

# Table des matières

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1. LE CANCER .....</b>	<b>16</b>
1.1.1. Définition (1-8) .....	16
1.1.2. Épidémiologie (9-11) .....	17
1.1.3. Classification TNM (12-14) (tab.3) .....	18
<b>1.2. LES TRAITEMENTS DU CANCER (15-18) .....</b>	<b>19</b>
1.2.1. La prise en charge globale du patient .....	19
1.2.2. La chimiothérapie (30-35) .....	22
1.2.3. Thérapies ciblées (38-46) .....	28
1.2.4. Immunothérapies (48-54) .....	32
1.2.5. Hormonothérapies (56-59) .....	36
1.2.6. Les traitements associés .....	38
1.2.6.1. Les biphosphonates (61-64) .....	38
<b>1.3. LE PARODONTE (74-77) .....</b>	<b>40</b>
1.3.1. Le parodonte sain et réduit (78,79) .....	42
1.3.2. Le parodonte malade (78,80,81) .....	42
<b>2. REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>47</b>
<b>2.1. INTRODUCTION .....</b>	<b>47</b>
<b>2.2. MATERIELS ET METHODE .....</b>	<b>48</b>
<b>2.3. RÉSULTATS.....</b>	<b>50</b>
2.3.1. Synthèse des résultats .....	50
2.3.2. Est-ce que les traitements par molécules anti-cancéreuses ont un effet sur les tissus parodontaux ? (75,77,88-90) .....	56
2.3.3. Quelle est la prévalence des parodontites chez les patients traités par médicaments anti-cancéreux ? .....	56
2.3.4. Peut-on dire qu'il existe une parodontite dont l'agent causal principal est un médicament anti-cancéreux ? .....	57
2.3.5. Quels sont les effets de l'influence des molécules anti-cancéreuses au niveau parodontal, sur la qualité de vie ? (100-104) .....	61
<b>2.4. DISCUSSION .....</b>	<b>62</b>
2.4.1. Mécanismes d'actions supposés des molécules anticancéreuses sur le parodonte (76,96) .....	62
2.4.2. La prévention secondaire des effets sur les tissus parodontaux (108-110) .....	66

2.4.3. Adaptation de la prise en charge parodontale au cours du traitement chimique anticancéreux : proposition d'un protocole clinique parodontal.....	67
<b>3. CONCLUSION.....</b>	<b>70</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>72</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>74</b>

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. LE CANCER

### 1.1.1. Définition (1–8)

Le cancer est une maladie liée à une succession d'altérations génétiques non létales (mutations acquises) de cellules conduisant à une prolifération anarchique de ces cellules dans un tissu ou un organe par échappement aux mécanismes de régulations de l'organisme.

Ces cellules dérégées finissent par former une tumeur et ont tendance à se disperser dans les tissus et organes voisins en migrant par les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour former des métastases à distance.

Caractéristiques morphologiques de la cellule cancéreuse :

- Anomalie de taille, de forme et d'organisation
- Anomalie du noyau :
  - Taille irrégulière (anisocaryose)
  - Forme irrégulière : présence d'encoches
  - Texture grossière de la chromatine : augmentation du rapport de l'euchromatine par rapport à l'hétérochromatine
- Anomalie des nucléoles : augmentation de taille, forme irrégulière, présence de plusieurs nucléoles
- Rapport nucléo-cytoplasmique augmenté (rapport du volume du noyau à celui de la cellule qui le contient)
- Anomalie de la membrane cytoplasmique : perte de l'inhibition de contact, modification de l'adhésivité, modifications des antigènes de surface.

Suite aux altérations successives de son génome, la cellule cancéreuse acquiert de nouvelles propriétés phénotypiques :

- Immortalité : La cellule cancéreuse peut se diviser et se multiplier de manière indéfinie par échappement à l'apoptose.
- Indépendance : La cellule cancéreuse perd son inhibition de contact et ignore les règles de fonctionnement de l'homéostasie, elle se dé-différencie. Elle

prolifère indépendamment de l'organe qui la supporte et indépendamment des possibilités de la tumeur, dont elle fait partie. Ceci explique que de nombreuses cellules cancéreuses meurent au sein de la tumeur par défaut d'approvisionnement en nutriments (oxygène par exemple), engendrant des zones de nécroses.

- Pouvoir de prolifération élevée : La cellule cancéreuse est sensible à tous les facteurs de croissance en raison de récepteurs présents sur sa membrane cytoplasmique suite à sa modification morphologique.
- Déplacement : La cellule cancéreuse émet des pseudopodes lui permettant de se déplacer.
- Capacité d'angiogenèse : La cellule cancéreuse a la capacité de produire des facteurs de croissance permettant la vascularisation de la tumeur.
- Effraction des tissus : cette propriété lui permet de s'introduire dans la lumière des capillaires sanguins, c'est la première étape du processus métastatique.

### 1.1.2. Épidémiologie (9–11)

**Tableau 1.** Évolution de l'incidence du cancer en France (9-11)

	Homme	Femme	Total
1990	124000	91800	215800
2018	204600	177400	382000
Augmentation	65%	93%	77%

L'augmentation est principalement due à l'augmentation et au vieillissement de la population. La part attribuable de l'augmentation de cas incident lié au risque du cancer lui-même est de 6% chez l'homme et de 45% chez la femme. (tab.1)

**Tableau 2.** Incidence des cancers les plus fréquents en France en 2018 (9-11)

	Homme	Femme
Prostate	50430	---
Seins	---	58459
Colorectal	31231	20120
Poumon	23216	15132

Le cancer le plus fréquent est celui de la prostate chez l'homme et du sein chez la femme, suivie du cancer colorectal et du cancer du poumon. (tab.2)

### 1.1.3. Classification TNM (12–14) (tab.3)

Les cancers sont classés selon leurs types histologiques, c'est-à-dire en fonction de la nature du tissu dans lequel ils se développent :

- Carcinomes : tumeurs malignes se développant dans les tissus épithéliaux
  - Carcinomes malpighiens ou épidermoïdes : épithélium de revêtement.
  - Adénocarcinomes : épithélium glandulaire.
- Sarcomes : tumeurs malignes se développant dans le tissu conjonctif.
- Mélanomes : tumeurs malignes se développant aux dépens des mélanocytes.
- Leucémies, lymphomes : cancers hématopoïétiques (sang, organes lymphoïdes).
- Gliomes, Méningiomes : tumeurs malignes se développant au niveau du système nerveux central, etc...

**Tableau 3.** Classification TNM (12-14)

<b>T : Envahissement tumoral</b>
Tis : tumeur in situ T1 : tumeur dont le grand axe est inférieur ou égal à 2 cm T2 : tumeur dont le grand axe est compris entre 2 et 4 cm T3 : tumeur dont le grand axe est supérieur à 4 cm T4 : tumeur étendue à l'os, au plan cutané ou au muscle Tx : tumeur non retrouvée (présence d'une adénopathie mais cancer d'origine inconnue)
<b>N : Envahissement ganglionnaire</b>
N0 : absence d'atteinte ganglionnaire visible ou palpable (n'exclut pas un envahissement histologique) N1 : adénopathie unique homolatérale, inférieure à 3 cm N2 : adénopathie comprise entre 3 et 6 cm N3 : adénopathies supérieures à 6 cm Nx : extension non précisable
<b>M : Dissémination métastatique</b>
M0 : absence de métastase M1 : Présence de métastase Mx : Imprécisable

Les examens oncologiques permettent de classer la tumeur selon la classification TNM (T = Tumeur, N = Ganglion, M = Métastase). (tab.3)

Cette classification est ensuite adaptée et précisée à chaque type de cancer en fonction de sa localisation dans laquelle des sous-sections de chaque catégorie sont précisées.

## 1.2. LES TRAITEMENTS DU CANCER (15–18)

Actuellement les traitements anticancéreux sont principalement représentés par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Mais de nouvelles approches sont de plus en plus utilisées : les thérapies ciblées, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

Nous définirons dans ce travail comme molécules anticancéreuses les molécules utilisées dans les traitements par chimiothérapie, par thérapies ciblées, par hormonothérapie ou par immunothérapie.

Une greffe de moelle osseuse peut aussi être réalisée dans certains types de cancers hématopoïétiques.

Ces différents traitements peuvent être à visée curative (élimination des symptômes ainsi que des signes cliniques, biologiques et radiologiques du cancer) ou palliative (amélioration de la qualité de vie du patient sans supprimer la cause de la maladie, permet de rallonger l'espérance de vie).

### 1.2.1. La prise en charge globale du patient

#### 1.2.1.1. Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) (19–27)

La prise en charge du patient est organisée selon plusieurs étapes, le diagnostic, la proposition des différents traitements évalués en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) et la remise du Programme Personnalisé de Soins (PPS).

L'étape du diagnostic commence par une consultation de suspicion, où un examen clinique, biologique ou radiologique peut évoquer la suspicion d'un potentiel cancer. À la suite de cette consultation, des examens complémentaires sont prescrits dans le but d'affirmer ou d'infirmer l'hypothèse.

S'ensuit la consultation d'annonce, qui va confirmer le diagnostic de cancer. À ce moment, en fonction de la complexité de la pathologie et à la demande du patient, la

proposition des différents traitements évalués en RCP peut être faite ou une autre consultation peut y être dédiée.

La RCP réunit des professionnels de santé de plusieurs disciplines spécialistes du cancer et a pour objectif d'identifier et de proposer les meilleures options thérapeutiques au patient en fonction des recommandations les plus récentes, de la pathologie et du patient lui-même.

- Qui participe ?

La RCP réunit plusieurs professionnels de santé de disciplines différentes, où au moins 3 spécialités doivent être présentes dont un oncologue, un chirurgien et un radiologue. À ces spécialités peuvent s'ajouter, radiothérapeutes, spécialistes d'organes, anatomopathologistes, etc...

- Où se déroule-t-elle ?

Elle se déroule dans un établissement de santé, un groupement d'établissements de santé, un réseau de cancérologie ou dans un centre de coordination en cancérologie.

- Déroulement :

La RCP est un regroupement de différents spécialistes qui permet une discussion collégiale du dossier d'un patient. Les différents traitements possibles, les bénéfices et les risques de chacun, ainsi que l'impact sur la qualité de vie du patient y seront abordés. Elle permet de proposer des traitements unis ou pluridisciplinaires et personnalisés en fonction de la pathologie et du patient. Une fois un traitement choisi selon des critères de qualité précis faisant appel aux données actuelles (référentiels), celui-ci sera expliqué au patient. Les explications comprennent les différentes modalités de traitements, les bénéfices et les risques ainsi que les effets secondaires relatifs à celui-ci. Toutes ces informations sont résumées dans le Programme Personnalisé de Soins (PPS) qui est remis au patient. Il comporte en plus des informations sur les dates des traitements, leurs durées et les coordonnées du personnel de l'équipe soignante.

La RCP est maintenant un passage obligatoire légal pour la prise en charge de tous les cancers, une récurrence ou une modification de traitements (effets indésirables graves, toxicité...)

En cas de situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité incontestable, celle-ci peut être mise en route sans attendre une réunion de concertation. Le projet thérapeutique est alors enregistré et archivé.

#### 1.2.1.2. Qualité de vie (28,29) (tab.4)

La qualité de vie dans le domaine de la santé est définie par l'OMS en 1993 « Comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement. »

On peut retrouver les aspects associés aux différents domaines cités précédemment dans le tableau suivant :

**Tableau 4.** Domaines et aspects pris en compte dans l'évaluation de la qualité de vie.

Domaines	Aspects
État physique	Douleurs, inconfort, énergie, lassitude, sommeil, repos
État psychologique	Sentiments positifs, réflexion, apprentissage, mémoire, concentration, estime de soi, image et apparence corporelle
Niveau de dépendance	mobilité, activités de la vie quotidienne, dépendance à l'égard de la médication ou des traitements, capacité de travail
Rapports sociaux	relations personnelles, soutien social, activité sexuelle
Environnement	sûreté et sécurité physique, environnement domestique, ressources financières, prise en charge sanitaire et sociale : possibilités existantes et qualité, occasions d'acquérir des connaissances et des compétences nouvelles, occasions de distractions et de loisir et de participation à ceux-ci, environnement physique (pollution, bruit, circulation, climat), transport
Croyances personnelles	Spiritualité/religion/croyances personnelles



L'état physique, psychologique, le niveau de dépendance, les rapports sociaux, l'environnement et les croyances personnelles permettent d'évaluer la qualité de vie du patient. (29) (tab.4)

Cette notion de qualité de vie est primordiale dans le choix thérapeutique, c'est-à-dire que pour deux traitements différents ayant les mêmes effets sur la maladie, celui qui offre la meilleure qualité de vie au patient sera choisi.

**Les aspects de qualité de vie pouvant être associés à la discipline odontologique sont les suivants : douleurs, inconfort, sommeil, image et apparence corporelles, relations personnelles.**

### 1.2.2. La chimiothérapie (30–35)

La chimiothérapie est une thérapeutique anticancéreuse utilisée depuis les années 1940 qui a connu un développement important dans les années 1970 par la découverte de nouvelles molécules.

Elle consiste à administrer aux patients des molécules dites « cytotoxiques » d'origine chimique ou d'extrait végétal, empêchant la division des cellules cancéreuses et/ou détruisant directement les cellules tumorales. **Ces cellules cibles ont la particularité d'être des cellules à division rapide.**

La division cellulaire est caractérisée par un cycle cellulaire de division comportant 4 phases (G1, S, G2 et M). Les phases, S, G2 et M sont de durées relativement comparables quelle que soit la catégorie cellulaire alors que celle de la phase G1 est extrêmement variable. La durée d'un cycle cellulaire dépend donc essentiellement de la phase G1, caractéristique du type cellulaire : par exemple cette phase a une durée de 87 heures pour les kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme contre 1 heure pour les érythroblastes de la moelle osseuse hématopoïétique. On peut donc dire que les érythroblastes possèdent une division cellulaire rapide.

Les molécules anticancéreuses ont des effets sur les cellules à division rapide que ce soit des cellules tumorales ou des cellules saines. Au niveau du parodonte, les cellules épithéliales de la gencive et les cellules des restes épithéliaux de Malassez sont des cellules à division rapide et sont donc susceptibles d'être la cible de ces molécules.

### 1.2.2.1. Indications de la chimiothérapie (tab.5)

**Tableau 5.** Les différents types de chimiothérapies et leurs indications

Type de Chimiothérapies	Spécificité	Durée
Néoadjuvante	Chimiothérapie administrée avant une chirurgie ayant pour but de diminuer la taille de la tumeur avant l'opération, diminuer les risques de récidives et valider l'efficacité de la ou les molécules utilisées.	3 à 5 mois
Adjuvante	Administrée après une chirurgie dans le but de diminuer le risque de récurrence et de formation de métastases.	quelques semaines à 2 ans, moyenne de 5 à 6 mois
Métastatique	Traite les cellules métastatiques, elle est à visée curative ou palliative.	3 mois à 1 an
Radiochimiothérapie	Associée à une radiothérapie dans le but de potentialiser celle-ci	

La chimiothérapie peut être administrée à différents moments et associée à d'autres traitements. (tab.5)

### 1.2.2.2. Molécules utilisées et modes d'actions (36,37)

De nombreux produits de chimiothérapie peuvent être utilisés en particulier en fonction de la localisation du cancer et du stade de la maladie. Les principales molécules utilisées et leurs mécanismes d'action sont rapportés dans le Tableau 6 suivant.

**Tableau 6.** Molécules utilisées en chimiothérapie et leurs mécanismes d'actions

Catégorie	Type	DCI (nom commercial)	Cytotoxicité
Agents Alkylants et apparentés	Alkylsulfonates	Busulfan (Myleran®)	Alkylation de l'ADN intervenant principalement au moment de sa réplication rendant impossibles sa transcription et sa réplication et pouvant conduire à la mort cellulaire. Ces agents ont toujours un effet myelosupresseur.
	Dérivés du platine	Carboplatine Cisplatine Oxaliplatine (Eloxatine®)	
	Moutarde à l'Azote	Bendamustine (Levact®) Chlorambucil (Chloraminophene®)	

		Chlorméthine (Ledaga®) Cyclophosphamide (Endoxan®) Ifosfamide (Holoxan®) Melphalan (Alkeran®)	
	Nitroso-urées	Carmustine (Bicnu®, Gliadel®) Fotémustine (Muphoran®) Lomustine (Belustine®) Streptozocine (Zanosar®)	
	Autres agents Alkylan	Altrétamine (Hexastat®) Decarbazine (Deticene®) Estramustine (Estracyt®) Mitomycine (Ametycine®) Pipobroman (Vercyte®) Procarbazine (Natulan®) Témozolomide (Temodal®) Thiotépa (Tepadina®) Trabéctidine (Yondelis®)	
Agents du fuseau	Poison du fuseau	Vinblastine (Velbe®) Vincristine (Oncovin®) Vindésine (Eldisine®) Vinflunine (Javlor®) Vinorelbine (Navelbine®)	Cible la tubuline cytoplasmique nécessaire à la formation du fuseau mitotique lors de la division cellulaire. Il en résulte un blocage de la mitose en métaphase.
	Stabilisant du fuseau : Taxane	Docetaxel (Taxotere®) Placlitaxel (Abraxane®) Cabazitaxel (Jevtana®)	

Antimétabolites	Antifoliques	Methotrexate (Ledertrexate®)  Pémétréxed (Alimta®)  Raltitrexed (Tomudex®)	Bloquent la synthèse d'ADN par antagonisme ou inhibition. Il en résulte une impossibilité de division cellulaire et aboutit à la mort de la cellule par apoptose. Effet myelosupresseur fréquent
	Antipuriques	Cladribine (Leustatine®, Litak®)  Clofarabine (Evoltra®)  Fludarabine (Fludara®)  Mercaptopurine (Purinethol®, Xaluprine®)  Nélarabine (Atriance®)  Pentostatine (Nipent®)  Thioguanine (Lanvis®)	
	Antipyrimidiques	Azacitidine (Vidaza®)  Capécitabine (Xeloda®)  Cytarabine (Aracytine®, Depocyte®)  Décitabine (Dacogen®)  Fluorouracil (Fluorouracile®)  Gemcitabine (Gemzar®)	
	Analogue nucleosidique de la thymidine + inhibiteur de la thymidine	Trifluridine + tipiracil (Lonsurf®)	
Inhibiteurs des topo-isomérases I	Dérivés de Camptothécine	Irinotécan Topotécan	Empêche l'action des topo-isomérases

Inhibiteurs des topo-isomérases II	Anthracyclines et apparentés : Intercalants	Daunorubicine (Cerubidine®) Doxorubicine (Adriblastine®, Caelyx®) Epirubicine (Farmorubicine®) Idarubicine (Zavedos®) Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®) Pixantrone (Pixuvri®)	indispensable à la transcription et à la réplication de l'ADN. Elles contrôlent aussi le degré d'enroulement de l'ADN. Leurs inhibitions bloquent la division cellulaire et aboutissent à la mort de la cellule.
	Autres intercalants	Amsacrine (Amsalio®)	
	Dérivés de la Podophyllotoxine	Etoposide (Celltop®, Etopophos®)	
Antimétabolites + inhibiteurs des topo-isomérases	Antipyrimidiques + Inhibiteurs topo-isomérases II	Cytarabine + Daunorubicine (Vyxeos®)	Actions combinées
Autres cytotoxiques		Anagrélide (Xagrid®)	Inhibition de l'AMP, réduit le nombre de plaquettes
		Bleomycine	Agent scindant, agit par fragmentation de l'ADN cellulaire
		Dactinomycine (Cosmegen®)	Antibiotique, c'est un agent intercalant, il bloque la réplication de l'ADN par perturbation de l'ARN polymérase. Il agit aussi sur la topo-isomérase II.
		Eribuline (Halaven®)	Agent du fuseau, il bloque la croissance des microtubules, aboutissant à un blocage en phase G2/M, puis à la mort cellulaire par

			apoptose.
		Hydroxycarbamide (Hydrea®)	Inhibition de la synthèse d'ADN sans altérer la synthèse d'ARN
		Mitotane (Lysodren®)	Inhibe la surrénale sans destruction cellulaire, mécanisme biochimique inconnu.

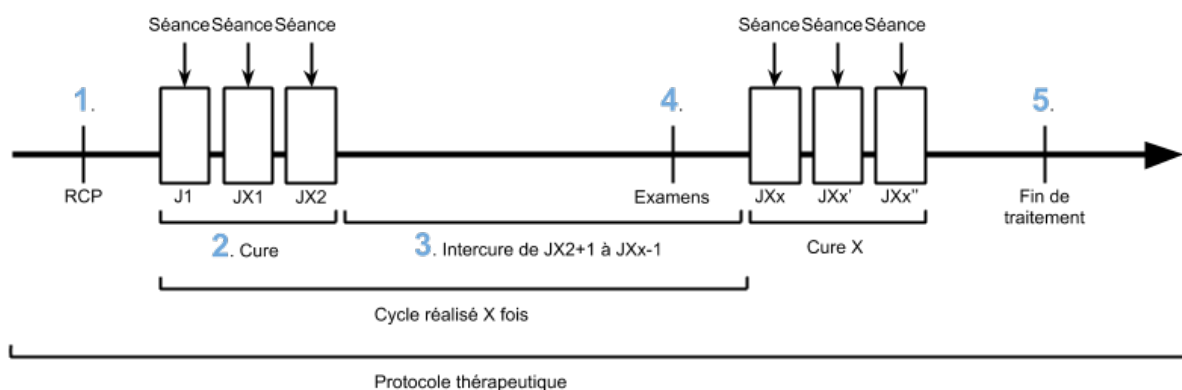
Les traitements par chimiothérapie ciblent les cellules à division cellulaire rapide.

Les cellules épithéliales de la gencive ainsi que les cellules des restes épithéliaux de Malassez possèdent une propriété commune avec les cellules cancéreuses : une division cellulaire active et rapide.

La perte des cheveux et des ongles est un effet secondaire des traitements par chimiothérapie. Il s'explique par la division rapide de ces cellules.

L'origine embryologique de ces cellules est l'épiderme provenant lui-même de l'ectoderme. Les cellules desmodontales du parodonte proviennent des cellules des crêtes neurales, une autre différenciation de l'ectoderme. Ces cellules ont donc une origine embryologique commune : l'ectoderme. Ce traitement anticancéreux a donc des effets tant sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines qui possèdent une division rapide.

#### 1.2.2.3. Protocole de traitement de la chimiothérapie (fig.1)



**Figure 1.** Protocole de traitement par chimiothérapie (fig.1)

1. RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) : Examens biologiques et examens d'imageries afin de vérifier que la chimiothérapie est justifiée et que le patient est apte à recevoir le traitement.
2. Cure : Le traitement de chimiothérapie est administré sur 1 ou plusieurs jours
3. Intercure : Période de repos qui peut durer de 1 à 4 semaines, ces périodes permettent à l'organisme de régénérer les cellules saines touchées par le traitement.
4. Examen : Avant chaque nouvelle période de Cure, un examen (biologique, NFS, plaquette ou autres) est réalisé afin d'évaluer l'efficacité du traitement sur la tumeur et l'apparition d'effets secondaires.
5. Fin de traitement : Examens de surveillances (biologique et d'imagerie)

Les molécules administrées aux patients sont décidées en RCP mais des traitements complémentaires peuvent être proposés en cours de traitement en fonction d'éventuels effets indésirables graves ou d'inefficacité du traitement.

Le nombre de cycles Cure/Intercure et donc la durée totale du traitement est adapté à chaque patient en fonction du type de cancer, des molécules de chimiothérapie utilisées et de la réponse du patient aux traitements (efficacité et effets secondaires).

### 1.2.3. Thérapies ciblées (38–46)

Les premières thérapies ciblées ont été autorisées dans les années 2000 venant s'ajouter à l'arsenal thérapeutique existant. Elles font partie de ce qu'on appelle la médecine de précision. L'objectif des thérapies ciblées est la destruction et/ou l'arrêt de la croissance tumorale et/ou de la propagation des cellules cancéreuses en visant des anomalies qui leur sont propres. Grâce à ce ciblage, ces thérapeutiques tendent à être le moins nuisibles possible pour les cellules saines, les effets secondaires qui en découlent sont différents de ceux provoqués par les chimiothérapies cytotoxiques. Leurs modes d'action reposent sur **l'inhibition des mécanismes de l'oncogenèse avec une spécificité marquée contre les cellules tumorales ou leurs micro-environnements**. Les inhibiteurs utilisés peuvent donc avoir une action intra- ou extra-cellulaire.

### 1.2.3.1. Indications des thérapies ciblées

Elles peuvent être employées en monothérapie ou associées à d'autres traitements anticancéreux, comme d'autres traitements curatifs, néoadjuvant ou adjuvant, ou utilisées comme traitement palliatif.

### 1.2.3.2. Molécules utilisées et mode d'action (47)

De nombreux produits de thérapie ciblée peuvent être utilisés en particulier en fonction de la présence de biomarqueurs spécifiques au niveau des cellules cancéreuses du patient. Les principales molécules utilisées et leurs modes d'action sont rapportés dans le tableau 7 suivant.

**Tableau 7.** Molécules utilisées en thérapie ciblée et leurs modes d'actions

Modes d'actions	Cible oncogénique	DCI (Nom commercial)
Inhibiteurs Récepteurs Tyrosine-kinase (RTK) [per os]	EGFR (ErbB1)	Afatinib <sup>BM</sup> (Giotrif <sup>®</sup> ), Osimertinib <sup>BM</sup> (Tagrisso <sup>®</sup> ), Erlotinib <sup>BM</sup> (Tarceva <sup>®</sup> ), Géfitinib <sup>BM</sup> (Iressa <sup>®</sup> ), Lapatinib <sup>BM</sup> (Tyverb <sup>®</sup> ), {Vandétanib (Caprelsa <sup>®</sup> )}
	VEGF/VEGFR	Axitinib (Inlyta <sup>®</sup> ), Cabozantinib (Cabometyx <sup>®</sup> ), Lenvatinib (Lenvima <sup>®</sup> ), Nintédanib (Ofev <sup>®</sup> ), Pazopanib (Votrient <sup>®</sup> ), Régorafénib (Stivarga <sup>®</sup> ), Sorafénib (Nexavar <sup>®</sup> ), Sunitinib (Sutent <sup>®</sup> ), Vandétanib (Caprelsa <sup>®</sup> ), {Ponatinib <sup>BM</sup> (Iclusig <sup>®</sup> )}
	ALK	Ceritinib <sup>BM</sup> (Zykadia <sup>®</sup> ), Crizotinib <sup>BM</sup> (Xalkori <sup>®</sup> )
	BRAF	Dabrafénib <sup>BM</sup> (Tafinlar <sup>®</sup> ), Vémurafénib <sup>BM</sup> (Zelboraf <sup>®</sup> ), {Sorafénib (Nexavar <sup>®</sup> ), Régorafénib (Stivarga <sup>®</sup> )}
	BCR-ABL	Bosutinib <sup>BM</sup> (Bosulif <sup>®</sup> ), Dasatinib <sup>BM</sup> (Sprycel <sup>®</sup> ),

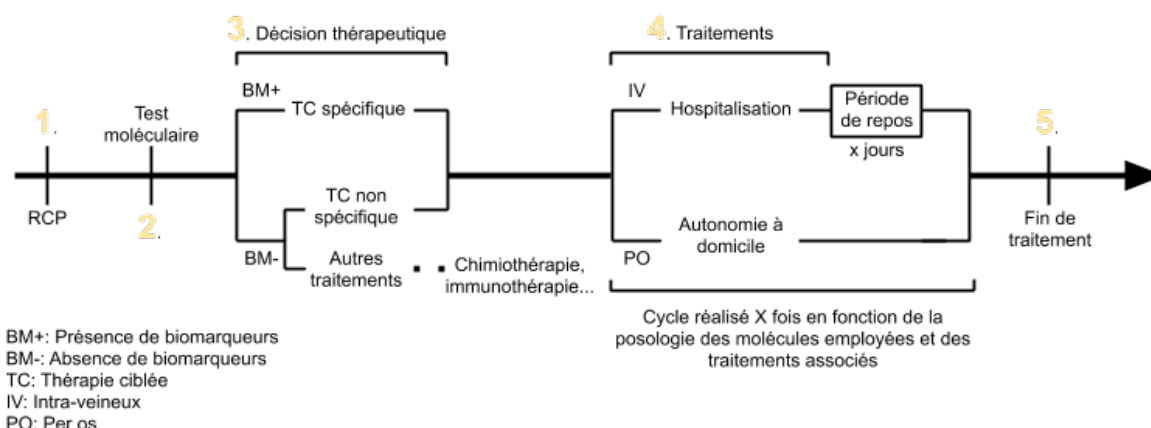


		Imatinib <sup>BM</sup> (Glivec <sup>®</sup> ), Nilotinib <sup>BM</sup> (Tasigna <sup>®</sup> ), Ponatinib <sup>BM</sup> (Iclusig <sup>®</sup> )
	m-Tor	Evérolimus (Afinitor <sup>®</sup> ), Temsirolimus (Torisel <sup>®</sup> )
	BTK	Ibrutinib (Imbruvica <sup>®</sup> )
	PI3Kδ	Idélalisib (zydelig <sup>®</sup> )
	CDK4/6	Palbociclib
	JAK1/2	Ruxolitinib (Jakavi <sup>®</sup> )
	Hedgehog	Sonidéigib (Odomzo <sup>®</sup> ), Vismodégib (Erivedge <sup>®</sup> )
	KIT	Imatinib <sup>BM</sup> (Glivec <sup>®</sup> ), Sunitinib (Sutent <sup>®</sup> ), Régorafénib (Stivarga <sup>®</sup> ), {Bosutinib <sup>BM</sup> (Bosulif <sup>®</sup> ), Dasatinib <sup>BM</sup> (Sprycel <sup>®</sup> ), Nilotinib <sup>BM</sup> (Tasigna <sup>®</sup> ), Ponatinib <sup>BM</sup> (Iclusig <sup>®</sup> ), Sorafénib (Nexavar <sup>®</sup> ), Pazopanib (Votrient <sup>®</sup> ), Lenvatinib (Lenvima <sup>®</sup> ), Cabozantinib (Cabometyx <sup>®</sup> )}
	HER2/3/4 (ErbB2/3/4)	Lapatinib <sup>BM</sup> (Tyverb <sup>®</sup> ), Afatinib <sup>BM</sup> (Giotrif <sup>®</sup> )
	MEK1/2	Cobimetinib <sup>BM</sup> (Cotellic <sup>®</sup> ), Tramétinib <sup>BM</sup> (Mekinist <sup>®</sup> )
	PDGFR	Imatinib <sup>BM</sup> (Glivec <sup>®</sup> ), Bosutinib <sup>BM</sup> (Bosulif <sup>®</sup> ), Dasatinib <sup>BM</sup> (Sprycel <sup>®</sup> ), Nilotinib <sup>BM</sup> (Tasigna <sup>®</sup> ), Ponatinib <sup>BM</sup> (Iclusig <sup>®</sup> ), Sorafénib (Nexavar <sup>®</sup> ), Sunitinib (Sutent <sup>®</sup> ), Régorafénib (Stivarga <sup>®</sup> ),

		Pazopanib (Votrient®), Lenvatinib (Lenvima®), Nintédanib (Ofev®)
	RET	Ponatinib <sup>BM</sup> (Iclusig®), Sunitinib (Sutent®), Régorafénib (Stivarga®), Lenvatinib (Lenvima®), Vandétanib (Caprelsa®), Cabozantinib (Cabometyx®)
	MET	Cabozantinib (Cabometyx®)
	ROS1	Crizotinib <sup>BM</sup> (Xalkori®)
Anticorps (AC) dirigés sur RTK membranaire [IV]	EGFR (ErbB1)	Cetuximab <sup>BM</sup> (Erbix®) Panitumumab <sup>BM</sup> (Vectibic®)
	HER 2/3/4 (ErbB2/3/4)	Pertuzumab <sup>BM</sup> (Perjeta®) Trastuzumab <sup>BM</sup> (Hermuza®, Kanjinti®, Ontruzant®, Herceptin®, Ogivri®, Trazimera®) Trastuzumab emtansine <sup>BM</sup> (Kadcyla®)
	VEGF, VEGFR	Ramucirumab (Cyramza®)
Autres inhibiteurs enzymatiques [per os]	PARP	Olaparib <sup>BM</sup> (Lynparza®)
Autres biomédicaments [IV]	RANK	Dénosumab (Prolia®, Xgeva®)
	VEGF, VEGFR	Aflibercept (Eylea®, Zaltrap®) Bévacizumab (Avastin®)

<sup>BM</sup> : nécessite la présence de biomarqueurs spécifiques sur les cellules cancéreuses du patient pour être administrée.    { } action secondaire.    [ ] : Mode d'administration.    IV : intraveineuse.

### 1.2.3.3. Protocole de traitement des thérapies ciblées (fig.2)



**Figure 2.** Protocole de traitement par Thérapies ciblées (fig.2)

1. RCP : Si le cancer diagnostiqué est éligible à un traitement par thérapies ciblées, un test moléculaire est réalisé
2. Test moléculaire : Permet l'identification de « biomarqueurs » (molécules ou protéines surexprimées ou anormalement absentes au niveau des cellules tumorales ou de leurs micro-environnements) afin de déterminer une réponse prédictive au traitement.
3. Décision thérapeutique : choix du traitement administré au patient en fonction des résultats du test moléculaire.
4. Traitement
5. Fin de traitement : examen de surveillance (imagerie, biologie)

### 1.2.4. Immunothérapies (48–54)

L'immunothérapie a connu un essor thérapeutique ces dix dernières années en raison des nouvelles connaissances fondamentales sur l'immunologie du cancer.

Les cellules cancéreuses sont capables au fur et à mesure de leur développement de modifier leurs propriétés phénotypiques afin d'échapper aux mécanismes de défenses immunitaires naturels du patient, en cessant d'exprimer certains antigènes tumoraux immunogènes à la surface de leurs membranes cytoplasmiques ou en bloquant directement la réponse immunitaire.

Cette thérapie repose sur les capacités d'adaptation et d'apprentissage du système immunitaire (lymphocyte T, lymphocyte B, cellules présentatrices d'antigènes, cellules natural killer, cellules dendritiques) et de molécules de l'inflammation comme les cytokines dont le rôle est de défendre l'hôte face à différentes agressions.

L'immunologie anticancéreuse ne vise pas directement les cellules tumorales **mais a pour vocation d'éduquer le système immunitaire naturel du patient à reconnaître les cellules cancéreuses et/ou à renforcer ses capacités de défense** dans le but de stopper ou de ralentir la croissance tumorale et/ou de détruire les cellules cancéreuses.

#### 1.2.4.1. Indications de l'immunothérapie

Elle peut être employée en monothérapie ou associée à d'autres traitements anticancéreux.

#### 1.2.4.2. Molécules utilisées et mode d'actions (55)

De nombreux produits d'immunothérapie peuvent être utilisés en particulier en fonction de l'éligibilité du cancer du patient à ce type de traitement. Les principales molécules utilisées et leurs modes d'action sont rapportés dans le Tableau 8 suivant.

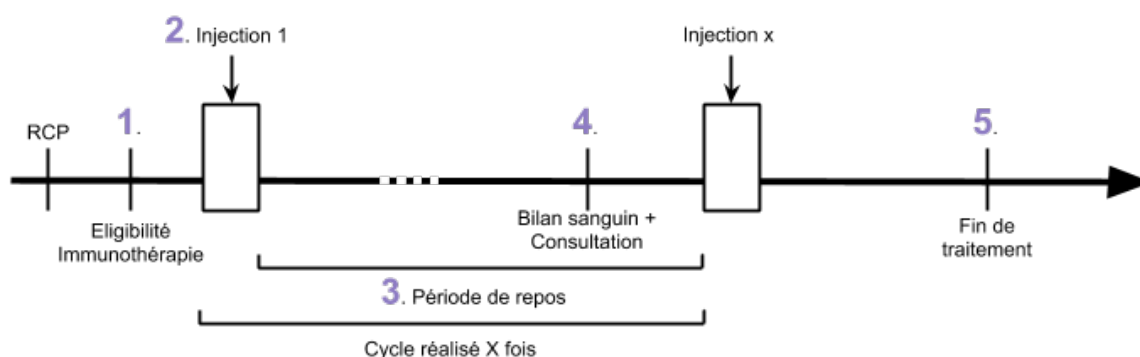
**Tableau 8.** Molécules utilisées en immunothérapie et leurs modes d'actions

Catégorie	Classe thérapeutique	Modes d'actions	DCI (nom commercial)
Anticorps monoclonaux	Inhibiteurs des points de contrôles	Anti PDL-1	Atézolizumab (Tecentriq®), Avelumab (Bavencio®), Durvalumab (Imfizi®)
		Anti PD-1	Cemiplimab (Libtayo®), Nivolumab (Opdivo®), Pembolizumab (Keytruda®)
		Anti CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)
	Anticorps monoclonaux	Anti CD30 + antineoplasique	Brentuxumab Vedotine (Adcetris®)

	conjugués à une toxine	Anti CD33 + cytotoxique ADN	Gemtuzumab Ozogamicine (Mylotang®)
		Anti CD22 + cytotoxique ADN	Inotuzumab Ozogamicine (Besponsa®)
	Anticorps monoclonaux conjugués à un radio-isotope	Anti CD20	Ibritumomab Tiuxétan (Zevalin®)
			Obinutuzumab (gazyvaro®), Ofatumumab (Arzerra®), Rituxumab (Rixathon®, Truxima®, Mabthera®)
	Anticorps monoclonaux bispécifiques	Anti CD3 + Anti CD19	Blinatumomab (Blincyto®)
	Autres	Anti EpCAM + Anti CD3	Catumaxomab (Removab®)
		Anti CD38	Daratumumab (Darzalex®)
		Anti GD2	Dinutuximab beta (Qarziba®)
		Anti IL-6	Siltuximab (Sylvant®)
	Modificateur de la réponse immunitaire	Interféron	Interféron alpha 2a (Roferon®)
			Interféron alpha 2b (Introna®)
		Interleukine	Aldesleukine

			(Proleukin®)
		Autre	Tasonermine (Beromun®)
			BCG germe rivit (BCG medac®)
Thérapie immunocellulaire autologue	Cellule T autologue génétiquement modifiée ex vivo	CAR-T anti CD19	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), Tisagenlecleucel (Kymriah®)

#### 1.2.4.3. Protocole de traitement de l'immunothérapie (fig.3)



**Figure 3.** Protocole de traitement par immunothérapie (fig.3)

1. Eligibilité à l'Immunothérapie : la détermination de l'accès à un traitement immunothérapeutique est encore à ce jour un enjeu de recherche majeur. Certains biomarqueurs potentiels ont déjà été identifiés mais leurs pertinences en pratique clinique et leur degré de validation sont très variables.
2. L'injection se fait à l'hôpital par intraveineuse et peut durer de 30 à 90 min.
3. La période de repos est variable et peut durer de 2 à 4 semaines en fonction des médicaments et de leur posologie.
4. Chaque nouvelle injection est précédée d'un bilan sanguin évalué lors d'une consultation afin de vérifier les effets du traitement. Un scanner peut aussi être demandé mais de manière non systématique.
5. Lorsque le patient est considéré comme guéri, un suivi est réalisé tous les 3 mois la première année, puis une fois par an les années suivantes.

### 1.2.5. Hormonothérapies (56–59)

La croissance de certains cancers est stimulée par la production physiologique d'hormones par l'organisme.

L'hormonothérapie a pour objectifs de **bloquer la synthèse d'hormones par l'organisme et/ou d'empêcher leurs fixations aux récepteurs** cellulaires afin de ralentir ou de stopper la croissance tumorale.

#### 1.2.5.1. Indications des hormonothérapies

L'hormonothérapie peut être utilisée seule mais est la plupart du temps associée à d'autres traitements anticancéreux de manière néoadjuvante, adjuvante ou métastatique. Elle est fréquemment indiquée dans les cancers du sein et de la prostate qui sont les cancers les plus fréquents, respectivement chez la femme et chez l'homme. De plus, ces traitements sont prescrits sur des périodes prolongées de plusieurs années.

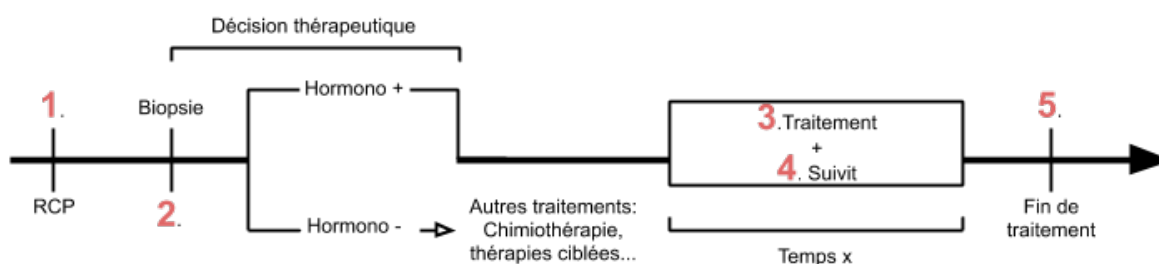
#### 1.2.5.2. Molécules utilisées et mode d'action (60)

**Tableau 9.** Molécules utilisées en hormonothérapie et leurs modes d'actions

Catégories	Modes d'action	DCI (Nom commercial)
Antihormones et apparentés	Antagoniste de la GnRH	Degarelix acétate INJ (Firmagon®)
	Antiandrogènes	Abiratérone CP (Zytiga®), Apalutamide CP (Erleada®), Bicalutamide CP (Casodex®, Ormandyl®), Cyprotérone CP (Androcur®, Diane®, Climene®), Enzalutamide CP (Xtandi®), Nilutamide CP (Anandron®)
	Antiestrogènes	Fulvestrant INJ (Faslodex®), Tamoxifène CP (Nolvadex®), Torémifène CP (Fareston®)

	Inhibiteur de l'aromatase	Anastrozole CP (Arimidex®), Exémestane CP (Aromasine®), Létrozole CP (Femara®)
Hormones et apparentés	Analogue de la GnRH	Goséréline INJ (Zoladex®), Leuproréline INJ (Eligard®, Enantone®), Triptoréline INJ (Decapeptyl®, Gonapeptyl®)
	Analogue de la somatostatine	Lanréotide INJ (Somatuline®), Octréotide INJ (Sandostatine®, Siroctid®, Tektrotyd®)
	Estrogène	Diéthylstilbestrol CP (Distibene®)
	Progestatif	Médroxyprogestérone acétate INJ (Depo-Prodasone®), Mégestrol CP (Megace®)

#### 1.2.5.3. Protocole de traitement des hormonothérapies (fig.4)



**Figure 4.** Protocole de traitement par hormonothérapie (fig.4)

1. RCP : Si le cancer diagnostiqué est éligible à un traitement par hormonothérapie, une biopsie est réalisée.
2. Analyse de la présence de récepteurs hormonaux à la surface des cellules cancéreuses afin de déterminer si le cancer est hormono dépendant.
3. Le type, les modalités et la durée du traitement dépendent du type de cancer traité et de la réaction au traitement. L'hormonothérapie peut être utilisée sur un temps déterminé ou administrée tant que le cancer réagit au traitement.



4. L'hormonothérapie est la plupart du temps un traitement au long court sur plusieurs années. Des consultations de suivi sont programmées tout au long du traitement afin d'évaluer les effets secondaires et son efficacité.
5. Fin de traitement

#### 1.2.6. Les traitements associés

##### 1.2.6.1. Les biphosphonates (61–64)

D'après la classification Vidal, les bisphosphonates en cancérologie sont catégorisés comme traitements associés car ils ne contribuent ni à l'arrêt de la croissance tumorale ni à sa destruction.

Les bisphosphonates en oncologie sont utilisés dans le but de **prévenir de possibles complications osseuses liées aux métastases osseuses** qui surviennent dans presque 50% des cas de cancer, tels que les fractures osseuses, une hypercalcémie ou des compressions neurologiques entraînant une dégradation importante de la qualité de vie du patient, par une perte progressive d'autonomie. Ils sont également utilisés pour traiter les ostéoporoses importantes induites par une hormonothérapie.

##### 1.2.6.2. La radiothérapie (65–69)

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers qui repose sur l'utilisation d'un **rayonnement ionisant ayant pour but, la destruction des cellules cancéreuses, et/ou l'arrêt de leurs multiplications par altération de leur ADN.**

On distingue 2 types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe : Elle repose sur l'utilisation d'un accélérateur linéaire qui va produire un rayonnement ionisant en faisceau à proximité du patient, pénétrant la peau afin d'irradier la tumeur.
- La radiothérapie interne : appelée aussi Curiethérapie, elle consiste à placer la source radioactive directement dans ou au contact de la tumeur, à l'intérieur du corps du patient. Cela permet un traitement plus ciblé et donc réduit l'impact sur les tissus sains.

La radiothérapie peut avoir 2 objectifs :

- La radiothérapie à visée curative : Elle a pour but de détruire toutes les cellules cancéreuses et donc de guérir la maladie.
- La radiothérapie à visée palliative : Elle a pour but de soulager la douleur ou d'autres symptômes ainsi que de freiner l'évolution de la tumeur. On parle aussi de radiothérapie symptomatique.

La radiothérapie indiquée pour les cancers ORL peut **avoir un impact majeur au niveau dentaire et parodontal** et des mesures préventives sont habituellement réalisées pour minimiser l'impact du traitement. Les conséquences de ces traitements ont été largement documentées dans la littérature et ne seront donc pas décrites dans ce travail.

**Tableau 10.** Les différents types de radiothérapies et leurs indications

Type de radiothérapies	Chronologie	Objectifs
Radiothérapie néoadjuvante ou préopératoire	Avant la chirurgie	Diminuer la taille de la tumeur afin de faciliter l'intervention chirurgicale et diminuer les risques de récurrence
Radiothérapie adjuvante ou post opératoire	Après la chirurgie	Élimine les cellules cancéreuses résiduelles et minimise les risques de récurrence.
Radiothérapie peropératoire	Pendant la chirurgie	Exposition directe de la tumeur (ou de la zone où se trouvait la tumeur) à une dose de rayonnement élevé unique. Elle permet de réduire l'irradiation des tissus sains
Radiochimiothérapie concomitante	Avant ou pendant la chimiothérapie	Rendre les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayonnements. on parle de radiosensibilisation

La radiothérapie peut être utilisée seule, en monothérapie, mais est la plupart du temps associée à d'autres traitements, chirurgicaux ou médicamenteux (chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie...). Elle peut donc intervenir à différentes étapes du traitement en cas de plurithérapie. (tab.10)

#### 1.2.6.3. La chirurgie (70–73)

Le traitement du cancer par chirurgie est de plus en plus fréquent, environ 80% des cas, et reste l'un des moyens les plus efficaces.

Elle a pour but de retirer du tissu tumoral, en totalité ou en partie, on parle d'exérèse ou de résection. La chirurgie concerne aussi les ganglions lymphatiques locorégionaux des parties drainant la zone où siégeait la tumeur afin d'éviter la propagation des cellules cancéreuses par ceux-ci et donc le risque de métastase.

**Tableau 11.** Les différents types de chirurgies oncologiques et leurs indications

Types de Chirurgie	Objectifs
Chirurgie à visée curative	Éliminer complètement le tissu tumoral avec des marges opératoires saines, c'est-à-dire un tissu sain sur toutes les zones où se trouvait la tumeur
Chirurgie à visée diagnostique	Biopsie de la tumeur afin de déterminer le traitement à visée curative le plus efficace
La chirurgie associée	Diminuer la taille de la tumeur dans le but de faciliter l'action d'un traitement complémentaire (radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées...). On parle aussi de « debulking »
La chirurgie à visée palliative	Diminuer les douleurs et/ou de faciliter le fonctionnement de l'organe touché

### 1.3. LE PARODONTE (74–77)

Le parodonte est l'ensemble des tissus permettant l'ancrage de la dent. Il est constitué par la gencive, le ligament alvéolo-dentaire ou desmodonte, l'os alvéolaire et le ciment. Chacun de ses différents tissus est composé de différentes cellules (les cellules épithéliales, les cellules du tissu conjonctif gingival, les cellules desmodontales et les cellules osseuses). Elles jouent un rôle bien défini et possèdent des propriétés histologiques propres.

La gencive forme le parodonte superficiel, elle est composée d'un tissu conjonctif recouvert par un épithélium kératinisé. Le tissu conjonctif gingival est principalement composé de fibres collagéniques et de fibroblastes alors que l'épithélium est composé de cellules épithéliales kératinisées et non kératinisées.

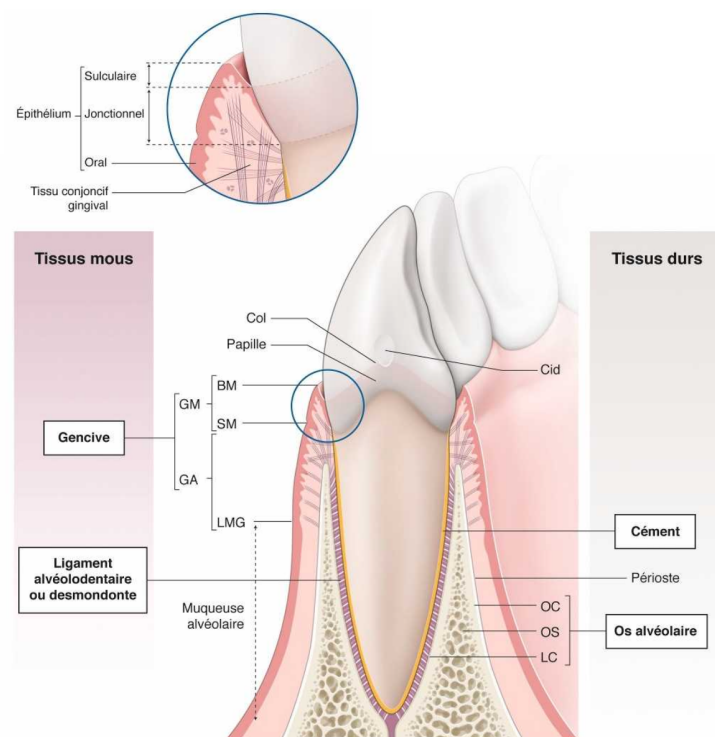
Le sertissage de la gencive autour de la dent se fait par un système d'attache épithélio-conjonctif perméable permettant des échanges de fluides.

Les autres composants du parodonte (ligament alvéolodentaire, os alvéolaire, ciment) forment le parodonte profond. Ces différents tissus présentent une unité physiologique avec des interactions permanentes et assurent l'ancrage de la racine dans son alvéole en s'adaptant aux différentes contraintes qui s'exercent sur les dents.

Le ligament alvéolo-dentaire est constitué par un faisceau de fibre entre l'os et la dent baignant dans une matrice extracellulaire comprenant différents types cellulaires comme des fibroblastes, des cellules des restes épithéliaux de Malassez, des monocytes, des macrophages ainsi qu'un réservoir cellulaire dans lequel on trouve des cémentoblastes, des ostéoblastes, des ostéoclastes, etc...

L'os alvéolaire est composé au niveau cellulaire d'ostéoblastes, d'ostéocytes et d'ostéoclastes.

Enfin le ciment est divisé en trois types : le ciment acellulaire afibrillaire, le ciment acellulaire à fibre extrinsèque et le ciment cellulaire à fibre intrinsèque comprenant dans sa formation, des cémentoblastes et des cémentocytes.



**Figure 5.** Les quatre composantes du parodonte (74)

BM : bord marginal ; CA : ciment acellulaire ; CC : ciment cellulaire ; Cid : contact inter-dentaire ; GA : gingive attachée ; GM : gingive marginale ou libre ; LC : lame cribriforme ; LMG : ligne mucogingivale ; OC : os cortical ; OS : os spongieux ; SM : sillon marginal

### 1.3.1. Le parodonte sain et réduit (78,79)

Un système d'attache sain correspond à une normalité de référence située juste après l'éruption complète de la dent sur l'arcade, mais cette normalité physiologique est soumise à des variations dues notamment, à l'âge et à la position de la dent sur l'arcade.

Un parodonte est considéré comme sain lorsqu'il ne présente pas de saignement ponctuel, ni de saignement au sondage et si on ne relève pas de profondeur de sondage supérieure à 3mm ou de perte d'attache, il est cliniquement intact.

Un parodonte réduit est une situation dans laquelle le niveau osseux et la hauteur de l'attache épithélio-conjonctive ont subi des modifications dues à une alvéolyse ainsi qu'à une perte d'attache.

Cette situation concerne :

- Les patients avec un antécédent de maladie parodontale telle qu'une parodontite, traitée, guérie et stabilisée.
- Les patients sans antécédents de maladie parodontale, mais présentant des récessions localisées qui peuvent être d'origine traumatique (brossage excessif) ou orthodontique, ainsi que ceux ayant reçu un traitement localisé par élongation coronaire chirurgicale.



**Figure 6.** (Courtoisie de Romain Ohanessian)  
Photos cas clinique - parodonte sain (à gauche) vs parodonte sain réduit (à droite)

### 1.3.2. Le parodonte malade (78,80,81)

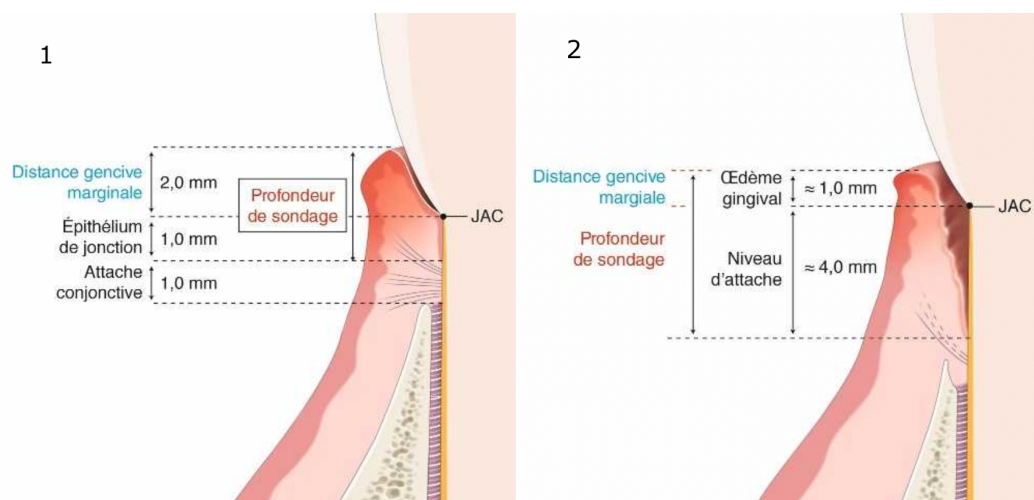
La maladie parodontale est un processus pathologique touchant le système de soutien de la dent (gencive, cément, ligament parodontal et l'os alvéolaire) d'origine

microbienne constitué de lésions inflammatoires entraînant une atteinte plus ou moins importante de ses différentes structures.

Ce processus peut toucher :

- Le parodonte superficiel, on parle alors de gingivite. Cela correspond à une inflammation de la gencive cliniquement visible sans perte d'attache.
- Le parodonte profond, correspondant à une atteinte du parodonte superficiel associé à une perte d'attache entraînant une lyse de l'os alvéolaire. On parle alors de parodontite.

Gingivite et parodontite sont le continuum d'un même processus inflammatoire. C'est-à-dire qu'une gingivite n'évolue pas forcément vers une parodontite, mais un diagnostic de parodontite suppose le passage par un stade de gingivite.



**Figure 7.** Exemple de site chez un adulte atteint de gingivite (1) et de parodontite (2) (82); JAC : jonction amélocémentaire

La gingivite est une lésion inflammatoire de la gencive résultant d'interactions entre le biofilm de la plaque dentaire et la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte, qui reste contenue dans la gencive et ne s'étend pas à l'attache parodontale (cément, ligament parodontal et os alvéolaire). Cette inflammation reste confinée à la gencive et est réversible.

Dans la classification des maladies parodontales de Chicago 2017 (81), une gingivite non induite par la plaque est également décrite. On retrouve dans cette catégorie, différentes gingivites modifiées par des facteurs systémiques et notamment liées à des agents pharmacologiques ou à des affections hématologiques. Enfin, les accroissements gingivaux médicamenteux font également partie des pathologies parodontales décrites.

**Tableau 12.** Critères cliniques de la santé parodontale et des maladies gingivales

Santé gingivale et parodontale						
	Sans parodontite				Avec parodontite traitée	
	Parodonte intact		Parodonte réduit			
	Santé	Gingivite	Santé	Gingivite	Santé	Gingivite
Perte d'attache	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Profondeur de sondage*	≤ 3mm	≤ 3mm	≤ 3mm	≤ 3mm	≤ 4mm	≤ 3mm
Saignement au sondage	< 10%	≥ 10%	< 10%	≥ 10%	< 10%	≥ 10%
Alvéolyse radiographique	Non	Non	Possible	Possible	Oui	Oui
Gingivite induite par la plaque						
Gingivite non induite par la plaque						

\*Force de sondage : 20 à 25 grammes ; pas de pseudo-poche

La parodontite est une maladie inflammatoire multifactorielle associée à des bactéries parodontopathogènes et une réponse inflammatoire modifiée, caractérisée par la destruction progressive de l'appareil de soutien des dents. Ses principales caractéristiques comprennent la perte du support tissulaire parodontal, qui se manifeste par une perte d'attache clinique, une perte osseuse alvéolaire évaluée par la radiographie, la présence de poches parodontales et un saignement gingival.

Selon Albandar et al (83), les parodontites peuvent également être des manifestations d'une maladie systémique ou de traitements médicamenteux.

Ces auteurs décrivent des parodontites dans des cas de neutropénie sévère (83). Certaines pathologies le Syndrome Haim Munk et le Syndrome Chediak Higashi, peuvent se rapprocher du contexte général induit par les chimiothérapies caractérisées par une neutropénie sévère. Les manifestations parodontales décrites dans ce type d'affections semblent très proches des effets constatés sur le parodonte à la suite des traitements par molécules anticancéreuses. Une inflammation gingivale sévère, une perte d'attache parodontale, une perte osseuse alvéolaire voire des ulcérations sont parfois constatées.

Il est également mentionné dans cet article, des parodontites à la suite de traitement par molécules anticancéreuses (83 Table I 2 médicaments). Les traitements par chimiothérapie et les traitements par thérapie ciblée : vascular endothelial growth factor (VEGF), tyrosine kinase inhibitors (TKIs) sont décrits comme pouvant être à l'origine de parodontite.(Tableau 13)

**Tableau 13.** Traitements ayant un effet sur le parodonte

Type of medication	Effect on periodontitis	Quality of evidence of association	Reference
<b>For malignancies</b>			
Anticancer chemotherapy	Increase	Case-control	(84)
VEGF inhibitors (bevacizumab)	Increase	Case report	(85,86)
TKIs (sunitinib)	Increase	Case report	(87)

TKIs, tyrosine kinase inhibitors ; VEGF, vascular endothelial growth factor (83)

Une parodontite peut être définie selon :

- Le stade, basé sur la sévérité et la complexité de la maladie
  - Stade I : Parodontite initiale
  - Stade II : Parodontite modérée
  - Stade III : Parodontite sévère avec la perte potentielle de dents
  - Stade IV : Parodontite sévère avec la perte potentielle de toute la denture
- L'étendue et la distribution :
  - Localisée : moins de 30% des sites atteints



- Généralisée : plus de 30% des sites atteints
- Distribution incisive ou molaire
- Le grade : informations sur le risque de progression de la maladie, les aspects biologiques, le pronostic du traitement et sur la santé générale
  - Grade A : Progression lente
  - Grade B : Progression modérée
  - Grade C : Progression rapide

**Tableau 14.** Stades de la parodontite en fonction de sa sévérité, de sa complexité et de son étendue (81)

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
<b>Sévérité</b>	Perte d'attache interdentaire*	1 à 2 mm	3 à 4 mm / non	≥ 5mm	≥ 5mm
	Alvéolyse radiographique	< 15%	15 à 33%	≥ 50%	≥ 50%
	Dents absentes pour raison parodontale	0	0	≤ 4	≥ 5
<b>Complexité</b>	Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentielle ment	Horizontale essentielle ment	Verticale ≥ 3 mm	Verticale ≥ 3 mm
	Lésions inter-radiculaires	Non ou Classe I	Non ou classe I	Classe II ou III	Classe II ou III
	Défaut Crestal	Non ou léger	Non ou léger	Modéré	Sévère
	Besoin en réhabilitation complexe**	Non	Non	Non	Oui
<b>Étendue</b>	Elle est considérée comme localisée quand elle touche < 30% des dents et généralisées si elle touche > 30% des dents				

\*au site le plus atteint. \*\*à moduler en fonction de dysfonction masticatoire, de trauma occlusal secondaire (mobilité ≥ 2), d'effondrement occlusal, de moins de 20 dents résiduelles (10 paires antagonistes)

**Tableau 15.** Rapidité de progression de la parodontite définie par différents grades (81)

	Taux de Progression	Grade A Faible	Grade B Modéré	Grade C Rapide
<b>Critères</b>	Perte d'attache ou alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mm	≥ 2 mm
	Ration pourcentage d'avéolyse/âge*	< 0,25	0,25 à 1	> 1
	Ration quantité de plaque/destruction parodontale**	Importante / faible	Normal	Faible / Importante
<b>Facteurs modifiants</b>	Consommation quotidienne de cigarette	Non	< 10	≥ 10
	Diabète	Non	Oui HbA1c < 7%	Oui HbA1c ≥ 7%

\*au site le plus atteint. \*\*attention à certaines formes spécifiques avec atteintes des molaires/incisives.

## 2. REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

### 2.1.INTRODUCTION

Le nombre de personnes atteintes d'un cancer ne cesse de croître ces dernières années, 215800 cas en 1990 pour 382000 cas en 2018 cf. Tableau 1, et par lien de cause à effet, le nombre de personnes traitées pour un cancer augmente. La probabilité que le chirurgien-dentiste prenne en charge un patient recevant ou ayant reçu un traitement anticancéreux est de plus en plus importante.

Il existe de nombreux effets secondaires indésirables connus et classifiés dans la littérature des traitements anticancéreux sur la cavité buccale, avec principalement les risques de radionécrose liés à la radiothérapie, les mucites induites par la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou la radiothérapie, la xérostomie, la dysgueusie,

la dysphagie, l'odynophagie, des sensations de brûlure ou de picotement avec des douleurs et une sensibilité des muqueuses et des gencives.

L'influence des molécules anti-cancéreuses sur le parodonte a été très peu décrite dans la littérature, pourtant de nombreux effets secondaires (douleurs gingivales, saignements gingivaux spontanés, apparition de lésions ulcéro-nécrotiques) sont rapportés par *Nicolatou-Galitis et al.*(87) et *Gujral et al.*(85). L'étude des conséquences des molécules anticancéreuses sur le parodonte pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie future des patients. En effet, un mauvais état de santé bucco-dentaire notamment lié à une parodontite peut être à l'origine de douleurs, d'inconfort, de problèmes fonctionnels et esthétiques, pouvant engendrer des conséquences dans la nutrition et les relations personnelles.

**L'objectif de cette revue systématique de la littérature est d'évaluer l'influence des molécules utilisées dans le traitement du cancer sur le parodonte.**

## 2.2. MATERIELS ET METHODE

### *Question ciblée*

Quelle est l'influence des molécules anticancéreuses sur la santé parodontale ?

### *Protocole et critères d'éligibilité*

Cette revue systématique a été menée conformément aux lignes directrices des revues systématiques et des méta-analyses (PRISMA) ainsi que la méthode patient, intervention, comparaison et résultats (PICO)

P : Patients > 18 ans traité par molécules anticancéreuses.

I : Patient traité par molécules anticancéreuse présentant une parodontite ou une gingivite sur la cavité buccale en cours de traitement.

C : Situation avant, pendant ou après traitement par molécules anticancéreuses.

O : Evolution de la santé parodontale.

### *Sources d'information et recherche documentaire*

La recherche électronique avec les termes "Drug therapy", "antineoplastic agent", "periodontium", "periodontal diseases" et "periodontitis" a été effectuée sur une source: MEDLINE (PubMed).

Au vu du nombre d'articles sans lien avec le sujet, une deuxième recherche a été réalisée en précisant les termes :

- Le terme "Drug therapy" a été remplacé par les termes "induction chemotherapy", "Consolidation chemotherapy", "Maintenance chemotherapy", "Molecular targeted therapy"
- Les termes "antineoplastic combined chemotherapy protocols", "antineoplastic agents, hormonal", "Immune checkpoint inhibitors", "Angiogenesis inhibitors", ont permis de préciser le terme "antineoplastic agent"
- Le terme "periodontium" a été associé au qualificatif "drug effect"
- Les termes "periodontal diseases" et "periodontitis" n'ont pas été modifiés

Le terme neutropénie n'a pas été utilisé comme mot clé car le nombre d'articles issus de ces recherches était trop important et les résultats manquaient de précision.

Les MeSh termes utilisés ont été les suivants: (dernière recherche le 20/01/2021)  
(induction chemotherapy\* OR consolidation chemotherapy\* OR maintenance chemotherapy\* OR molecular targeted therapy\* OR antineoplastic agents\* OR angiogenesis inhibitors\* OR immune checkpoint inhibitors\* OR antineoplastic combined chemotherapy protocols\* OR antineoplastic agents, hormonal\*) AND (periodontium/drug induced\* OR periodontal diseases\* OR periodontitis\*)

Une recherche manuelle a également été effectuée en examinant l'article d'Albandar et al., 2018 (83) référencé dans le World Workshop de Chicago sur la nouvelle classification des parodontites en 2017.

Il existe dans cette classification actuelle des maladies parodontales World Workshop 2017 (78):

- une section concernant les tumeurs néoplasiques primaires de localisation buccale,
- une section sur les métastases secondaires au niveau des tissus parodontaux,
- une section sur les pathologies à l'origine de neutropénie sévère
- une section sur les traitements systémiques

Les traitements anticancéreux tels que la chimiothérapie et les thérapies ciblées (VEGF, TKI) sont mentionnés comme ayant des effets sur le parodonte.

Un auteur (UMDF) a vérifié le titre, le résumé et enfin le texte intégral sur les critères d'éligibilité prédéfinis. Puis il a été extrait les données suivantes (si disponibles) : auteur, année de publication, conception de l'étude, critères d'inclusion, objectif et protocole de l'étude, nombres de patients et type de traitement anticancéreux, procédure clinique, résultats. Si elles ne sont pas spécifiquement déclarées, les données / valeurs ont été calculées à partir des graphiques / tableaux inclus dans les publications, le cas échéant.

#### *Type d'étude*

Les études sélectionnées ont été publiées entre 1999 et 2019. Elles comprennent des études rétrospectives, prospectives, des rapports de cas, des revues et des articles de synthèse en langue anglaise.

#### *Critère d'exclusion*

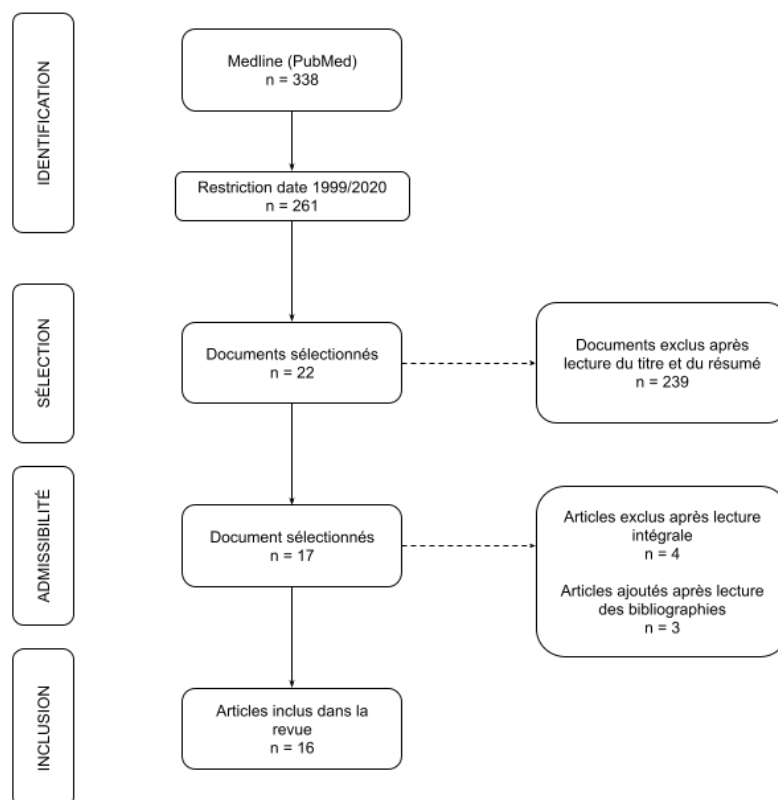
Les études traitant des manifestations buccales induites par le cancer ont été exclues. Les études traitant des manifestations buccales induites par un traitement par molécules anticancéreuse associé à une radiothérapie de la tête et du cou ont été exclues.

## 2.3. RÉSULTATS

### 2.3.1. Synthèse des résultats

#### *Sélection des études*

L'organigramme de la recherche de la littérature est présenté dans la figure 8. 16 articles ont été sélectionnés.



**Figure 8.** Flowchart de recherche des articles

### *Caractéristiques des études*

Il a été décidé de sélectionner les articles qui ont été publiés entre 1999 et 2019. Ils comprennent 3 études prospectives, 1 étude rétrospective, 3 rapports de cas, 2 revues systématiques et 7 articles de synthèse.

### *Résumé des résultats*

Les résumés des résultats sont présentés dans les tableaux récapitulatifs des études et articles sélectionnés (cf tableaux 16,17) et permettent de répondre à 4 questions.

**Tableau 16.** Résultats des études cliniques. Données brutes issues des publications

Étude Type d'étude	Détails de la population :		Critère(s) étudiés	Résultats
	a. Nombre de patients	b. Type de cancer c. Type de traitement oncologique		
<b>Nicolatou-Galitis et al. (2012)</b>  <b>Rapport de 2 cas.</b>	a. 2 b. Carcinome rénal c. Sunitinib	- Apparition de pathologies buccales	- Cas 1 : saignement spontané, ulcération douloureuse des papilles et de la gencive marginale libre. Symptomathologie semblable à une GUN - Cas 2 : nécrose osseuse exposée dans la cavité buccale avec inflammation de la muqueuse périphérique. Diagnostic ONM grade 2	
<b>Gujral et al. (2008)</b>  <b>Rapport de cas.</b>	a. 1 b. Cancer du poumon T2N3M0 c. Bevacizumab	- Apparition de pathologies buccales	- A 18 semaine: apparition d'une récession en vestibulaire de 31 - A 10 mois: Récession vest 31/41, liseret blanc vestibulaire 33 et 43, Tarte interdentaire - Il est possible que l'inhibition de l'angiogenèse puisse créer, par l'absence de formation de nouveaux vaisseaux sanguins, un manque d'apport en oxygène et nutriments des tissus entraînant une ischémie et leur nécrose	
<b>Garcia-Chias et al. (2019)</b>  <b>Prospective</b>	a. 369 b. Chimiothérapie c. Tumeurs cancéreuse ou cancer hematologique	- Déterminer la prévalence des effets indésirables de la chimiothérapie sur la cavité buccale et le risque de développer une maladie parodontale	- 85% des patients présentent des effets indésirable sur la cavité buccale - 24,9% présentent une gencive rouge et/ou œdémateuses, 0,8% présentent un saignement spontané - Plus le risque parodontale est élevé plus le risque que les patients présentent un effet indésirable sur la cavité buccale augmente	
<b>Ogawa et al. (2013)</b>  <b>Rétrospective</b>	a. 26 b. Bevacizumab c. Cancer colorectal	- Manifestation de parodontite	- Seul les patients présentant une parodontite après le début du traitement sont inclus dans l'étude : sur un groupe de 274 patients, 26 sont sélectionnés (9,5%) - L'hypothèse selon laquelle le bevacizumab affecte le parodonte est considérée mais d'autres études sont nécessaire afin de clarifier le lien entre le bevacizumab et la parodontite en précisant l'interaction du bevacizumab sur le VEGF dans les tissus gingivaux	

<b>Gilabert et al. (2013)</b>  <b>Prospective</b>	a. 116 b. Sunitinib c. Cancer rénal	- Évaluer la toxicité buccodentaire du sunitinib par rapport à un groupe de patient traité par chimiothérapie conventionnelle.	- Les patients du groupe S (sunitinib) présente plus de douleur (63%), plus de mobilité (43%), plus de saignement gingival (62%) que dans le groupe C (chimiothérapie) avec respectivement 39%, 24% et 39%. - La fréquence de consultation chez le dentiste augmente dans les 2 groupes S=25% et C=8% - Le sunitinib semble donc avoir une toxicité buccodentaire importante et supérieure au traitement par chimiothérapie conventionnelle
<b>Toljanic et al. (1999)</b>  <b>Prospective</b>	a. 48 b. Chimiothérapie c. Tumeurs cancéreuse ou cancer hematologique	- Créer un nouveau protocole à minima de prise en charge dentaire chez les patients allant recevoir une chimiothérapie	- 79% des patients présentent une parodontite avant le début du traitement - Les patients débutent le traitement par chimiothérapie sans intervention - 4% ont présenté des épisodes infectieux au niveau de la cavité buccale résolu par prise d'antibiotiques
<b>Soga et al. (2009)</b>  <b>Rapport de cas</b>	a. 1 b. Chimiothérapie c. Leucemie	- Montrer qu'une prise en charge par des patients allant recevoir une greffe de moelle et/ou une chimiothérapie permet d'éviter des épisodes de complications infectieuses systémiques lié à une neutropénie sévère causé par le traitement	- Réduction des poches parodontales de 4,1 +/- 1,5 mm à 3,0 +/- 0,6 mm - Difficulté d'analyse de la bactériémie non mise en évidence par rapport à la neutropénie. - Le patient n'a pas montré d'épisode de complication infectieuse. - Le traitement parodontal a permis d'éviter la prolifération des bactéries parodontales et ainsi empêcher leurs passage dans la circulation sanguine systémique.



**Tableau 17.** Résultats des documents de la littérature. Données brutes.

Articles Type d'articles	Détails: a. Nombre d'études b. Source c. Date	Objectifs	Résultats
<b>Albandar et al. (2018)</b> Revue		- Diagnostic des maladies systémiques et traitements affectant le parodonte	- Augmentation des risques de parodontites engendrées par la chimiothérapie, les traitements par bevacizumab, sunitinib et pazopanib
<b>Al-Dakkak (2011)</b> Revue de la littérature	a. 64 b. PubMed/Medline/EMB ASE c. 1990-2008	- Évaluer la connaissance actuelle dans la littérature de l'impact du traitement du cancer sur les dents et le parodonte	- La prévalence de la gingivite est de 20,3% dans la population étudiée. Tous les patients ayant une gingivite ont reçu un traitement par chimiothérapie. Difficulté d'évaluation de la santé parodontale à cause des différentes méthodes utilisées dans les 3 différentes études analysées.
<b>Zecha et al. (2019)</b> Revue		- Informer les praticiens et oncologues de l'impact des traitements anticancéreux, entraînant une neutropénie, sur la cavité buccale	- La neutropénie provoquée par le traitement chimio thérapeutique empêche les patients de développer correctement une réponse inflammatoire, des signes ou des symptômes, marquant l'apparition d'une infection parodontale. - Les bactéries et micro-organismes sont capables de passer dans la circulation systémique via les poche parodontales pouvant contribuer à l'apparition de complication infectieuse chez les patients en neutropénie ou immunodéprimé.
<b>Heasman et Hugues (2014)</b> Revue		- Évaluer dans la littérature l'impact des différents traitements anticancéreux les plus fréquents sur le parodonte	- La chimiothérapie cytotoxique est largement utilisée dans les traitements du cancer. Elle a de nombreux effets sur les tissus de la cavité buccale notamment dû à la neutropénie résultante, ce qui peut exacerber les maladies parodontales existante ou favoriser leur développement. - Les thérapies ciblées et l'immunothérapie (bevacizumab/sunitinib/pazopanib) : quelques études reportent leurs effets indésirables sur le parodonte

<p><b>Epstein et Stevenson-Moore (2001)</b></p> <p>Revue</p>		<p>- Identifier dans la littérature les complications parodontales liées aux traitements du cancer</p>	<p>- 10% des patients recevant une chimiothérapie ont des complications orales</p> <p>- Exacerbation des maladies parodontales existante lors de la chimiothérapie pendant la période de neutropénie</p> <p>- Augmentation des bactéries gram- pendant la chimiothérapie dans la flore bactérienne parodontale</p> <p>- Les signes inflammatoires sont absents ou diminués à cause de l'immunosuppression et donc difficile à évaluer</p>
<p><b>Raber-Durlacher et al. (2002)</b></p> <p>Revue</p>		<p>- Informer les praticiens de la pathogenèse de la maladie parodontale ainsi que du rôle des micro-organismes et de l'amplification de la maladie parodontale chez les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie</p>	<p>- Les infections parodontales sont souvent négligées et sous-diagnostiquées dans les phases de neutropénie liées aux traitements par chimiothérapie du cancer et donc leur rôle lors d'une infection généralisée est sous-évalué.</p> <p>- Les symptômes d'une infection du parodonte (rougeur, gonflement, saignement) peuvent être moins marqués à cause de la neutropénie car elle empêche une réponse inflammatoire normale.</p> <p>- On observe une augmentation de la proportion de bactéries gram négatives au niveau des poches parodontales</p>
<p><b>Nicolatou-Galitis et al. (2019)</b></p> <p>Revue systématique de la littérature</p>	<p>a. 31 b. PubMed/Embase c. 2009-2017</p>	<p>- Décrire des cas d'ostéonécrose de la mandibule liés à des traitements anticancéreux ne présentant pas de propriétés antiresorptives</p>	<p>- Entre 2009 et 2017, 42 cas d'ostéonécrose de la mâchoire liés à ce type de traitement ont été reportés</p>
<p><b>Epstein et al. (2014)</b></p> <p>Revue</p>		<p>- Identifier une méthode de prévention bucco-dentaire des patients ayant un cancer</p>	<p>- Nécessité de la prévention bucco-dentaire ainsi que d'un suivi régulier chez le chirurgien dentiste des patients sous traitement médicamenteux anticancéreux</p>
<p><b>Elad et al. (2008)</b></p> <p>Revue</p>		<p>- Montrer les effets d'une prise en charge dentaire et parodontale avant un traitement cytotoxique sur la survie des patients recevant le traitement.</p>	<p>- Une prise en charge dentaire et parodontale avant un traitement par chimiothérapie est la décision qui devrait être préférée afin d'assurer au maximum la survie des patients</p>

### 2.3.2. Est-ce que les traitements par molécules anti-cancéreuses ont un effet sur les tissus parodontaux ? (75,77,88–90)

*Al-Dakkak* (84) étudie dans sa revue systématique, l'association entre les traitements du cancer et les pathologies buccales. Une prévalence de gingivite de 20,3% a été retrouvée chez les patients ayant reçu une chimiothérapie. Cependant les auteurs ont constaté que l'indice de plaque ainsi que l'indice gingival étaient également plus élevés pour ces patients.

Des rapports de cas font état de différents effets des molécules anticancéreuses sur le parodonte.

*Nicolatou-Galitis et al.* (87) décrivent après des traitements par Sunitinib (molécules utilisées en thérapie ciblée) des symptômes similaires à une Gingivite Ulcéro-Nécrotique (GUN) avec des saignements spontanés et des ulcérations douloureuses des papilles.

*Gurjral et al.* (85) décrivent dans leur rapport de cas, l'apparition de récessions gingivales probablement liées à l'inhibition de l'angiogénèse suite à un traitement par Bevacizumab (molécules utilisée en thérapie ciblée)

Concernant les traitements des cancers par chimiothérapie ou par thérapie ciblée, les molécules anticancéreuses utilisées semble provoquer des effets indésirables rapportés par différent auteurs sur les tissus parodontaux.

**Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature concernant les effets de l'immunothérapie sur le parodonte.**

### 2.3.3. Quelle est la prévalence des parodontites chez les patients traités par médicaments anti-cancéreux ?

*Albandar et al.* (83) décrivent l'influence de certaines molécules anticancéreuses sur le parodonte et notamment des agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie ou en thérapie ciblée. Ces molécules augmentent la prévalence des parodontites.

Dans leur étude prospective, *Garcia-Chias et al.* (91) constatent que la prévalence des effets indésirables sur la cavité orale chez les patients traités par chimiothérapie est supérieure à 85%. Certains patients traités par chimiothérapie ont présenté des effets

indésirables sur la cavité orale : les auteurs rapportent en majorité l'apparition de xérostomies, de dysgueusies et de sécheresses labiales pouvant probablement influencer la prévalence de parodontite. 24,9% des patients présentent une gencive rouge et/ou œdémateuse et 0,8% présentent un saignement spontané. Chez ces patients, plus le risque parodontal est élevé, plus le risque de présenter un effet indésirable des molécules anticancéreuses sur la cavité buccale et le risque de développer une parodontite augmentent.

Dans leur étude clinique prospective *Gilbert et al.* (92) démontrent que les patients traités par Sunitinib (molécule anti-angiogénique cf. tableau 7) utilisé dans le traitement du cancer par thérapies ciblées présentent plus de douleur (63%), plus de mobilité (43%), et plus de saignement gingival (62%) que dans les patients du groupe C traités par chimiothérapie conventionnelle avec respectivement 39%, 24% et 39%.

Dans leur étude clinique rétrospective, *Ogawa et al.* (86) constate que 26 patients sur un total de 274 patients présentent une parodontite après le début du traitement anticancéreux en thérapie ciblée par bevacizumab (molécule anti-angiogénique cf. tableau 7). Il est à noter que seuls les patients ayant consulté un chirurgien-dentiste sont inclus dans l'étude. C'est-à-dire que 9,5% des patients ont présenté une parodontite alors qu'ils ont consulté un chirurgien-dentiste.

La prévalence des parodontites est donc importante chez les patients traités par molécules anticancéreuses. Cependant une liste des molécules incriminées et la prévalence des parodontites pour chacune d'elles reste encore à déterminer.

#### 2.3.4. Peut-on dire qu'il existe une parodontite dont l'agent causal principal est un médicament anti-cancéreux ?

##### 2.3.4.1. Effet de la neutropénie sur le parodonte

*Albandar et al.* (83) décrivent des phases de neutropénie chronique ou aiguë chez des patients traités par certaines molécules anticancéreuses (Chimio, ...) qui peuvent être associées à une augmentation du risque de maladie parodontale.

Moutsopoulos et al 2014 (93) décrivent dans le syndrome LAD (Leucocyte Adhesion deficiency) l'absence de neutrophiles dans les tissus parodontaux.

Dans les syndromes HMS (Haim-Munk Syndrome) une inflammation gingivale sévère ainsi qu'un taux de perte d'attache plus élevé et une perte dentaire plus précoce chez les patients atteints de parodontite a été constaté (94).

De même, chez les patients atteints de syndrome CHS (Chediak-Higashi syndrome), les auteurs constatent une inflammation gingivale sévère ainsi qu'une profondeur des poches parodontales plus élevées. La perte de l'os alvéolaire semblait progresser plus rapidement et conduisait à une perte plus rapide de l'organe dentaire (95).

Dans leur article *Zecha et al.* (96) montrent que les patients sont particulièrement à risque de développer une **pathologie infectieuse d'origine bactérienne pendant la phase de neutropénie induite par l'effet myélosuppresseur de la chimiothérapie**. Les infections parodontales sont souvent négligées et sous-diagnostiquées dans les phases de neutropénie liées aux traitements par molécules anti-cancéreuses. Leur rôle lors d'une infection généralisée est donc probablement sous-évalué. En effet, lors de complications infectieuses, l'origine est connue seulement dans 20 à 30% des cas.

*Heasman et Hugues* (97) rapportent que les infections chroniques asymptomatiques présentes avant le début du traitement par chimiothérapie sont susceptibles d'être exacerbées ou de se développer suite au traitement par chimiothérapie notamment due à l'effet myélosuppresseur de ce traitement et à la neutropénie résultante.

Selon *Raber-Durlacher et al.* (113), la neutropénie consécutive aux traitements par molécules anticancéreuses **est responsable d'une réponse inflammatoire moins marquée notamment au niveau du parodonte**. Les signes de la maladie parodontale (rougeur, œdème et saignement de la gencive) sont directement liés à l'inflammation du parodonte et **peuvent donc être plus discrets**.

La colonisation de la cavité buccale par des bactéries parodontopathogènes associée à une neutropénie peut participer au processus inflammatoire. Les poches parodontales sont le réservoir d'endotoxines Lipopolysaccharide, de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs de l'inflammation pouvant se propager à la circulation

systémique. L'apparition de complications infectieuses chez les patients en neutropénie ou immunodéprimé risque d'engager leur pronostic vital.

Une neutropénie qu'elle soit congénitale ou consécutive à un traitement par molécules anticancéreuses a donc une influence sur la prévalence et la sévérité des parodontites.

#### 2.3.4.2. Effet de la chimiothérapie sur le microbiote buccal et parodontal

D'après l'article d'*Epstein et Stevenson-Moore* (98), la chimiothérapie induit sur l'écosystème buccal une altération du microbiote oral. Une augmentation de la proportion des bactéries Gram négatives dans la flore bactérienne parodontale a été observée lors des phases de traitements par chimiothérapie. Les auteurs ont notamment noté une augmentation de la population de *Pseudomonas* et *Klebsiella Pneumoniae* ainsi qu'un développement de bactéries indigènes tel que *Staphylococcus Epidermidis*, *C. Albicans*, *S. Aureus*, et *P. aeruginosa*.

Les traitements par chimiothérapie ont des effets sur la flore bactérienne de la cavité buccale. On constate une augmentation des bactéries gram négative qui est à l'origine des maladies parodontales.

#### 2.3.4.3. Maladie parodontale et traitements anticancéreux antiangiogéniques

Le Sunitinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine-kinase et le Bevacizumab est un anticorps monoclonal utilisés dans les traitements par thérapie ciblée (thérapies ciblées cf. tableau 7).

Ces deux molécules ont un effet anti-angiogénique par leur action sur le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui est un facteur de croissance endothélial permettant la mise en place, le développement et le renouvellement du réseau vasculaire dans l'organisme. **Ces molécules inhibent la formation de vaisseaux sanguins au sein de la tumeur permettant ainsi de ralentir sa croissance ou même de diminuer sa taille.**

Dans leur étude clinique rétrospective, *Ogawa et al.* ainsi que *Gurjral et al.* (85,86), décrivent des effets secondaires parodontaux suite à un traitement par Bevacizumab,

tels que le développement de parodontite, de récession gingivale vestibulaire et l'apparition d'un liseré ulcéro-nécrotique au niveau du bloc incisivo-canin mandibulaire.

De même dans leurs rapports de cas, *Nicolatou-Galitis et al.* (87) font part des effets indésirables sur le parodonte chez les patients traités par Sunitinib tels que des saignements spontanés, des ulcérations douloureuses des papilles et de la gencive marginale libre .

Des effets indésirables de ces molécules utilisées en thérapies ciblées qui possèdent des propriétés anti-angiogéniques, tels que l'apparition de parodontites, de douleurs gingivales, de mobilités dentaires, de saignements gingivaux spontanés, de symptômes similaires à une gingivite ou parodontite ulcéro-nécrotique et d'ostéonécrose mandibulaire ont été répertoriés par les différents auteurs.

Pourtant ces effets secondaires ne font pas partie de la liste exhaustive des effets secondaires décrits pour ces molécules.

#### 2.3.4.4. Ostéonécroses liées aux traitements anticancéreux

Dans leur revue systématique, *Nicolatou-Galitis et al.* (99) font part de l'augmentation de cas d'ostéonécrose à la mandibule lié à des traitements anticancéreux ne présentant pas de propriété antiresorptive comme les agents anti-angiogéniques, les inhibiteurs des tyrosines kinase, la chimiothérapie, etc...

Entre 2009 et 2017, 42 cas d'ostéonécrose de la mâchoire liés à ce type de traitement ont été reportés (99) . Une exposition osseuse, la présence de douleurs et d'infections font partie des symptômes décrits et sont similaires histologiquement et radiologiquement aux cas d'ostéonécrose liés aux anti résorptifs osseux.

Il existe donc des cas d'ostéonécrose liés à certaines molécules utilisées dans le traitement du cancer. Cependant, les données concernant des cas d'ostéonécrose de la mâchoire liés à des agents ne présentant pas de propriété antiresorptive restent rares.

### 2.3.5. Quels sont les effets de l'influence des molécules anti-cancéreuses au niveau parodontal, sur la qualité de vie ? (100–104)

En France, les effets indésirables des molécules anticancéreuses sur la cavité buccale sont regroupés sous les termes de mucites, d'aphtes, de douleurs type picotement ou brûlure, de dysgueusie et de xérostomie.

Les recommandations de la Multinational Association of supportive Care in Cancer (MASCC) / International Society of Oral Oncology (ISOO) sur les bonnes pratiques cliniques pour la prise en charge des mucites induites par une thérapie anticancéreuse n'abordent par la question de la santé parodontale.

Les recommandations de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Supports (AFSOS), concernant la prévention et la prise en charge bucco-dentaire du patient sous chimiothérapie permettent au chirurgien-dentiste de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Par ailleurs, l'aspect parodontal y est abordé de manière succincte sous le terme de "foyer infectieux parodontal" regroupé avec le terme "foyer infectieux dentaires" sans définir une prise en charge particulière en cas de gingivite ou parodontite.

Ces effets indésirables ont un impact direct sur la qualité de vie du patient de par leurs dimensions douloureuses de manière générale (diurne et nocturne) et amplifiée au moment des repas entraînant une gêne et parfois l'impossibilité de s'alimenter, créant ainsi des situations de malnutrition. Au-delà de l'impact sur la santé générale, la dysgueusie associée à la douleur enlève tout plaisir gustatif au patient lors de ses repas, détériorant encore un peu plus sa qualité de vie. De plus, dans la société actuelle, la place de l'esthétique dentaire est importante, une détérioration par perte des dents, dyschromie, lésion muqueuse blanchâtre liée au traitement peut entraîner une perte de relation sociale et ainsi créer un isolement du patient atteignant directement sa qualité de vie.



## 2.4. DISCUSSION

Les études cliniques sur les complications parodontales pendant le traitement du cancer par molécules anti-cancéreuses sont rares. Des rapports de cas ont permis de montrer des effets négatifs sur la santé bucco-dentaire des patients traités par molécules anti-cancéreuses. Cependant, il n'existe pas assez de données comparables dans la littérature (différence de protocoles, différence de population étudiée, différence de molécules utilisées dans le traitement du cancer) pour pouvoir rendre une conclusion fondée et valable sur la prévalence des maladies parodontales chez les patients traités par molécules anticancéreuses.

La classification des maladies parodontales 2017 évoque la probable influence de certaines molécules anticancéreuses (cf tableau 13) sur le parodonte. Cependant, *Albandar et al.* (83) précise que le sujet est trop peu documenté dans la littérature actuelle.

La réalisation d'autres études cliniques permettrait d'informer les oncologues, les professionnels de santé accompagnant les patients au cours de leurs traitements anticancéreux et les chirurgiens-dentistes de ces conséquences afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

### 2.4.1. Mécanismes d'actions supposés des molécules anticancéreuses sur le parodonte (76,96)

#### *La Chimiothérapie*

Concernant les traitements par chimiothérapie, nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle les molécules utilisées en chimiothérapie ont un **effet cytotoxique sur les cellules épithéliales de la gencive** ainsi que sur les cellules des restes épithéliaux de Malassez, de par leurs propriétés de division cellulaire rapide commune avec les cellules cancéreuses. Ceci pouvant aboutir à une fragilisation, voire une destruction progressive du support parodontal en lien avec le rôle des cellules des restes épithéliaux de Malassez dans le maintien de l'homéostasie et dans la régénération de l'appareil d'ancrage.

La **neutropénie induite** par la chimiothérapie perturbe le système immunitaire du patient, ce qui pourrait favoriser le développement et la prolifération de bactéries parodontopathogènes pouvant engendrer ou exacerber des maladies parodontales telles qu'une gingivite ou une parodontite.

D'après Epstein et Stevenson-Moore (98), il se produit une augmentation de la population des bactéries Gram négatives dans la flore bactérienne parodontale chez les patients traités par chimiothérapie (*Pseudomonas* et *Kiebsiella Pneumoniae* et développement de bactéries indigènes : *Staphylococcus Epidermidis*, *C. Albicans*, *S. Aureus*, et *P. aeruginosa*). Dans cette étude, les bactéries étudiées n'appartiennent pas au complexe rouge décrit par Socransky (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* et *Treponema denticola*). Analyser la flore bactérienne des patients traités par molécules anti-cancéreuses pourrait confirmer l'action de ces molécules sur la flore bactérienne de la cavité buccale et donc expliquer la susceptibilité de ces patients aux maladies parodontales.

La **xérostomie** provoquée par les traitements de chimiothérapie entraîne une sécheresse buccale favorisant le développement de lésions carieuses. La salive ayant un rôle lubrifiant et nettoyant, nous supposons que le biofilm bactérien contribuant au développement des caries peut également contribuer à l'apparition d'une inflammation gingivale pouvant entraîner l'apparition d'une maladie parodontale.

### *Les thérapies ciblées*

Certaines molécules utilisées en thérapies ciblées ont une action contre le VEGF (cf. tableau) et par conséquent une **action antiangiogénique**.

La gencive forme une barrière très vascularisée, il est alors possible que l'inhibition de l'angiogenèse puisse créer, par l'absence de formation de nouveaux vaisseaux sanguins, un manque d'apport en oxygène et nutriments des tissus entraînant une ischémie et leur nécrose (85).

De plus, l'épithélium sulculaire et surtout jonctionnel ont une place très importante dans la dynamique de défense contre les bactéries de la plaque dentaire.

En effet, la présence de plaque et l'exposition à ses bactéries induit une réaction inflammatoire des tissus environnants. Cette réaction se traduit, entre autres, par une expansion de la microvascularisation avec une augmentation de diamètre et de sinuosité des vaisseaux sanguins. Cette modification structurale est possible grâce à de nombreuses substances et notamment au VEGF.

On peut supposer que les molécules de thérapies ciblées ayant une action contre le VEGF empêchent la pleine mise en place du processus de réaction inflammatoire, permettant alors le développement et la prolifération bactérienne au niveau gingival à l'origine de l'apparition de maladie parodontale.

### *L'immunothérapie*

Cependant, il persiste des classes thérapeutiques telles que **l'immunothérapie** où la littérature ne fait pas état de possibles effets secondaires sur le parodonte. Cela peut s'expliquer par le mécanisme même de l'immunothérapie dont le but est d'éduquer ou de rééduquer le système immunitaire du patient afin qu'il puisse reconnaître les cellules cancéreuses et/ou renforcer ses capacités de défense dans le but de stopper ou de ralentir la croissance tumorale et/ou de détruire les cellules cancéreuses. Ce traitement ne bloque pas de voie de signalisation et n'intervient pas de manière directe sur les cellules cancéreuses, il permet donc d'éviter de nombreux effets secondaires. De plus, les connaissances sur l'immunologie du cancer étant relativement récentes, l'immunothérapie est utilisée dans le traitement du cancer depuis peu de temps, il existe donc un manque de données et de recul clinique sur ce sujet. *Nous pouvons donc penser que les traitements par immunothérapie sont moins néfastes pour les tissus sains et pour le parodonte.*

### *L'hormonothérapie*

En ce qui concerne **l'hormonothérapie**, l'étude de *Taichman et al.* (105) visant à examiner le lien potentiel entre un traitement antioestrogène chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein et la santé orale ne permet pas d'aboutir à un lien avéré. Il existe un manque d'études et de données concernant l'hormonothérapie et sa possible influence sur le parodonte mais la revue de *Wu et al.* (106) de 2015 montre qu'une variation hormonale par une modification du taux de

progestérone et d'œstradiol chez la femme enceinte fragilise le parodonte. De même, l'étude de *Kellesarian et al.* (107) de 2017 montre qu'une variation du taux de testostérone peut entraîner l'apparition de maladie parodontale chronique. D'autres études cliniques sur ce type de traitement anticancéreux sont donc à envisager.

#### *Action anti-résorptive*

Les cas d'**ostéonécroses** de la mâchoire liés aux agents anti-résorptifs sont largement détaillés dans la littérature, mais *Nicolatou-Galitis et al.* (99) rapportent 42 cas d'ostéonécrose de la mâchoire liés à des molécules anticancéreuses, ne possédant pas de propriété anti-résorptive, entre 2009 et 2017. Leur revue de la littérature sur ce sujet est la seule présente dans la littérature actuellement. Les cas étant très rares, d'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes d'actions de ces traitements au niveau osseux.

#### *Perspective et application clinique*

L'atteinte parodontale n'est parfois pas décelable visuellement du fait de l'absence de réponse inflammatoire chez les patients traités par chimiothérapie ou par molécules anti angiogéniques, elle est donc difficile à évaluer. Un simple examen clinique visuel de l'aspect gingival de ces patients ne peut donc pas toujours permettre la détection d'une éventuelle maladie parodontale.

Il est alors important de développer chez ces patients un **protocole de prévention primaire** de la maladie parodontale renforcé, car en l'absence de réponse inflammatoire, le patient ne présentera pas forcément de symptômes évocateurs du développement d'une maladie parodontale tels que des gencives tuméfiées ou encore un saignement gingival au brossage pouvant l'amener à consulter un chirurgien-dentiste. Cette prévention est d'autant plus importante car, les bactéries présentes dans la cavité buccale sont capables de passer dans la circulation systémique via les poches parodontales et peuvent être à l'origine de complications infectieuses graves pouvant engager le pronostic vital du patient.

#### 2.4.2. La prévention secondaire des effets sur les tissus parodontaux ([108–110](#))

*Toljanic et al.* de 1999 (111) ont proposé un nouveau protocole à minima de prise en charge dentaire et parodontal chez les patients allant recevoir une chimiothérapie. Ils ont montré que les patients ayant des pathologies dentaires, peuvent sans risques, débiter un traitement par chimiothérapie. Si une intervention est nécessaire au cours du traitement, elle peut être réalisée en intercure.

Cependant, certains auteurs comme *Epstein et al.* (108) font part de la nécessité et du bénéfice que pourrait avoir la prévention bucco-dentaire ainsi qu'un suivi régulier chez le chirurgien-dentiste des patients sous traitement médicamenteux anticancéreux. Notamment à cause du risque infectieux lié aux traitements myélosuppresseurs chez ces patients, une prise en charge dentaire **avant un traitement** par molécules anti cancéreuses est la décision qui devrait être préférée afin de prévenir au maximum des complications infectieuses graves liées directement ou indirectement à une parodontopathie.

La prévention, l'information aux patients et le suivi bucco-dentaire avant et pendant le traitement par molécules anticancéreuses sont primordiaux.

Tout patient sous traitements anticancéreux devrait bénéficier d'un dépistage des maladies parodontales suivi d'une prise en charge avec des visites de maintenance parodontales fréquentes et régulières durant toute sa cure anti-cancéreuse. Cela pourrait permettre de diminuer le risque de développement de maladies parodontales et d'autres pathologies bucco-dentaires. Le risque de développement d'une maladie parodontale après un traitement anticancéreux n'est pas abordé dans la littérature. Tandis que le taux de survie après un cancer traité ne fait qu'augmenter, l'influence au long cours de ces molécules sur le patient et notamment sur le parodonte reste encore inexplorée. La réalisation d'études sur l'effet des molécules anticancéreuses sur le parodonte, pendant et après les traitements et longtemps après est donc nécessaire afin d'améliorer nos connaissances et la prise en charge de ces nombreux patients.

De plus, la qualité de vie du patient est liée à sa santé bucco-dentaire, pendant mais aussi après le traitement médicamenteux anticancéreux. Un protocole de prise en charge adapté en amont du traitement anticancéreux pourrait augmenter la qualité de vie future du patient.

En effet, nous pouvons supposer que la perte des dents en lien avec une maladie parodontale entraîne la **détérioration de la qualité de vie du patient**. Une perte de poids et de plaisirs gustatifs du fait d'une difficulté à s'alimenter correctement font partie des conséquences faisant suite à la perte des dents. Ce contexte peut conduire à des carences en vitamines, une malnutrition, voire une dénutrition. La qualité de vie peut être directement influencée par la place que l'esthétique occupe dans la société actuelle. La perte de l'organe dentaire pour des raisons parodontales liée aux traitements anticancéreux pourrait diminuer les interactions sociales du patient et créer un isolement atteignant sa qualité de vie future.

Le remplacement des dents perdues pour ces patients est généralement complexe. Les muqueuses fragilisées rendent le port de prothèses amovibles provisoires insupportables. Les dents support de crochet rendent le pronostic des dents mobiles défavorables. De plus, les implants dentaires sont souvent contre-indiqués, dès lors qu'un traitement par bisphosphonate a été prescrit.

#### 2.4.3. Adaptation de la prise en charge parodontale au cours du traitement chimique anticancéreux : proposition d'un protocole clinique parodontal

Il existe de nombreuses variations de prise en charge des patients présentant une pathologie cancéreuse en fonction des thérapies employées, de leurs associations et de leurs administrations pouvant faire varier les modalités de prise en charge parodontale. Actuellement, cette prise en charge est déterminée de façon totalement empirique car aucun consensus n'a été déterminé. Des études cliniques avec un niveau de preuve suffisant doivent être réalisées afin de valider un protocole de prise en charge systématique en fonction du traitement anticancéreux.

**L'information aux patients** par les professionnels de santé sur l'influence de leur traitement anticancéreux sur la cavité buccale et sur le parodonte est la première étape de la prévention. Aussi nous recommandons :

- **Avant tout traitement médicamenteux anti-cancéreux**, sauf urgence :

Une consultation chez le chirurgien-dentiste qui doit tout mettre en œuvre pour réaliser un dépistage et un diagnostic précis d'éventuelles pathologies bucco-dentaires.

Lors de cette consultation, après avoir pris connaissance du type de cancer et du traitement envisagé (courrier de l'oncologue), le CD remplira avec l'aide du patient, un questionnaire médical approfondi qui permettra de déceler des facteurs de risque des

maladies parodontales mais aussi renseignera sur les habitudes de vie telles que l'alimentation, les soins d'hygiène bucco-dentaire et les attentes en termes de confort masticatoire, esthétique etc...

C'est pourquoi nous proposons un dépistage systématique des maladies parodontales. Lors de cette consultation, nous proposons la réalisation :

- **d'un indice de plaque**  
Pour un patient sain, le score de plaque pour qualifier l'hygiène de « bonne » est inférieur ou égal à 20% (112)
- **d'une séance de motivation à l'hygiène bucco-dentaire**
- **d'un détartrage** (attention de vérifier qu'aucune antibioprophylaxie n'est nécessaire)
- **d'un charting complet**
- **d'un status radiographique complet** si des poches supérieures à 4mm avec saignement sont présentes
- À la fin de cette consultation, un diagnostic parodontal doit être réalisé.
  
- Si le diagnostic est un parodonte sain, une Thérapeutique Parodontale de Soutien devra être effectuée car le patient traité par molécules anticancéreuses sera plus à risque de développer une maladie parodontale au cours de son traitement par molécules anticancéreuses.
- Si le patient est atteint de gingivite, un rendez-vous de contrôle devra être effectué à 3 semaines avec la réalisation d'un score de plaque et d'un nettoyage prophylactique. Si la gingivite est toujours présente, une TPS tous les 3 mois devra être réalisée.
- Si une gingivite ou une parodontite est diagnostiquée elle sera soignée rapidement pour ne pas retarder le début du traitement anti-cancéreux.

Au cours des séances de Thérapeutique Parodontale de Soutien, le chirurgien-dentiste en charge devra être attentif à la présence :

- de douleurs gingivales,
- de rougeurs, d'œdèmes et de saignements gingivaux,
- d'ulcérations
- de lésions ulcéro-nécrotiques
- de mobilités dentaires inexplicables

Si une maladie parodontale est décelée, les modalités de la thérapeutique parodontale seront alors ajustées à la prise en charge anticancéreuse du patient en fonction, de la nécessité d'une hospitalisation ou de la prise en charge des soins à domicile lors des phases de traitement anticancéreux, du type de soins administré aux patients obligeant la réalisation des soins parodontaux pendant les phases d'inter-cures, de la possibilité du patient de se déplacer et de son état de santé générale.

Les différents actes nécessaires lors des séances de prévention, de soins et de suivi parodontaux au cours du traitement anticancéreux du patient devront être condensés afin d'éviter des déplacements inutiles aux patients durant leurs traitements anticancéreux.

**Au cours du traitement anticancéreux :**

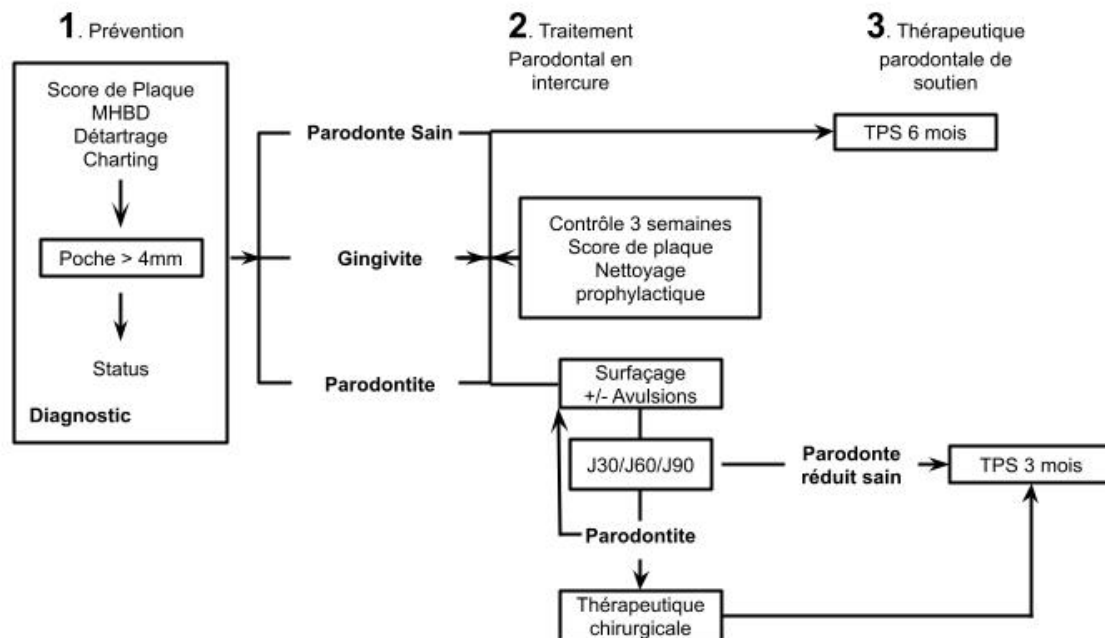
- Nous proposons la mise en place d'une Thérapeutique Parodontale de Soutien (TPS) tous les 6 mois avec un sondage parodontal aléatoire (en fonction du bilan parodontal réalisé lors de l'examen initial) et la réalisation d'un indice de plaque suivi d'un détartrage. Nous avons estimé que le risque d'un patient sous traitement par molécule anti-cancéreuse était proche d'un patient fumeur (plus de 20 cigarettes). Le risque PRA étant moyen chez ce type de patient, nous suggérons donc une TPS tous les 6 mois.
- Des visites régulières et fréquentes selon le PRA du patient, pour observer l'éventuelle présence de signes cliniques des maladies parodontales car ils peuvent être très discrets voire absents. Seul le sondage parodontal sera efficace dans la recherche de l'apparition de MP.

Si le patient est atteint de parodontite, une instrumentation sous-gingivale sous ATB devra être réalisé après évaluation des dents conservables. Les contrôles à J30 et J60 comprendront la réalisation d'un score de plaque et d'un nettoyage prophylactique. À J90, le charting parodontal permettra de vérifier la guérison de la parodontite.

Si le patient présente un parodonte réduit sain, nous proposons la mise en place d'une Thérapeutique Parodontale de Soutien tous les 3 mois avec un sondage parodontal des secteurs les plus atteints et la réalisation d'un indice de plaque suivi d'un détartrage.



Si le patient présente toujours une parodontite, un nouveau surfaçage ou une thérapeutique parodontale chirurgicale devra être envisagée s'il n'existe aucune contre-indication et que l'état de santé général du patient le permet.



**Figure 9.** Proposition d'un protocole de prise en charge parodontale du patient sous traitement médicamenteux anticancéreux

1. Prévention : Réalisée avant le début du traitement par molécules anticancéreuses si possible
2. Traitement parodontal : Avant le début du traitement par molécules anticancéreuses si possible ou pendant les phases d'intercures. Organiser les soins avec l'oncologue
3. Thérapeutique parodontale de soutien Selon PRA : Score de plaque + MHBD + sondage ponctuel + nettoyage prophylactique

### 3. CONCLUSION

Les études précédemment réalisées ainsi que les articles retrouvés dans la littérature font part dans leurs conclusions du manque de données et d'études cliniques sur l'influence des molécules anticancéreuses sur le parodonte. Mieux connaître les possibles répercussions des traitements par molécules anticancéreuses sur le parodonte permettrait d'assurer aux patients une meilleure prise en charge

parodontale. La réalisation d'une étude clinique sur le possible impact des molécules anticancéreuses sur le parodonte semble donc nécessaire.

Cette étude clinique doit être prospective. Une première phase pourrait permettre de préciser la prévalence des différentes maladies parodontales en fonction du type de molécules anti-cancéreuses étudiées. La seconde phase étudierait le bénéfice des traitements parodontaux sur les différentes pathologies diagnostiquées.

La population étudiée devra donc être constituée de patients sous traitements par molécules anticancéreuses.

Au vu du nombre de catégories et de molécules anticancéreuses utilisées dans le traitement du cancer, avec des prises en charge et des protocoles qui diffèrent d'un type de traitement à l'autre, les molécules devront être regroupées par famille ou par mécanisme d'action. (cf. tableaux 6,7,8,9)

Le traitement du cancer se faisant en majorité par association de différents traitements tels que la radiothérapie et la chirurgie, il faudra veiller à ce qu'ils n'interfèrent pas dans le recueil des données. En effet, à cause des effets secondaires provoqués par un traitement par radiothérapie de la sphère orale sur l'environnement buccal, les patients ayant dans leur protocole de traitement une phase d'irradiation de la sphère orale devront être exclus des différentes études pour éviter tout biais dans les résultats.

Comme dans les études portant sur le parodonte déjà publiées dans la littérature, nous étudierons les indices parodontaux suivants :

- Indice de plaque
- Saignement gingival spontané ou au sondage parodontal
- Présence de poche parodontale (supérieure à 4mm avec saignement)
- Perte d'attache
- Déplacements dentaires
- Atteinte de furcation
- Douleurs gingivales
- Lésions ulcéro-nécrotiques

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1.</b> Protocole de traitement par chimiothérapie (fig.1).....	27
<b>Figure 2.</b> Protocole de traitement par Thérapies ciblées (fig.2).....	32
<b>Figure 3.</b> Protocole de traitement par immunothérapie (fig.3) .....	35
<b>Figure 4.</b> Protocole de traitement par hormonothérapie (fig.4).....	37
<b>Figure 5.</b> Les quatre composantes du parodonte (74).....	41
<b>Figure 6.</b> (Courtoisie de Romain Ohanessian) .....	42
<b>Figure 7.</b> Exemple de site chez un adulte atteint de gingivite (1) et de parodontite (2) .....	43
<b>Figure 8.</b> Flowchart de recherche des articles .....	51
<b>Figure 9.</b> Proposition d'un protocole de prise en charge parodontale du patient sous traitement médicamenteux anticancéreux.....	70

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Évolution de l'incidence du cancer en France (9-11).....	17
<b>Tableau 2.</b> Incidence des cancers les plus fréquents en France en 2018 (9-11) .....	17
<b>Tableau 3.</b> Classification TNM (12-14) .....	18
<b>Tableau 4.</b> Domaines et aspects pris en compte dans l'évaluation de la qualité de vie. .....	21
<b>Tableau 5.</b> Les différents types de chimiothérapies et leurs indications .....	23
<b>Tableau 6.</b> Molécules utilisées en chimiothérapie et leurs mécanismes d'actions ...	23
<b>Tableau 7.</b> Molécules utilisées en thérapie ciblée et leurs modes d'actions.....	29
<b>Tableau 8.</b> Molécules utilisées en immunothérapie et leurs modes d'actions .....	33
<b>Tableau 9.</b> Molécules utilisées en hormonothérapie et leurs modes d'actions.....	36
<b>Tableau 10.</b> Les différents types de radiothérapies et leurs indications .....	39
<b>Tableau 11.</b> Les différents types de chirurgies oncologiques et leurs indications ....	40
<b>Tableau 12.</b> Critères cliniques de la santé parodontale et des maladies gingivales.	44
<b>Tableau 13.</b> Traitements ayant un effet sur le parodonte .....	45
<b>Tableau 14.</b> Stades de la parodontite en fonction de sa sévérité, de sa complexité et de son étendue (81) .....	46
<b>Tableau 15.</b> Rapidité de progression de la parodontite définie par différents grades (81) .....	47
<b>Tableau 16.</b> Résultats des études cliniques. Données brutes issues des publications .....	52
<b>Tableau 17.</b> Résultats des documents de la littérature. Données brutes. ....	54

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cau P, Seïte R. Chapitre 11 Noyau, Nucléole. In: Cours de Biologie cellulaire. 5ème édition. Ellipses; 2012. p. 386-8.
2. Définition cancer [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
3. FMPMC-PS - Cancérologie - Niveau DCEM3 [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.html>
4. Le cancer | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer>
5. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Définition. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 1-5.
6. OMS | Cancer [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/fr/>
7. Qu'est-ce que le cancer ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: [/article/26088\\_quest-ce-que-le-cancer](/article/26088_quest-ce-que-le-cancer)
8. Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-cellules>
9. Cancers : les chiffres clés - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
10. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M. Estimation nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. [Internet]. Saint-Maurice : Santé publique France; 2019. 20 p. Disponible sur: [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr) ; <https://geodes.santepubliquefrance.fr> ; <http://lesdonnees.e-cancer.fr> ; <https://www.e-cancer.fr>
11. Institut National du Cancer Inc. Le cancer en France, l'essentiel des faits et chiffres / Édition 2019 [Internet]. Institut National du Cancer; 2019. 28 p. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
12. International Agency for Research on Cancer IARC. Chapitre 3 Mécanisme du développement tumoral. Le cancer. 2017 ; 84-126.
13. Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-cancers/cancer-cellules>
14. Gospodarowicz, Wittekind C, Brierley J. TNM classification des tumeurs malignes. 8ème Edition. CASSINI; 2018. 304 p.
15. Définition curatif [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/curatif>
16. Définition palliatif [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/palliatif>
17. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Les traitements. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 29.
18. Les différents types de traitements | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/jeunes-et-cancer/les-traitements/les-diff-rents-types-de-traitements>
19. Code de la santé publique - Article D6124-131. Code de la santé publique.

20. Définition réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/reunion-de-concertation-pluridisciplinaire>
21. Dispositif d'annonce - Parcours de soins des patients [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Dispositif-d-annonce>
22. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. L'annonce de la maladie. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 24-25.
23. Les outils pour accompagner le parcours personnalisé du patient - Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer [Internet]. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Parcours-de-soins-des-patients/Parcours-personnalise-du-patient-pendant-et-apres-le-cancer/Les-outils>
24. Institut National du Cancer Inc, République française. Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. 2ème édition. Institut National du Cancer; 2015. 210 p. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>
25. RCP, Dossier Patient | Réseau Régional de Cancérologie OncoPaca-Corse [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.oncopaca.org/fr/page/rcp-dossier-patient>
26. reunion\_de\_concertation\_pluridisciplinaire.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf)
27. SANT4 - Bulletin Officiel N°2005-3: Annonce N°34 [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
28. Évaluation des technologies de santé à la HAS : place de la qualité de vie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie)
29. WHF\_1996\_vol.17\_no.4\_p384-386\_fre.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54757/WHF\\_1996\\_vol.17\\_no.4\\_p384-386\\_fre.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/54757/WHF_1996_vol.17_no.4_p384-386_fre.pdf?sequence=1)
30. Chimiothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/chemotherapy/?region=qc>
31. Chimiothérapie - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>
32. Chimiothérapie : comment et où se déroule le traitement ? - Chimiothérapie [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Deroulement-d-une-chimiotherapie>
33. Institut National du Cancer Inc, La ligue contre le cancer. Comprendre la chimiothérapie. Institut National du Cancer; 2011. 121 p.
34. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. La chimiothérapie. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 30-31.
35. Cau P, Seïte R. Chapitre 1 la cellule, unité morphologique et fonctionnelle des

- êtres vivants. la biologie cellulaire. *In*: Cours de Biologie cellulaire. 5ème édition. Ellipses; 2012. p. 15.
36. VIDAL - Chimiothérapie cytotoxique : Classification Vidal [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:271/n:Chimioth%25C3%25A9rapie%2Bcytotoxique/>
  37. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>
  38. Hollebecque A. Thérapies ciblées. Centre Gustave Roussy. 2015
  39. Bedairia N, Morinet F, Marty M. Cancérologie : cibles et traitements ciblés. *Pathol Biol.* 2012;60(4):215-6.
  40. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Les thérapies ciblées. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 31.
  41. Institut National du Cancer Inc. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015, état des lieux et enjeux. Institut National du Cancer; 2016. 82 p.
  42. de Cremoux P, Robert J. Signalisation cellulaire et cancer : caractérisation de cibles thérapeutiques. *Pathol Biol.* 2012;60(4):217-22.
  43. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? *Pathol Biol.* 2012;60(4):234-8.
  44. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>
  45. Thérapies ciblées : quels bénéfices ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees/benefices-therapies-ciblees>
  46. Traitement ciblé - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/targeted-therapy/?region=qc>
  47. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  48. Immunothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/immunotherapy/?region=qc>
  49. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
  50. Immunothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/immunotherapie>
  51. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
  52. InfoCancer - ARCAHY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur:

- <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>
53. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. L'immunothérapie. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 32.
  54. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. Bull Cancer (Paris). 2019;106(1):37-47.
  55. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  56. Hormonothérapie - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/hormonal-therapy/?region=qc>
  57. Hormonothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/hormonotherapie>
  58. L'hormonothérapie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/jeunes-et-cancer/les-traitements/lhormonotherapie>
  59. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. L'hormonothérapie. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 31-32.
  60. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  61. Bisphosphonates - Société canadienne du cancer [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/bisphosphonates/?region=on>
  62. Netgen. Les bisphosphonates en oncologie : incertitudes et controverses en 2007 [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-112/32270>
  63. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005;23(34):8580-7.
  64. Eid A, Atlas J. The Role of Bisphosphonates in Medical Oncology and Their Association with Jaw Bone Necrosis. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. 2014;26(2):231-7.
  65. Institut National du Cancer Inc, La ligue contre le cancer. Comprendre la radiothérapie. Institut National du Cancer; 2009. 108 p.
  66. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. La radiothérapie. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 30.
  67. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.irsu.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx?dId=278ae368-11a7-4cbc-b9c7-b8cee5445215&dwId=1a4ba915-50fc-4af8-b243-eeef4b7bb3ba#.XsOcy8bgqAx>
  68. International Agency for Research on Cancer IARC. Chapitre 6 La prise en charge du cancer. Le cancer. 2017 ; 278-311
  69. Qu'est ce que la radiothérapie ? - Radiothérapie [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Qu-est-ce-que-la-radiotherapie>
  70. Chirurgie | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 28 août 2020].

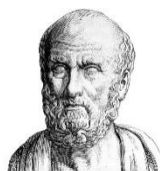


- Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/la-chirurgie>
71. La chirurgie des cancers - Les traitements [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie>
  72. Toetsch S, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. La Chirurgie. Le cancer. Elsevier Masson 1ère Edition. 2008 : 29-30.
  73. Le curage ganglionnaire total - Chirurgie [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Chirurgie/Le-curage-ganglionnaire-total>
  74. Bouchard P. Partie 1 les tissus parodontaux, Chapitre 1 Le Parodonte. In: F.Roulleaux. Parodontologie & Dentisterie implantaire Volume 1 Medecine Parodontale.Edition Lavoisier, 2015; 3
  75. Bouchard P. Partie 1 les tissus parodontaux, Chapitre 2 Embryologie du Parodonte. In: F.Roulleaux. Parodontologie & Dentisterie implantaire Volume 1 Medecine Parodontale.Edition Lavoisier, 2015 ; 4-7
  76. Bouchard P. Partie 1 les tissus parodontaux, Chapitre 3 La Gencive. In: F.Roulleaux. Parodontologie & Dentisterie implantaire Volume 1 Medecine Parodontale.Edition Lavoisier, 2015 ; 9-19
  77. Bouchard P. Partie 1 les tissus parodontaux, Chapitre 4 L'appareil d'ancrage. In: F.Roulleaux. Parodontologie & Dentisterie implantaire Volume 1 Medecine Parodontale.Edition Lavoisier, 2015 ; 21-36
  78. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. J Periodontol. 2018;89(S1):S1-8.
  79. Chapple ILC, Mealey BL, Dyke TEV, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(S20):S68-77.
  80. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89(S1):S237-48.
  81. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018;89(S1):S173-82.
  82. Bouchard P. Partie 3 Les maladies du parodonte, Chapitre 11 Définitions. In: F.Roulleaux. Parodontologie & Dentisterie implantaire Volume 1 Medecine Parodontale.Edition Lavoisier, 2015; 75-80
  83. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. J Periodontol. 2018;89(S1):S183-203.
  84. Al-Dakkak I. The association between cancer treatments and oral diseases. Evid Based Dent.2011;12(1):15-6.
  85. Gujral DM, Bhattacharyya S, Hargreaves P, Middleton GW. Periodontal disease in a patient receiving Bevacizumab: a case report. J Med Case Reports. 2008;2(1):47.

86. Ogawa K, Ueno T, Kato K, Nishitani H, Akiyoshi K, Iwasa S, et al. A retrospective analysis of periodontitis during bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(6):1020-4.
87. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(2):234-8.
88. Rabineau D, Dupont JM, Plateaux P. Développement du tégument et de ses dérivés. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). 2014
89. Bernard BA. La vie révélée du follicule de cheveu humain. *MedSci*. 2006;22(2):138-43.
90. Le fonctionnement du follicule pileux [Internet]. Centre Clauderer. 2015 [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.centre-clauderer.com/traitements/avancees-technologiques/fonctionnement-follicule-pileux/>
91. García-Chías B, Figuero E, Castelo-Fernández B, Cebrián-Carretero JL, Cerero-Lapiedra R. Prevalence of oral side effects of chemotherapy and its relationship with periodontal risk: a cross sectional study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2019;27(9):3479-90.
92. Gilabert M, Provansal M, Cappiello M, Walz Y, Salem N, Tarpin C, et al. Buccodental side effects of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1750-4.
93. Moutsopoulos N, Konkel J, Sarmadi M. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease cause local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci Transl Med*. 2014;229-40.
94. Khocht A, Albandar JM. Aggressive forms of periodontitis secondary to systemic disorders: Syndromic aggressive periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014;65(1):134-48.
95. Rezende K, Canela A, Ortega A, Tintel C, Bonecker M. Chediak-Higashi syndrome and premature exfoliation of primary teeth. *Braz Dent J*. 2013;667-70.
96. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Epstein JB, de Lange J, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3667-79.
97. Heasman PA, Hughes FJ. Drugs, medications and periodontal disease. *Br Dent J*. 24 2014;217(8):411-9.
98. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol*. 2001;37(8):613-9.
99. for the MASCC Bone Study Group, Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):383-94.
100. AFSOS Association Francophone des Soins Oncologique de Supports. Chimiothérapie et soins buccodentaires. 2010
101. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61.
102. Chimiothérapie : les aphtes et la sécheresse de la bouche - Chimiothérapie : quels effets indésirables possibles ? [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur:

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Maux-de-bouche>

103. Qualité de vie - Patients et proches [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie>
104. Problèmes de bouche - Nausées, vomissements, diarrhées et problèmes de bouche [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Nausees-vomissements-diarrhees-et-problemes-de-bouche/Problemes-de-bouche>
105. Taichman LS, Havens AM, Van Poznak CH. Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(1):23-32.
106. Wu M, Chen S-W, Jiang S-Y. Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-11.
107. Kellesarian SV, Malmstrom H, Abduljabbar T, Vohra F, Kellesarian TV, Javed F, et al. "Low Testosterone Levels in Body Fluids Are Associated With Chronic Periodontitis": A Reality or a Myth? *Am J Mens Health.* 2017;11(2):443-53.
108. Epstein JB, Güneri P, Barasch A. Appropriate and necessary oral care for people with cancer: guidance to obtain the right oral and dental care at the right time. *Support Care Cancer.* 2014;22(7):1981-8.
109. Elad S, Thierer T, Bitan M, Shapira MY, Meyerowitz C. A decision analysis: The dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Oncol.* 2008;44(1):37-42.
110. Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, Matsuura-Yoshimoto K, Yamabe K, Sugiura Y, et al. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2009;17(5):581-7.
111. Toljanic JA, Bedard J-F, Larson RA, Fox JP. A prospective pilot study to evaluate a new dental assessment and treatment paradigm for patients scheduled to undergo intensive chemotherapy for cancer. *Cancer.* 1999;85(8):1843-8.
112. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020;47(S22):4-60.
113. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff A, Guiot HF, et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2002;10(6):466-73.



## SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**MARTIN DE FREMONT Udaut** - Influence des molécules anticancéreuses sur le parodonte

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix - Marseille Université : 2021

Rubrique de classement : Parodontologie

Résumé :

Il existe de nombreux effets secondaires indésirables connus et classifiés dans la littérature des traitements anticancéreux sur la cavité buccale, avec principalement les risques de radionécrose liés à la radiothérapie, les mucites induites par la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou la radiothérapie, la xérostomie, la dysgueusie, la dysphagie, l'odynophagie, des sensations de brûlure ou de picotement avec des douleurs et une sensibilité des muqueuses et des gencives. Pourtant, l'influence des molécules anti-cancéreuses sur le parodonte n'a été que très peu décrite dans la littérature.

L'objectif de cette revue de la littérature est de lister et classer les molécules anticancéreuses utilisées dans les différents traitements, mettre en avant l'influence de ces molécules sur la parodonte pendant mais aussi après le traitement anticancéreux et de proposer un protocole de prise en charge parodontale des patients allant recevoir ou sous traitement anticancéreux afin d'améliorer leur qualité de vie future.

Mots clés :

Agent antinéoplasique - Chimiothérapie - Maladie parodontale - Effets indésirable

**MARTIN DE FREMONT Udaut** - Influence of Anticancer molecules on the periodontium

Abstract :

There are many undesirable side effects known and classified in the anti-cancer treatment literature on the oral cavity, with mainly the risks of radionecrosis linked to radiotherapy, mucositis induced by chemotherapy, targeted therapies or radiotherapy, xerostomia, dysgeusia, dysphagia, odynophagia, burning or tingling sensations with pain and tenderness of the mucous membranes and gums. However, the influence of anti-cancer molecules on the periodontium has been poorly described in the literature. The aim of this review of the literature is to list and classify the anticancer molecules used in the different treatments, to highlight the influence of these molecules on the periodontium during but also after the anticancer treatment and to propose a periodontal protocol for patients going to receive or undergoing cancer treatment in order to improve their future quality of life.

MeSH :

Antineoplastic agents - Chemotherapy - Periodontal disease - Adverse effects

Adresse de l'auteur :

Udaut MARTIN DE FREMONT  
1 la Renardière, Boulevard d'Estienne de Saint Jean  
13540 PUYRICARD