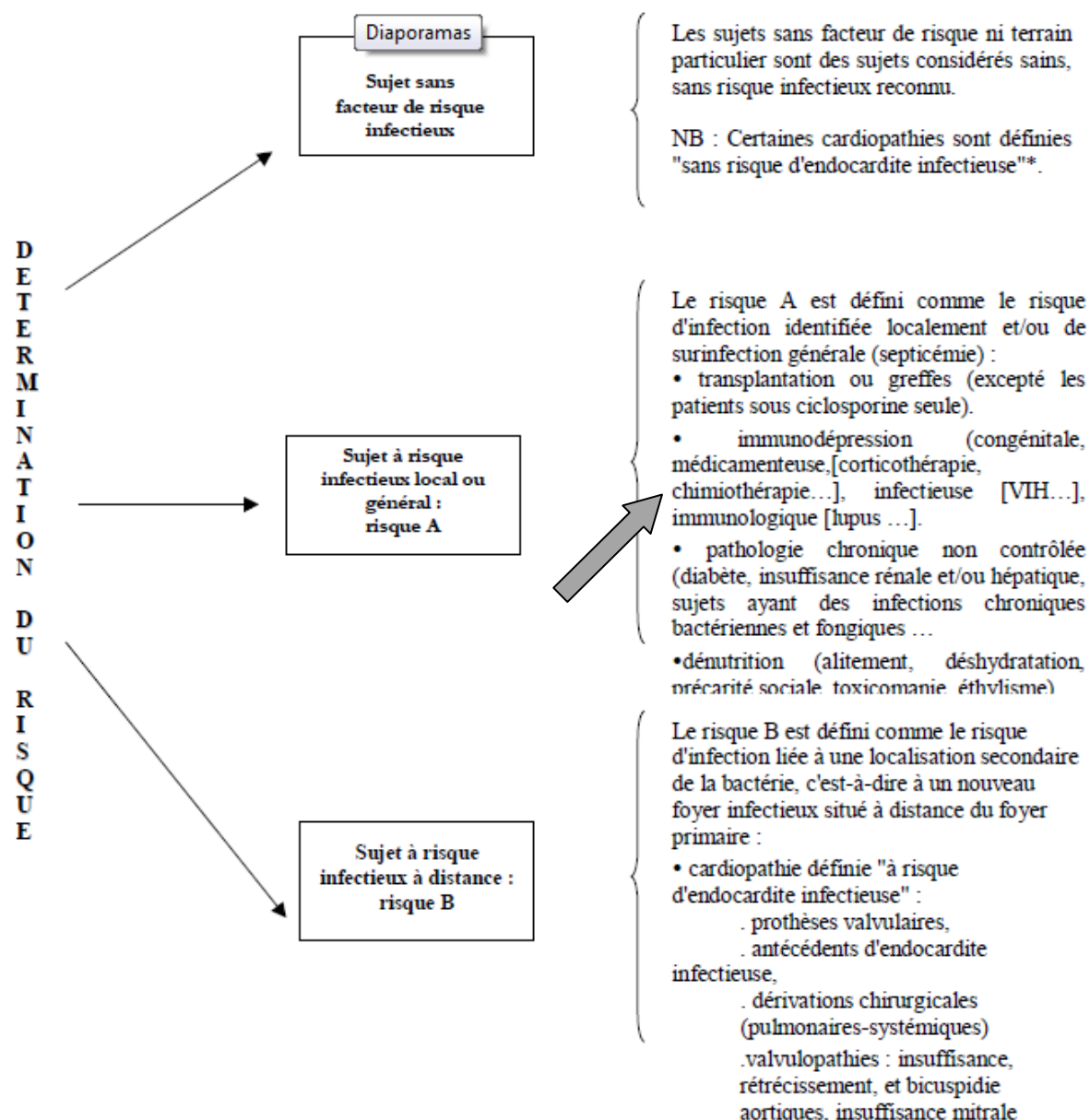


Figure 33 : Détermination des patients à risque infectieux [99]

En fonction du type d'infection, l'antibiothérapie curative sera ou non indiquée.
(Tableau XV)

INDICATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LES INFECTIONS DENTAIRES ET PARODONTALES	Sujet sain	Sujet à risque A	Sujet à risque B
Accident d'éruption des dents temporaires			
Accident d'éruption des dents permanentes (péricoronarite)			
Cellulites (sauf chronique)			
Cellulite chronique			
Infections bactériennes des glandes salivaires : sous mandibularites, parotidites			
Péri-implantite			
Alvéolite sèche			
Ostéite infectée (sauf alvéolite sèche)			
Abcès parodontal			
Gingivites associées à des maladies systémiques ou à la prise de médicaments			
Gingivite chronique			
Gingivite ulcéro-nécrotique			
Parodontites agressives et/ou réfractaires			
Parodontite chronique			
Abcès périapical			
Granulome, kyste radiculo-dentaire			
Desmodontite apicale			
Nécrose pulpaire			
Régénération tissulaire parodontale			
Stomatite bactérienne			
Traumatisme alvéolo-dentaire compliqué			
Actes nécessitant une antibiothérapie : consensus existant			
Actes ne justifiant pas une antibiothérapie - consensus existant			
Non déterminé - sans preuve scientifique : études à prévoir			
Sans objet car l'acte initial est contre-indiqué chez ce type de sujet			
Sans objet : patients non considérés comme des sujets sains			

Tableau XV : Indication de l'antibiothérapie curative en pathologie bucco-dentaire [99]

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

Le tableau XVI (non exhaustif) montre les spectres d'activité antibiotique en fonction des germes de la flore bactérienne buccale habituellement retrouvés dans des situations infectieuses.

	Pénicillines G	Pénicillines A	Pénicilline A + acide clavulanique	Macrolides	Lincosamides	Streptogramines (pristinamycine)	Cyclines	Glycopeptides	5-Nitroimidazoles	Céphalosporine 1 ^{re} génération	Céphalosporine 2 ^e génération	Céphalosporine 3 ^e génération
Bacille à Gram+												
<i>Actinomyces</i>	S	S	S	S*	S	S	S*	S	R	NR	NR	NR
<i>Eubacterium</i>	S	S	S	S	S	S	S*	S	S/R	NR	NR	NR
<i>Propionibacterium</i>	S	S	S	S/R	S/R	S	S*	S	R	S	S	S
Bacille à Gram-												
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	R	S	S	S/R	S*	S	S*	R	R	S/R	S	S
<i>Campylobacter rectus</i>	S	S	S	S	S	?	S*	R	R	NR	NR	NR
<i>Capnocytophaga</i> spp.	S/R	S/R	S	S/R	S	S	S	R	R	R	R	S
<i>Eikenella corrodens</i>	S*	S*	S	R	R	?	S/R	R	R	R	R	S
<i>Fusobacterium</i> spp.	S*	S*	S	R	S*	S	S*	R	S	S/R	S	S
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	S	S	S	S	S	S	S*	R	S	S	S	S
<i>Prevotella intermedia</i>	S/R	S/R	S	S*	S*	S	S*	R	S*	NR	NR	S/R
<i>Selenomonas</i> spp.	S/R	S/R	S	S/R	S	?	S*	R	S	NR	NR	NR
<i>Tannerella forsythia</i>	S	S	S	S	S	S	S	R	S	NR	NR	S
Cocci à Gram+												
<i>Enterococcus</i> spp.	NR	S	S	S*	R	S*	S/R	S*	R	R	R	R
<i>Parvimonas micros</i>	S	S	S	S	S	S/R	S*	S	S	NR	NR	S
<i>Staphylococcus</i> spp.	R	R	S	S/R	S/R	S*	S/R	S*	R	S	S	S
<i>Streptococcus</i> spp.	S	S	S	S/R	S/R	S	S/R	S	R	S	S	S
Cocci à Gram-												
<i>Spirochètes</i>	S	S	S	S*	S	NR	S*	S	S	NR	NR	S
<i>Veillonella</i> spp.	S	S	S	S*	S	R	S*	R	S*	S/R	S/R	S/R

Légende : S = sensible ; R = résistant ; S/R = plus de 10 % de souches résistantes ; * résistance décrite ; ** en fonction des espèces ; ? = absence de données ; NR = non recommandé car données insuffisantes.

Le spectre présenté ici est un spectre usuel. La sensibilité des souches bactériennes est souvent plus importante en odontologie. Il existe peu de données dans la littérature sur la sensibilité en stomatologie.

Tableau XVI : Spectre usuel des antibiotiques sur les bactéries rencontrées en infectiologie odontologique et stomatologique en 2005 [100]

Une fois l'antibiothérapie prescrite, le pharmacien devra accompagner sa délivrance de conseils sur l'observance (posologies, rythme d'administration, durée de traitement).

d) Traitements des infections fongiques

Les infections fongiques buccales sont fréquentes. Elles apparaissent, en général, secondairement à la fièvre ou à la neutropénie.

Les infections à *Candida albicans* (levures) sont les plus fréquemment rencontrées dans la cavité buccale. *Candida albicans* est présent dans la cavité buccale de 40 à 60 % des individus sans être nocive. Elle peut devenir pathogène chez les patients immunodéprimés ou présentant une muqueuse agressée.

La dépression immunitaire et les antibiotiques sont les principaux facteurs de développement de cette mycose.

Les mucites, la xérostomie et une mauvaise hygiène buccale favorisent leurs développements.

Les soins locaux sont souvent efficaces et sont donc utilisés en première intention.

Mais attention au risque de mauvaise observance, présent du fait de leurs mauvais goûts et de la nécessité de nombreuses prises quotidiennes. [101]

- Les polyènes

Utilisés depuis les années 1960, les polyènes sont représentés par l'amphotéricine B et ses dérivés.

Les polyènes agissent sur la membrane fongique en augmentant la perméabilité de celle-ci par formation de complexes avec l'ergostérol. La formation de pores permet le relâchement de cations monovalents qui entraînent la mort cellulaire. (Figure 34) [102]

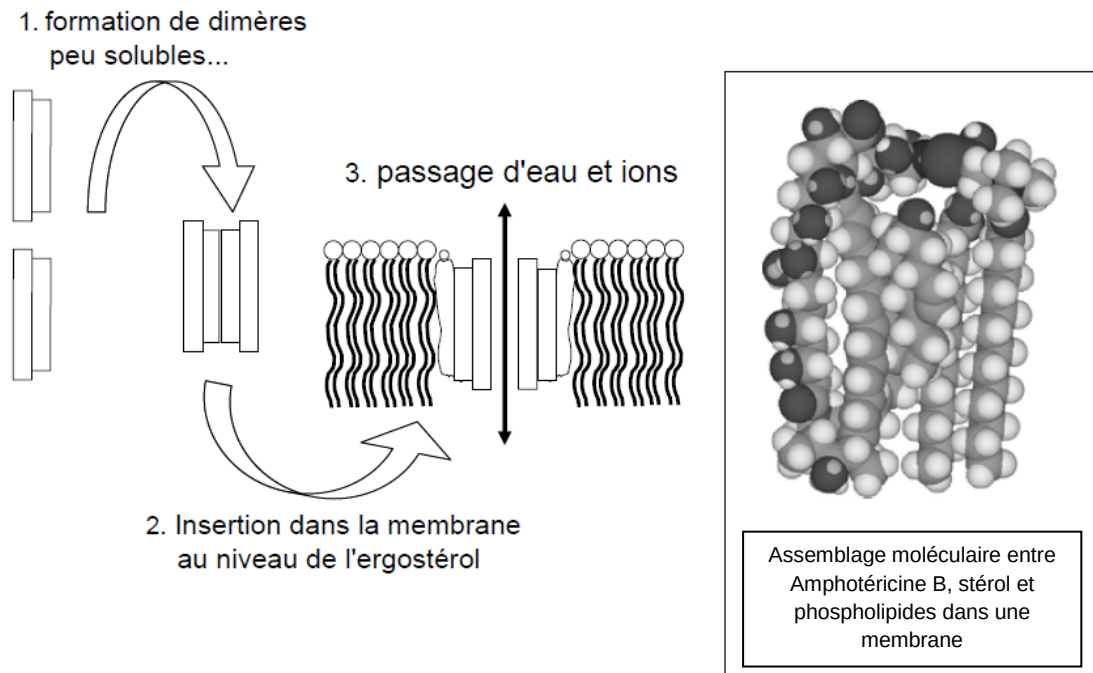


Figure 34 : Mécanisme d'action des polyènes [102]

L'amphotéricine B (Fungizone®) est un polyène isolé de *Streptomyces nodosus* au début des années 1950. Son spectre d'activité est très large sur les champignons filamenteux et sur les levures, en particulier du genre *Candida*.

Il n'est pratiquement pas absorbé par la muqueuse digestive, son action est locale.

Il se présente sous la forme d'une suspension buvable de couleur jaune-orangée (flacon de 40 ml).

L'amphotéricine est indiquée dans le traitement des candidoses digestives et en prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque (malade soumis à une chimiothérapie antinéoplasique). La spécialité sera prescrite sous forme de suspension buvable (flacon de 40 ml).

La posologie usuelle est de 3 à 4 cuillères à café par jour, réparties en 2 ou 3 prises, en dehors des repas. Il est recommandé de garder le produit un maximum de temps dans la cavité buccale puis de l'avaler, permettant de traiter d'éventuelles mycoses œsophagiennes. La durée du traitement est de 15 à 21 jours.

Le risque d'allergie est exceptionnel. [103]

La nystatine (Mycostatine®) est un anticandidosique local, extrait de la culture de *Streptomyces noursei*. Comme l'amphotéricine, la nystatine n'est pas absorbée par la muqueuse digestive. La suspension de nystatine est à utiliser en badigeonnage local 4 à 6 fois par jour. Après ouverture, le flacon ne doit pas être conservé plus de 7 jours.

Il se présente sous la forme d'une suspension buvable (flacons de 24 ml contenant 100000UI/ml). [104]

L'amphotéricine B et la nystatine sont communément incorporés dans des préparations magistrales.

De nombreuses compositions de bains de bouche sont demandées par les médecins.

En voici deux exemples:

- Bicarbonate de sodium 1,4 % 375ml
- + 1 flacon de Mycostatine
- + Arome (fleur d'oranger)

- Bicarbonate de sodium 1,4 % 500ml
- +methilprednisolone 40 à 120mg
- +lidocaïne 2 %
- +Antifongique

Le problème de ces types de mélanges réside dans leur instabilité.

Les préparations à base de ces deux antifongiques ont une durée de validité courte : entre 3 et 4 jours à température ambiante. La durée de conservation augmente à 15 jours quand ces préparations sont conservées à 4°C.

En effet, à température ambiante, la concentration de nystatine diminue de 10 % après 4 jours, alors qu'elle ne diminue que de 10 % après 10 jours lorsqu'elle est conservée à 4°C.

En conclusion, on peut préconiser de garder ces préparations magistrales à 4°C et ne préparer que de petites quantités pour limiter le temps de conservation. [105]

L'incorporation de chlorhexidine à la nystatine est déconseillée puisqu'il a été prouvé que la chlorhexidine, se liant à la nystatine, entraîne l'inefficacité de l'anticandidosique. Il est conseillé d'utiliser la chlorhexidine au moins 30 minutes avant ou après l'antifongique. [106]

- Les dérivés azolés

Le mécanisme d'action des azolés est commun à tous les antifongiques de cette classe. Ils inhibent la synthèse de l'ergostérol, composant de la membrane fongique, par inhibition d'une enzyme du cytochrome P450 des cellules fongiques : la 14- α -déméthylase. (Figure 35)

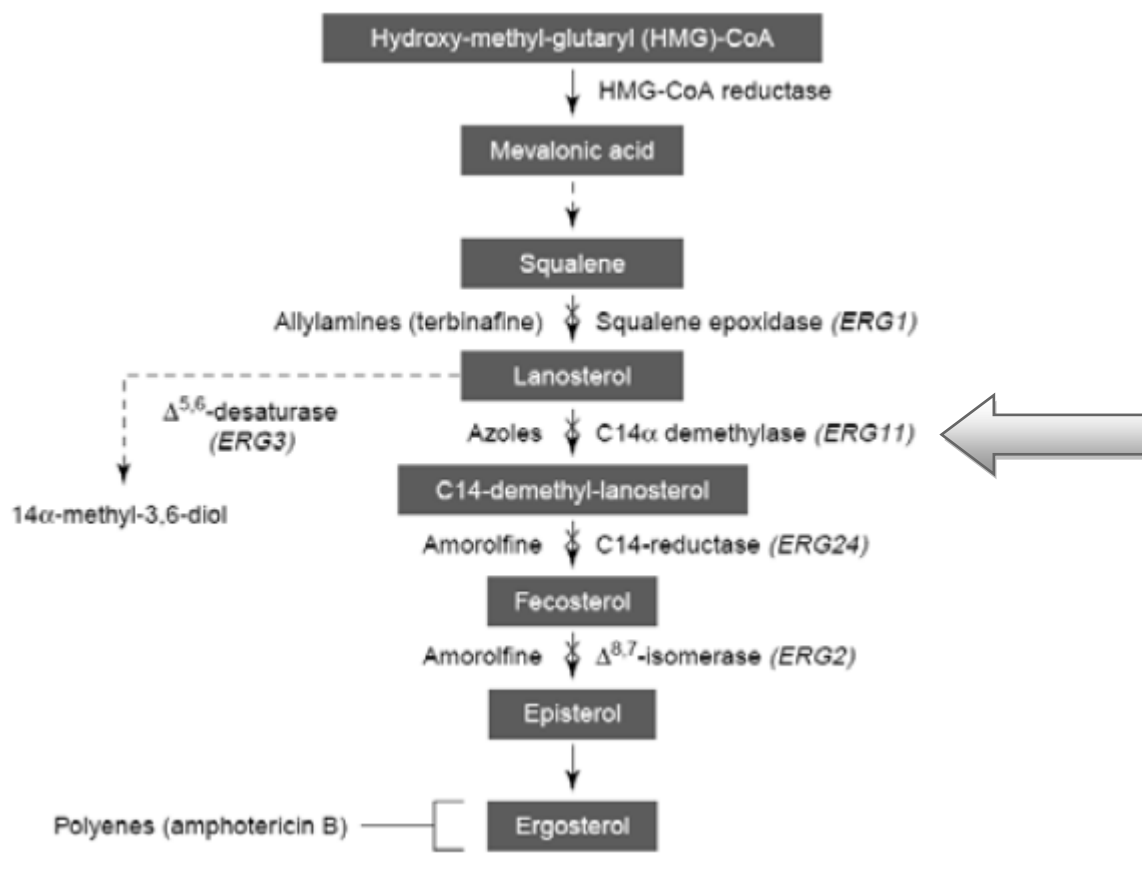


Figure 35 : Mécanisme d'action des dérivés azolés [102]

Le Miconazole (Daktarin®) est un antifongique à large spectre. En effet, il est à la fois actif sur *Candida albicans* et sur les bactéries à gram positif.

Il est commercialisé sous forme de gel buccal à 2 %.

La posologie usuelle est de deux cuillères mesures quatre fois par jour pendant 7 à 15 jours. Le produit doit être administré en-dehors des repas et gardé au minimum 2 à 3 minutes en bouche avant d'être avalé.

Ce médicament doit être prescrit avec précaution, du fait du risque important d'interactions médicamenteuses puisqu'il s'agit d'un inhibiteur enzymatique. En effet, il est susceptible de diminuer le métabolisme de médicaments qui lui sont associés. On observe un risque d'interaction avec les sulfamides hypoglycémiants (risque d'hypoglycémie), les anticoagulants oraux (risque hémorragique), le cisapride et le pimozide (risque de torsade de pointe).

Les effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux, des réactions allergiques ou des atteintes hépatiques. [107]

Le miconazole, sous la spécialité Loramyc®, est une spécialité récente mise sur le marché en 2006. Elle fait preuve d'une galénique innovante puisqu'il s'agit d'un comprimé muco-adhésif qui ne doit être appliqué qu'une seule fois par jour sur la gencive.

La pharmacocinétique de cette forme galénique est intéressante : une concentration salivaire de 15 µg/ml est atteinte au bout de sept heures alors que la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) est de 1 µg/ml. Cette CMI est atteinte une heure après l'application du comprimé et reste supérieure pendant 13 heures en moyenne. Il est indiqué dans le traitement de la candidose oropharyngée chez les patients immunodéprimés, notamment chez les patients atteints de cancers de la tête et du cou ayant reçu un traitement par radiothérapie.

Cette spécialité est réservée à l'adulte.

Le comprimé muco-adhésif est à appliquer une fois par jour, le matin après le brossage des dents. La face bombée du comprimé doit être plaquée sur la gencive supérieure au-dessus de l'incisive pendant trente secondes. Le comprimé doit être remplacé s'il tombe ou s'il est avalé dans les six premières heures. La durée du traitement varie entre 7 et 14 jours en fonction de la réponse clinique.

Loramyc® est contre-indiqué en cas d'allergie au lait ou produits dérivés, en cas d'insuffisance hépatique.

Les principaux effets indésirables sont les troubles gastro-intestinaux, les dysgueusies, les prurits et les sensations de brûlures au site d'application.

Il sera déconseillé de mâcher des chewing-gums et il sera recommandé de faire attention en cas de brossage de dents en cours de journée.

Les études n'ont pas montré d'amélioration du service médical rendu par rapport à Daktarin®, mais la forme galénique apporte un vrai avantage pour le patient. [108]

Le fluconazole (Triflucan®), très actif sur *Candida albicans*, est utilisé par voie systémique lorsque la voie locale n'est pas suffisante ou efficace.

Le fluconazole est un agent antifongique bistriazolé.

Les gélules de 50 mg et les suspensions buvables sont indiquées dans les candidoses buccales atrophiques et les candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés.

Dans une indication préventive, la dose recommandée est de 400 mg par jour en une prise quotidienne dès l'initiation de la chimiothérapie et doit continuer jusqu'à sept jours après la remontée du taux de polynucléaires neutrophiles au-dessus de 1000/mm³. En traitement curatif, la dose est de 50 mg pendant 7 à 14 jours.

Une surveillance cardiaque et hépatique est recommandée.

Le fluconazole exerce une activité importante les enzymes du cytochrome P450, le risque d'interactions médicamenteuses est donc majoré.

Ses principaux effets indésirables sont les troubles gastro-intestinaux, les réactions cutanées, les troubles hépatobiliaires et cardiaques. [109], [110]

- Micafungine Mycamine®

Mycamine® est un antifongique à usage systémique appartenant à la classe des échinocandines.

Elle inhibe de façon non compétitive la synthèse du bêta-(1,3)-D-glycane, constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique.

Cette spécialité est notamment indiquée dans la prévention des infections à candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue pendant au moins dix jours.

Mycamine® est administré par perfusion d'une heure à une dose qui dépend du poids du patient. Le traitement est administré pendant au moins deux semaines et maintenu pendant une semaine après la résolution de la neutropénie.

Parmi les effets indésirables, on retient des céphalées, des phlébites, des troubles digestifs, des éruptions cutanées, une atteinte hépatique et hématologique.

La décision d'utiliser Mycamine® doit tenir compte du risque potentiel de développer une tumeur hépatique. Il ne doit être utilisé qu'en dernière intention si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée. [111]

e) *Traitements des infections virales*

Les infections virales de la cavité buccale les plus fréquentes sont celles dues à l'Herpes Virus Simplex 1 (HSV 1).

- Aciclovir Zovirax®

L'aciclovir est le traitement préventif de référence des infections à virus Herpes simplex chez l'immunodéprimé.

Après avoir été phosphorylé trois fois par des kinases virales et cellulaires, l'aciclovir devient actif.

L'aciclovir triphosphate inhibe de façon sélective l'ADN polymérase virale et ainsi bloque la synthèse d'ADN virale. (Figure 36) [94]

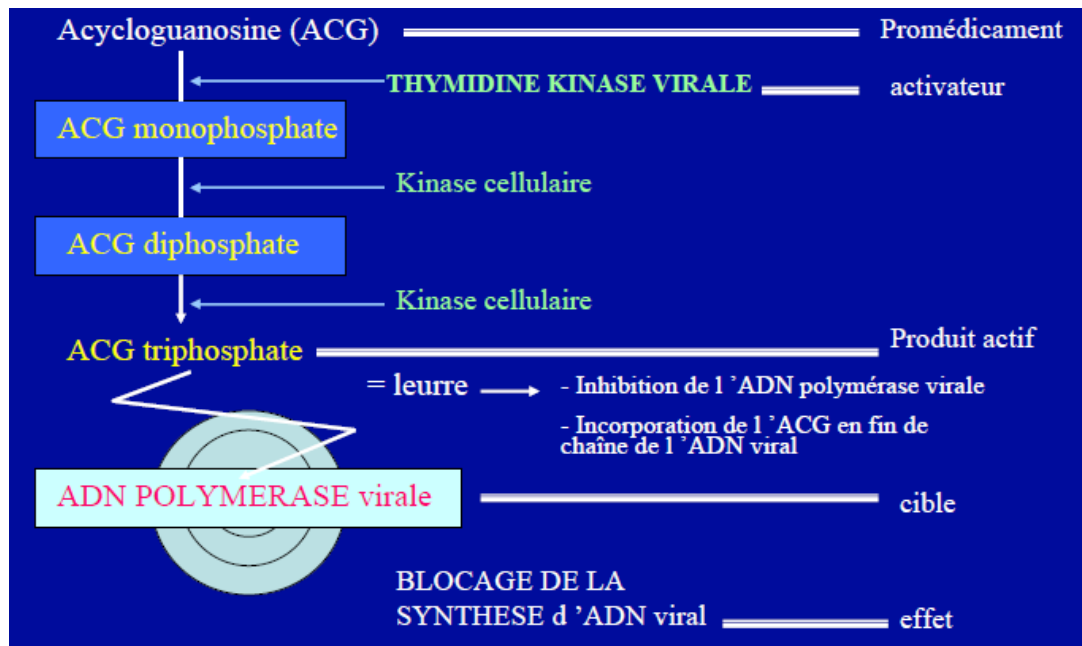


Figure 36 : Mécanisme d'action de l'aciclovir [94]

Il est prescrit à la posologie de 4 comprimés ou doses de 200 mg d'aciclovir par jour, à prendre à intervalles réguliers pendant toute la phase d'immunodépression. Si l'infection est grave, le traitement sera débuté par voie intraveineuse.

Parmi ses effets indésirables, on retient des troubles digestifs, neuropsychiques (céphalées, hallucinations...), hépatiques et quelques réactions cutanées. [112]

- Valaciclovir (Zelitrex® 500mg)

Valaciclovir est le précurseur de l'aciclovir. Il est absorbé et métabolisé en aciclovir suite à un fort effet de passage hépatique. Son mécanisme d'action est, par conséquent, identique à celui de l'aciclovir.

Son indication a été élargie en 2007 à la prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites.

Dans cette indication, la posologie est de un comprimé de 500 mg deux fois par jour pendant toute la durée de la neutropénie.

Plusieurs études ont été réalisées dans la prévention des mucites herpétiques (étude d'eisen et étude de dignani).

Il a été montré que Zelitrex® n'apportait pas d'amélioration dans le service médical rendu (ASMR V) dans cette indication par rapport à l'aciclovir, mais que le schéma d'administration était plus simple que celui de l'aciclovir grâce à une meilleure biodisponibilité. [113]

6. Conseils et règles hygiéno-diététiques

Dans un but préventif, de nombreux conseils peuvent être prodigués au patient, pendant et après ses cures de chimiothérapies :

- éviter les contacts avec les personnes infectées (grippe, gastro-entérite...) ;
- limiter le nombre de visites ;
- éviter les lieux publics ;
- règles d'hygiène : lavage rigoureux des mains, éviter les contacts avec les animaux.

En ce qui concerne l'alimentation, des règles sont à respecter :

- cuire les aliments au dernier moment ;
- éviter de consommer des restes d'autres repas ;
- les aliments suivants sont à éviter :
 - produits laitiers non pasteurisés (lait cru, fromage à moisissure, fromage au lait cru, desserts lactés non industriels...)
 - viandes crues ou peu cuites, abats, charcuteries froides non sous vide
 - plats cuisinés (sauf surgelés et conserves)
 - poissons crus et fumés
 - fruits de mer et coquillages
 - fruits qui ne s'épluchent pas, légumes crus
 - pâtisseries du commerce...

En période de neutropénie, il est conseillé :

- de prendre sa température (éviter celle rectale) quatre fois par jour ;
- d'éviter les activités favorisant les blessures et chutes ;
- d'utiliser des rasoirs électriques plutôt que des lames ;
- de se protéger les mains pour faire la vaisselle, faire la cuisine... ;
- de porter des chaussures larges pour éviter les blessures aux pieds.

Il sera évidemment fortement déconseillé de se faire vacciner pendant cette période.

Les signes qui doivent alerter et faire consulter le médecin sont :

- toute fièvre associée ou non à des frissons et sueurs ;
- toux, expectoration importante, essoufflements ;
- sensation de malaise ;
- douleurs ou sensation de brûlures lors des mictions ;
- rougeurs, douleurs, enflure de toutes zones de la peau...

La neutropénie fébrile est une urgence médicale! [78]

V. Ostéoradionécrose

1. Définition

L'ostéoradionécrose est une dévitalisation irréversible et progressive du tissu osseux irradié. Dans la plupart des cas, elle se manifeste au niveau du maxillaire inférieur puisque sa vascularisation est limitée et sa densité osseuse élevée.

Au début de l'atteinte, le patient ressent des douleurs localisées. A ce stade, radiologiquement, apparaît une déminéralisation osseuse hétérogène, d'extension progressive.

A un stade plus évolué, en plus des douleurs croissantes, peuvent apparaître une surinfection, un œdème inflammatoire, et des brèches gingivales par lesquelles peuvent s'éliminer des fragments d'os nécrosés.

L'incidence de cette complication buccale est faible puisqu'elle est de 5 à 10 %. Elle apparaît dans 2/3 des cas entre six mois et cinq ans suivant le traitement par radiothérapie.

Elle est soit spontanée ($\leq 35\%$) ou déclenchée ($\geq 65\%$) soit par un traumatisme ou soit par une exposition osseuse du type extraction dentaire, prothèse ou biopsie. (Figure 37) [114], [115]



Figure 37 : Ostéoradionécrose après extraction dentaire [116]

2. Facteurs favorisants

Les principaux facteurs favorisants sont :

- l'association chirurgie osseuse tumorale et radiothérapie post-opératoire ;
- une dose supérieure à 60 Gy dans un volume mandibulaire étendu ;
- des caries dentaires préexistantes ;
- la curiethérapie effectuée sans protection plombée au voisinage de la mandibule ;
- des parodontopathies avancées ;
- une radiothérapie trop précoce après une extraction dentaire (défaut de cicatrisation) ;
- une hygiène dentaire négligée ;
- un mauvais état nutritionnel ;
- une consommation continue d'alcool et de tabac. [114]

3. Traitements

a) *Traitements préventifs*

- La reminéralisation

Il a été montré qu'une fluoroprophylaxie de cinq minutes par jour diminuerait le risque de complications après une irradiation classique. Le fluor permet, en effet, de renforcer l'émail vis-à-vis des attaques acides notamment dues à l'hyposialie.

Deux techniques sont disponibles. La plus utilisée consiste à appliquer un gel fluoré (Fluocaril bi-fluoré 2000®) dans une gouttière qui est ensuite appliquée sur des dents détartrées. (Figure 38)

La gouttière doit rester en place pendant au moins cinq minutes tous les jours. Il est conseillé de se rincer la bouche après l'application.

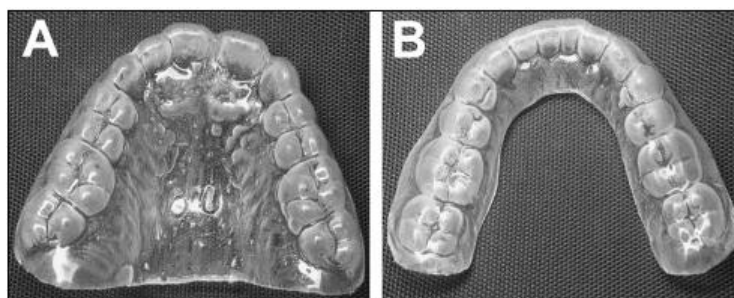


Figure 38 : Gouttières de fluoration [117]

Chez les enfants et chez les personnes nauséuses, un brossage avec pâte hautement fluorée est aussi possible (Fluodontyl 1350®). Les brossages sont à réaliser trois fois par jour pendant une durée de trois minutes.

Une mauvaise tolérance des produits fluorés est possible en cas d'excès ou de débordement du produit sur la gencive.

L'utilisation locale de dentifrices fluorés est compatible avec la prise de fluor par voie générale, mais la multiplication des sources de fluor peut être à l'origine de fluorose. L'apport recommandé d'ion fluor est de 0,02 mg/kg/jour (tous apports confondus) sans dépasser 1mg/jour. Il est toujours important de réaliser un bilan personnalisé des apports (eaux minérales, médicaments, pâtes, dentifrices...).

L'application des gouttières de fluorations sont souvent omises après 6 mois chez $\frac{3}{4}$ des patients soit par lassitude, soit par manque d'informations. Le fluoroprophyllaxie doit se poursuivre à vie. Le patient devra maintenir un bon suivi dentaire par une consultation tous les 3 à 6 mois pendant un an, puis tous les ans. [117], [118]

- Extractions préventives

Alors que les extractions dentaires post-irradiation sont souvent incriminées dans les ostéoradionécrose, les extractions préventives sont considérées comme préventives.

Les extractions dentaires doivent être réalisées au moins 21 jours avant le traitement par radiothérapie pour permettre une cicatrisation osseuse et muqueuse. [117]

b) *Traitements curatifs*

- Traitements médicamenteux

Un traitement par antibiotique et/ou anti-inflammatoire est envisagé dans certaines situations, avant un geste chirurgical par exemple.

- Traitements chirurgicaux

Ils sont de deux types :

- Les curetages ou sequestrectomies

Ce traitement consiste à retirer les tissus totalement nécrosés. Une suture est ensuite réalisée, sans tension, avec ou sans lambeau de recouvrement prélevé sur le patient.

- Mandibulectomie suivie d'un rétablissement de continuité

Il s'agit de la méthode utilisée lors de nécrose étendue. Elle est suivie d'une reconstruction mandibulaire. (Figure 39) [117]

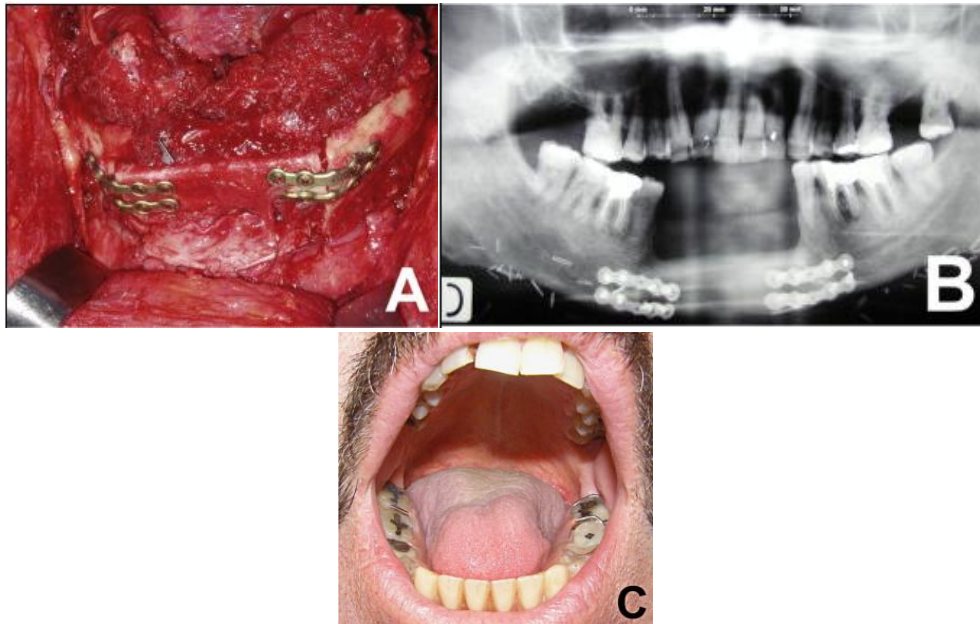


Figure 39 : Vue panoramique après pose de plaques en titane sur péroné pour reconstruction mandibulaire (A), Radiographie panoramique dentaire après reconstruction (B), Résultat clinique avec ajout d'une prothèse partielle (C) [117]

- L'oxygénation hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare favoriserait la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène par l'augmentation de la pression en oxygène dans les tissus peu perfusés. Elle permet de diminuer la perte de microvascularisation résultant de l'ischémie induite par la radiothérapie. En outre, l'oxygénothérapie jouerait un rôle de facteur de croissance.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'oxygénothérapie hyperbare dans la prévention de la radionécrose mandibulaire après extraction dentaire en territoire irradié et dans le traitement curatif de l'ostéoradionécrose de la mandibule.

Cette technique consiste à placer le sujet dans un caisson d'acier où les pressions sont supra-atmosphériques (1,5 à 3 ATA ; la pression atmosphérique est de 1 atmosphère absolue = ATA). Le sujet inhale de l'oxygène pur.

Une séance d'oxygénothérapie dure au moins 90 minutes et se déroule en trois étapes :

- la compression lente (15 minutes). La surpression commence dans le caisson à raison de 0,1 ATA par minutes ;
- l'inhalation d'oxygène pur avec un masque (45 minutes) ;
- la décompression lente (15 minutes).

Durant la séance, la surveillance du patient inclut l'évaluation cardiaque, pulmonaire et neurologique. [119]



Figure 40 : Intérieur d'un caisson hyperbare [119]

Conclusion

Malgré les importantes avancées en cancérologie ces dernières années, les traitements par chimiothérapie et radiothérapie sont loin d'être dépourvus d'effets indésirables. La fatigue, l'alopécie, mais aussi les complications buccales altèrent la qualité de vie des patients et sont, parfois, un frein au bon déroulement des protocoles thérapeutiques.

Les mucites font partie des effets indésirables buccaux les plus fréquents : elles touchent environ un tiers des patients traités par chimiothérapie.

Ces lésions de la muqueuse oro-pharyngée sont la conséquence d'une diminution de la capacité de régénération cellulaire de la muqueuse buccale.

A ce jour, il n'existe aucun protocole validé de prise en charge. La prévention, notamment par le maintien d'une hygiène buccale irréprochable et par des conseils simples, reste le meilleur moyen d'y remédier.

Les complications des mucites sont fréquentes : infections, hémorragies, douleurs et xérostomie.

Dans chacune de ces situations, le pharmacien saura donner des conseils d'hygiène buccale et des conseils nutritionnels appropriés, en complément des traitements médicamenteux, pour aider le patient à réduire et à mieux supporter ces effets indésirables.

Le pharmacien de ville a, par sa proximité et sa simplicité d'accès, une place stratégique dans le réseau de soin. Ce réseau permet une meilleure coordination des équipes médicales et soignantes autour du patient et contribue à de meilleures chances de guérison.

Nous nous devons, pharmaciens d'officine, d'accompagner les malades tout au long de leur maladie. Notre pluridisciplinarité nous permet de les écouter, de les conseiller, de les informer et de les rassurer quand cela est possible.

L'essor de la chimiothérapie orale et de l'hospitalisation à domicile nous ouvre de nouvelles perspectives, notamment de proximité avec le patient.

L'évolution constante de notre profession est une chance, nous devons nous donner les moyens de la saisir.

« Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours. » Louis Pasteur

Index des illustrations

Figure 1 : Evolution des différentes causes de mortalité [3]	17
Figure 2 : Tendence chronologique en France : Incidence et mortalité [4]	18
Figure 3 : Incidence des cancers en 2005 en France métropolitaine [5]	19
Figure 4 : Incidence et mortalité du cancer du poumon [4]	19
Figure 5 : Malades traités par chimiothérapie dans les établissements de santé de 2002 à 2009 [6].....	20
Figure 6 : Cavité orale [21]	27
Figure 7 : Mucites [26]	29
Figure 8 : Trois grades de mucites	30
Figure 9 : Questionnaire, Classification O.A.G [27]	31
Figure 10 : Effets indésirables de la chimiothérapie [30]	35
Figure 11 : Initialisation : formation de radicaux libres [19]	37
Figure 12 : Physiopathologie de la mucite [19]	38
Figure 13 : Ulcération [19]	38
Figure 14 : Cicatrisation [19].....	39
Figure 15 : Enfants ayant présenté des épisodes de stomatites améliorés par <i>Sulfuricum acidum</i> [38]	43
Figure 16 : Enfants ayant reçu <i>Sulfuricum acidum</i> en traitement préventif [38]	44
Figure 17 : Conseils d'utilisation de Caphosol® [44]	48
Figure 18 : Différentes échelles de la douleur [53]	55
Figure 19 : Echelle de la douleur de l'OMS [54]	56
Figure 20 : Posologie du fentanyl en dispositif transdermique (Matrifen®) [55].....	60
Figure 21 : Différents conditionnements et posologies du fentanyl en dispositif transmuqueux (Instanyl®) [56].....	60
Figure 22 : Mode d'administration du fentanyl en comprimé gingival oralescent (Effentora®) [57]	61
Figure 23 : Histologie d'une glande salivaire normale (A) et d'une glande irradiée (B) [65]	66
Figure 24 : Exemple de complication de xérostomie : Caries dites « post-radiques », en réalité résultant de la xérostomie [67]	67

Figure 25 (personnelle) : Résultats de l'étude menée par Seikaly et Jha en 2003 ...	68
Figure 26 : Amélioration significative de la sécheresse buccale et des signes associés du T.G.O. Evaluation par les patients [72]	69
Figure 27 : Bulles hémorragiques endobuccales [78]	72
Figure 28 : Hématopoïèse [78]	73
Figure 29 (personnelle) : Mode d'action de l'acide tranéxamique (ATX)	76
Figure 30 : Candidose buccale [90]	79
Figure 31 : HSV 1 [94]	80
Figure 32 : Les étapes de l'infection par HSV 1 [92]	80
Figure 33 : Détermination des patients à risque infectieux [99]	84
Figure 34 : Mécanisme d'action des polyènes [102]	87
Figure 35 : Mécanisme d'action des dérivés azolés [102]	89
Figure 36 : Mécanisme d'action de l'aciclovir [94]	92
Figure 37 : Ostéoradionécrose après extraction dentaire [116]	94
Figure 38 : Gouttières de fluoration [117]	95
Figure 39 : Vue panoramique après pose de plaques en titane sur péroné pour reconstruction mandibulaire (A), Radiographie panoramique dentaire après reconstruction (B), Résultat clinique avec ajout d'une prothèse partielle (C) [117]...	97
Figure 40 : Intérieur d'un caisson hyperbare [119]	98

Index des tableaux

Tableau I (personnel) : Les mesures « phares » du plan cancer II.....	22
Tableau II (personnel) : Les familles de chimiothérapie	23
Tableau III : Exemple de toxicité des médicaments selon le grade de l'OMS [24]....	34
Tableau IV (personnel) : Résultats de l'étude menée par Cengiz et al.....	41
Tableau V (personnel) : Résultats d'une étude de phase II : évaluation de l'efficacité de Képirance® dans la réduction de la sévérité des mucites.....	46
Tableau VI (personnel) : Résultats de l'étude menée par Ciais. G [41]	47
Tableau VII (personnel) : Résultats de l'étude menée par Pipas et al. [43]	49
Tableau VIII : Caractéristiques des douleurs par excès de nociception et neuropathiques [51]	53
Tableau IX : Fréquence et intensité de la douleur en fonction de la phase de traitement [48].....	54
Tableau X : Critères d'évaluation de la xérostomie [65]	64
Tableau XI (personnel) : Grades de l'OMS des hémorragies	73
Tableau XII (personnel) : Classification des neutropénies selon l'OMS	81
Tableau XIII : Durée de vie des différentes cellules impliquées dans les défenses anti-infectieuses [96].....	81
Tableau XIV : Nadir et délai de récupération en jours d'un taux normal de leucocytes	82
Tableau XV : Indication de l'antibiothérapie curative en pathologie bucco-dentaire [99]	85
Tableau XVI : Spectre usuel des antibiotiques sur les bactéries rencontrées en infectiologie odontologique et stomatologique en 2005 [100]	86

Références bibliographiques

1. Dictionnaire Larousse. Cancer. Disponible sur <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cancer/12634>. Consulté le 27/10/10.
2. Institut National du Cancer. La situation du cancer en France en 2009. Collection Rapports et synthèses. 2009.
3. Institut Gustave Roussy. Epidémiologie. Disponible sur http://www.igr.fr/service.php?p_m=download&p_file=cancer/pdf/prevention/epidemiologie.pdf. Consulté le 13/09/11.
4. Belot A., Velten M., Grosclaude P., Bossard N., et Al. Institut de veille sanitaire. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. 2008.
5. Troisième rapport d'avancement du Plan Cancer 2009-2013. Juin 2011. Disponible sur http://www.elysee.fr/president/root/bank_objects/3eme_rapport_Plan_cancer.pdf. Consulté le 13/09/11.
6. Institut National du Cancer. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. collection rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa. 2010.
7. Institut National du cancer. Situation du cancer en France en 2009. Collection rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa. 2009.
8. <http://www.plan-cancer.gouv.fr/historique/plan-cancer-2003-2007.html>. Consulté le 13/09/11.
9. Plan cancer 2009-2013 lancé le 2 Novembre 2009 à Marseille.
10. Troisième rapport d'avancement du Plan Cancer 2009-2013. 2011. Disponible sur http://www.elysee.fr/president/root/bank_objects/3eme_rapport_Plan_cancer.pdf. Consulté le 13/09/11.
11. Institut National du cancer, Agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France. Comprendre la chimiothérapie. 2008. Disponible sur www.e-cancer.fr. Consulté le 12/12/10.
12. CHU Pitié-salpêtrière. Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.22.2.3.html>. Consulté le 12/12/10.

13. Bleichner O. Thérapie ciblée : Une révolution médicale. 2008. Disponible sur http://www.ligue-cancer.net/cd95/article/1774_therapie-ciblee-une-revolution-medicale-. Consulté le 19/12/11.
14. Launay-Vacher V. Thérapies ciblées en oncologie. 2008. Disponible sur http://www.efp-online.org/docs/Therapies_Ciblees.pdf . Consulté le 19/12/11.
15. Société française de radiothérapie oncologique, Institut National du Cancer. Fiche : Traitements et soins : Les rayonnements en radiothérapie.
16. Société française de radiothérapie oncologique, Institut National du Cancer. Fiche : Traitements et soins : La curiethérapie.
17. Vuillez J.P. Radiothérapie métabolique : état et perspectives. Med nucléaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2005, 29, 4.
18. CHU Besançon, Service de Radiothérapie. Radiothérapie et Curithérapie. Disponible sur http://www.chu-besancon.fr/3c/rxdte-curie_fev07.pdf. Consulté le 21/12/11.
19. Bensadoun R.J. et Al. Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge, Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO. Bull. cancer, 2006, 93, 2, 201-11.
20. Mazon J., Baillet F. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Bases de radiothérapie. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.5.html>. Consulté le 03/12/10.
21. Atlas de poche d'anatomie. Cavité orale. 4^{ème} édition, tome 2 (viscères). Edition Flammarion, 145.
22. Auriol M., Le Charpentier Y. Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires. Encyclopédie médico-chirurgicale 22-007-M-10.
23. Devoize L., Dalle R. La salivation. Elsevier Masson 2010.
24. Oncora. Fiche pratique de la muqueuse buccale, version 1 du 10/10/06. Disponible sur <http://www.rrc-ra.fr/Ressources/referentiels/BPA-FPI-0610MUCITE.pdf>. Consulté le 14/06/11.
25. Oncomip pédiatrique. Prise en charge des mucites en hémato-oncologie pédiatrique. Disponible sur www.oncomip.fr. Consulté le 14/06/10.

26. EusaPharma. Caphosol : La mucite. Disponible sur http://www.caphosol.fr/?act=static&page=les_signes_de_la_mucite. Consulté le 20/09/11.
27. Réseau Ville-Hopital de cancérologie du Val-de-Marne Ouest avec le soutien de la ligue contre le cancer du Val-de-Marne. Prise en charge de la mucite dans les affections cancéreuses. 2004.
28. Bredin C., Massoure M.-P., Corberand D., Rey P. Complications digestives des chimiothérapies. EMC (Elsevier Masson SAS), Gastro-entérologie, 9-100-A-20, 2010.
29. Guichard M., Planchand P.-O. Conduite à tenir chez le patient sous chimiothérapie anticancéreuse. Les cahiers de l'ADF, 4, 1999.
30. Otmani N., Nacheff M.-N., Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant atteint de leucémie aiguë. Rev Odont Stomat 2004,33 :17-27.
31. Brincker H., Korstanje M., Peterson D. et al. Effets cutanés indésirables des chimiothérapies antitumorales et des cytokines. BEMC, Dermatologie [98-712-A-10].
32. Boige V., Ducreux M., Institut Gustave-Roussy. Prévenir et traiter les complications digestives de la chimiothérapie anticancéreuse. Bull. Cancer. 2001, 88, 2, 163-73.
33. Cengiz M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. Journal of clinical Gastroenterology. 1999. 28, 40-43.
34. Piret P., Deneufbourg J.-M. Comment je traite la mucite bucco-pharyngée lors d'une radiothérapie cervico-faciale. Rev Med Liège 2004, 120-27.
35. Tétau J.-M. Chimiothérapie et Radiothérapie : L'apport des médicaments homéopathiques. Cahier de biothérapie, 2006, 200, 20-22.
36. Boulet J., Demonceaux A., Donner F., Lévêque Y. Thérapeutique homéopathique : Schémas et protocoles. CEDH, 2007, 36-39.
37. Kleiner C., Rubinstein I., Bagot J.L., Glasser A., Lobstein A. Place des médecines complémentaires dans les soins de support en sénologie. Thèse du 30. 04. 2009, Faculté de Pharmacie de Strasbourg.
38. Jobert J., Bachelot C. Traitement des ulcérations buccales survenant au cours de chimiothérapies anticancéreuses chez l'enfant. Homéopathie française 1986 ; 74 : 205-09.

39. Demarque D., Jouanny J., Poitevin B., Saint-Jean Y. Pharmacologie et matière médicale homéopathique. 3^{ème} édition, 2003, 854-56.
40. Haute Autorité de Santé, Commission de transparence, avis 15 février 2006. Képirance 6.25mg, poudre pour solution injectable.
41. Ciais G., Bensadoun J. Low-energy he/ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. Support Care Cancer (1999) 7: 244-52.
42. Institut Jules Bordet. Traitement des mucosites par laser athermique. 2005. Disponible sur le site : <http://www.bordet.be/fr/infosmed/brochure/divers/mucosit.htm> . Consulté le 24/11/09.
43. Papas S., Clark E. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hemapoietic stem cell transplantation. 2002.
44. Eusapharma. Caphosol. Disponible sur www.caphosol.fr. Consulté le 14/10/11.
45. Haute Autorité de Santé, commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis de la commission, 06 avril 2010.
46. Centre Henri Becquerel. Information du patient : Votre bouche, Parlons-en. 2009. Disponible sur le site http://www.becquerel.fr/images/stories/votre%20bouche_patients.pdf. Consulté le 19/09/11.
47. Gaillet R. Réseau convergence cancer. Prise en charge de la mucite bucco-pharyngée. 2007.
48. Institut National du Cancer. La douleur en cancérologie. 2010.
49. La ligue. Brochure publique. Comment prévenir et soulager la douleur pendant un cancer?. 2010.
50. Lakdja F., Dixmierias F., Labreze L., Monnin D., Lakdja PO. Douleurs en cancer : Actualités 2007. Hors série 1. 2007.
51. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. Mis à jour en 2003.
52. Mazzocato C., S. David S. L'évaluation de la douleur. Supplément gratuit du courrier du médecin vaudois 2, 2008.

53. Oncolor (Réseau de Régional de Cancérologie de Lorraine). Prise en charge de la douleur chez l'adulte. 2010. Disponible sur http://www.oncolor.org/referentiels/support/doul_eval.htm. Consulté le 19/11/10
54. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. 1996, mise à jour en 2002 ; www.sor-cancer.fr, consulté le 19/11/10.
55. Plaquette commerciale Matrifen® Gé. Nycomed, unité douleur.
56. Plaquette commerciale. Instanyl® : Premier spray nasal de fentanyl. Nycomed, unité douleur.
57. Plaquette commerciale. Effentora, comprimé gingival de fentanyl. Cephalon France.
58. Morel V., Jouneau S. et al. Prise en charge de la douleur, soyons simple mais efficace. Revue de Pneumologie clinique 64, 50-61. 2008.
59. Vidal Recos, 3^{ème} édition, 2009.
60. HAS, Commission de la transparence, 18 Mars 2009. Actiq, comprimé avec applicateur buccale.
61. Darwish M., Kirby M., Robertson P., Tracewell W., Jiang JG. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. Clin Drug Investig 2007. 27(9):605-11.
62. Réseau ASPAN (Soin palliatifs Alsace Nord). Soins de bouche, Mémo. 2009.
63. Traitements médicamenteux et non médicamenteux de la douleur. Elsevier Masson. Savoir et soins infirmiers. 2009, 60-615-P-10.
64. Aquilina J., Grater C. La chimiothérapie : considération pour les hygiénistes dentaires. Can J Dent Hygiene. 2008. 42, 5, 241-48.
65. Guinand N., Dulguerov R. Xérostomie radio-induite : prévention, traitement, perspectives, Rev med suisse n° 127, publiée le 03/10/07.
66. Devoize L., Dallel R. Salivation. Edition Masson, 2010, 15
67. Tarragano H., Illouz B., Moyal F., Missika P., et Al. Cancer de la cavité buccale. Du diagnostic aux applications thérapeutiques. Paris : éd. CdP, 2008, 138.

68. Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé. Technologie émergente : transfert de la glande submandibulaire pour la préservation de la fonction salivaire. 21, 2004.
69. Vidal 2010. Aequasyl. Rubrique « produits de parapharmacie », 40.
70. HAS, Commission d'évaluation des produits et prestations, Avis de la commission du 28 Septembre 2005. Aequasyl, spray buccale T.G.O.
71. HAS, Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis de la commission du 21 Décembre 2010. Aequasyl, spray buccale T.G.O.
72. Carilène laboratoire, rubrique Etude clinique. Syndrome de la bouche sèche. Disponible sur <http://www.carilene.fr/recherche-et-developpement.html>. Consulté le 24/10/11.
73. Vidal 2010. Sulfarlem S25®. 2013
74. Vidal 2010. Artisial®. 167-68
75. Vidal 2010. Salagen®. 1886-87
76. Muster D. Sialomodulateurs. Encycl Med Chir Stomato/Odonto. 200, 22-012-A-05.
77. Davies A. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. Palliative Medicine. 2000, 14, 3, 197-203.
78. Beaussant Y. Oncologie, réseau de cancérologie de Franche-Comté. Prise en charge de la toxicité médullaire de la chimiothérapie. 28/01/11.
79. Oncora. Fiche pratique infirmière : Les effets hématologiques liés à la chimiothérapie. Version 1, validée le 21/06/07.
80. Scholz M., Gross A., Loeffler M., A Biomathematical model of human thrombocytopenia under chemotherapy. J Theor biol 2010; 264/287-300.
81. Dhand S., Bahrain H., Rituximab-induced severe acute thrombocytopenia: a case report and review of literature. Cancer Invest 2008; 26:913-915.
82. HAS, Commission d'évaluation des produits et prestations. Coalgan®. 17 mai 2006.

83. Laboratoire Brothier. Algostéril®. Disponible sur http://www.brothier.com/traitement_hospitalier_et_ambulatoire.html. Consulté le 14/11/11.
84. Sitbon P. Acide tranéxamique en pratique. MAPAR 2009. 241-347.
85. Alossi V., Perrot G. Urgences odontologiques. Medecine d'urgence, Elsevier Masson [25-170-A-10], 2007.
86. Afssaps. Production de plaquettes : produits, indications. Disponible sur http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ebe9d51e821a668f9ae39a461c581131.pdf. Consulté le 10/11/11.
87. Levin R., Daehler M., Grutsch J., Hall J., et al. Publication des résultants de l'essai Clinique sur les fragments d'ARN Beljanski. BMC Cancer 2010, 10 :565.
88. Life with cancer®. Thrombocytopenia: When your platelets are low, disponible sur http://lifewithcancer.org/pdfs/english_thrombocytopenia.pdf. Consulté le 10/11/11.
89. Ben Slama L., Hasmi W. Miconazole en comprimé gingival muco-adhésif (Loramyc® 50mg). Rev Stomatol Chir Maxillofac 2008. 109 (3) : 197-200.
90. Oncoprof. Candidose buccale. Disponible sur http://www.oncoprof.net/Generale2000/g16_Urgences/index/g16_idx07.php. Consulté le 22/11/11.
91. Picot S. Classification et mode d'action des antifongiques. DU d'infectiologie, de chimiothérapie antiinfectieuse et de vaccinologie. Disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-lyon/2011-Antifongiques-picot.pdf>. Consulté le 25/11/11.
92. <http://www.microbe-edu.org/etudiant/herpes.html>.
93. Alfandari S. Neutropénies fébriles, Antibiotiques et antifongiques. Janvier 2011. Disponible sur www.infectio-lille.com, consulté le 21/11/11.
94. Brion JP., CHU Grenoble. Infection à HSV, VZV, CMV de l'immunodéprimé, traitement et prévention. Octobre 2009. Disponible sur http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-lyon/BRION_Herpes_ID_2010.pdf. Consulté le 25/11/11.
95. Réseau d'Oncologie de Centre Alsace. Principaux effets indésirables de la chimiothérapie. Disponible sur http://www.reseau-roca.fr/IMG/pdf/LIVRET_EFFETS_INDESIRABLES_DE_LA_CHIMIOOTHERAPIE.pdf. Consulté le 21/11/11.

96. Suarez F. (hôpital Necker). Infections bactériennes et virales chez les patients neutropéniques.
Disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%204/SUAREZ-Infneutros.pdf>. Consulté le 18/11/11.
97. HAS. Stomatologie, Synthèse de l'avis de la commission de la transparence. 2010.
98. Muster D. Antiseptiques en chirurgie dentaire et stomatologie. EMC (Elsevier Masson SAS), Stomato, 22-012-A-10, 2008.
99. Afssaps. La prescription des antibiotiques en odontologie et en stomatologie. 2001.
100. Afssaps. Recommandations de bonnes pratiques. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.
101. Oncoprof. Infections fongiques. Disponible sur http://www.oncoprof.net/Generale2000/g16_Urgences/g16_ur14.php. Consulté le 22/11/11.
102. Van Bambeke F. Antifongiques. 2007. Disponible sur <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Vanbambeke/antifongiques/20-antifongiques-NB-2-dias-page.pdf>. Consulté le 25/11/11.
103. Vidal 2010. Fungizone oral® Amphotéricine B. 870.
104. Vidal 2010. Mycostatine® Nystatine. 1380.
105. Inspection Régionale de la Pharmacie Pays de Loire. Bains de bouche antifongiques : des préparations à durée de vie courte. 2008.
106. Hancock P., Epstein J., et al. Traitements buccodentaires en rapport avec la radiothérapie de la tête et du cou. J Can Dent Assoc. 2003, 69, 9.
107. Vidal 2010. Daktarin® 2% gel buccal Miconazole. 551
108. Ben Slama L., Hasmi W. Miconazole en comprimé gingival muco-adhésif (Loramy® 50mg). Rev stomatol Chir Maxillofac 2008. 197-200.
109. Vidal 2010. Triflucan® fluconazole. 2184.
110. Agbo-Godeau S., Guedji A. Mycoses buccales. 28-280-M-10. Elsevier Masson. 2008.

111. HAS, commission de transparence. Mycamine® 50mg, poudre pour solution pour perfusion. 12 Novembre 2008.
112. Vidal 2010, Zovirax® 200 aciclovir. 2455.
113. HAS, commission de transparence. Zelitrex® 500mg. 18 Juillet 2007.
114. *Oncoprof. Ostéoradionécrose. Disponible sur http://www.oncoprof.net/Generale2000/g08_Radiotherapie/g08_rt17.php , consulté le 26/11/11.*
115. Thariat J., Righini C. Le journal faxé de l'O.R.L : Ostéoradionécrose. 22 Janvier 2010.
116. L'association dentaire canadienne. Disponible sur <http://www.jcda.ca/fr/article/a31>. Consulté le 25/11/11.
117. Thariat J., de Mnes E., Darcourt V., Poissonnet G. et al. Dent et irradiation : prévention et traitement des complications dentaires de la radiothérapie, y compris l'ostéoradionécrose. Cancer/Radiothérapie Vol. 14, 2, 137-44. 2010.
118. Vidal 2010. Fluodontyl 1350®. 832.
119. <http://www.reseau-chu.org/les-articles/article/article/oxygenotherapie-un-nouveau-caisson-hyperbare-pour-de-nouvelles-indications/>.

Nom : Toulemonde
Prénom : Eugénie

Prise en charge des complications buccales des chimiothérapies et radiothérapies

Mots-clés : Cancer, plan cancer, chimiothérapie, radiothérapie, cavité buccale, mucite, douleur, xérostomie, hémorragie, infection, ostéoradionécrose, pharmacien, conseils.

Résumé :

Les complications buccales, dues aux chimiothérapies et radiothérapies, altèrent considérablement la qualité de vie des patients et sont, parfois, un frein indéniable à la poursuite des protocoles thérapeutiques.

Les mucites sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés, mais les hémorragies, les douleurs, les xérostomies, les infections et les ostéoradionécroses ne sont pas rares.

Leur prévention est une priorité pour les équipes médicales car les traitements curatifs existants ne sont pas toujours efficaces.

Pour limiter l'inconfort, la douleur et les risques de dénutrition, le pharmacien devra conseiller ses patients et leur proposer des règles hygiéno-diététiques pour les soulager au quotidien.

Membres du jury :

Président : **Monsieur Jean-Louis CAZIN**
Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique,
Université de Lille II.

Assesseur: **Monsieur Thierry DINE**
Professeur de Pharmacie Clinique,
Université de Lille II.

Membre extérieur: **Madame Valérie BELBENOIT**
Docteur en Pharmacie.