



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2013

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
CHIRURGIE DENTAIRE

par
Bethsabée MOEHREL
Née le 02 juin 1988 à Nancy (54)

<p>Manifestations parodontales des hémopathies malignes lymphoïdes et leur prise en charge</p>

Présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 2013

Examineurs de la thèse:

<u>M.P.AMBROSINI</u>	<u>Professeur des Universités</u>	<u>Président</u>
M.J.M.MARTRETTE	Professeur des Universités	Juge
M.N.MILLER	Maître de Conférences	Juge
<u>M.J.GUILLET</u>	<u>Assistante Hospitalo Universitaire</u>	<u>Juge</u>

*Par délibération en date du 11 décembre 1972, la
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les
opinions émises dans la dissertation qui leur seront
présentées doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.*

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI – Pr Francis JANOT - Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENGEWEIG - Pr M. VIVIER

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mme Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques JAGER Stéphanie JULHIEN-COSTER Charlotte LUCAS Cécile	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle M.	<u>FILLEUL Marie Piermye</u> GEORGE Olivier BLAISE Claire EGLOFF Benoît	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. M.	<u>CLEMENT Céline</u> JANOT Francis CAMELOT Frédéric	Maître de Conférences* Professeur Contractuel Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. M. Mlle M.	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine MILLER Neal PENAUD Jacques BOLONI Eszter JOSEPH David	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistante Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. M. M. M. M. M. M. Mme M.	<u>BRAVETI Pierre</u> ARTIS Jean-Paul VIENNET Daniel WANG Christian BAPTISTA Augusto-André CURIEN Rêmi GUILLET-THIBAUT Julie MASCINO François	Maître de Conférences Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant Assistante* Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>WESTPHAL Alain</u> MARTRETTE Jean-Marc YASUKAWA Kazutoyo	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Assistant Associé
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe MORTIER Eric BALHAZARD Rémy PECHOUX Sophie VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant* Assistante Assistant
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjuvée partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. M. Mlle M. M. M. Mlle Mlle	<u>DE MARCH Pascal</u> LOUIS Jean-Paul ARCHIEN Claude SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles MONDON-MARQUES Hélène RIFFAULT-ÉGUETHER Amélie	Maître de Conférences Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistant Assistante Assistante
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Oculodentiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. Mme	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre JAVELOT Cécile (Jacquelin)	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Associée

souligné : responsable de la sous-section

* temps plein

Mis à jour le 01.11.2012

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur AMBROSINI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine

Vice Doyen au budget et aux affaires hospitalières

Habilité à diriger des Recherches

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Responsable de la sous-section:Parodontologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter spontanément la direction et la présidence de cette thèse.

Nous avons toujours pour compter sur votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils, votre patience et la qualité de votre enseignement durant ces années d'études .

Puissiez vous trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes sentiments respectueux.

A NOTRE JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Jean Marc MARTRETTE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doyen de la Faculté d'Odontologie

Responsable du service d'Odontologie

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilité à diriger des Recherches

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Sous-section : Sciences biologiques : Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie,
Génétique, Anatomie Pathologique, Bactériologie, Pharmacologie

Nous vous remercions sincèrement de nous avoir fait l'honneur de bien vouloir juger cette thèse.

Nous vous remercions de votre gentillesse et de votre disponibilité tout au long de nos années d'étude.

Nous vous prions de trouver dans ce travail toute l'expression de notre gratitude.

A NOTRE JUGE DE THESE

Monsieur le Docteur Neal MILLER

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Docteur d'Etat en Odontologie

Maître de Conférences des Universités

Sous-section : Parodontologie

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir eu la gentillesse d'accepter de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre votre pédagogie, vos précieux conseils et la qualité de votre enseignement.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde considération.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Julie GUILLET

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancienne Interne en Odontologie

Assistante Hospitalo-Universitaire

Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepter
spontanément d'être juge et co-directrice de cette thèse.

Nous vous remercions pour toute votre gentillesse, votre disponibilité,
et la pédagogie dont vous avez fait preuve durant nos années d'étude.

Veuillez trouver en ce travail le témoignage de ma sincère
considération.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. Rappels hématologiques.....	18
1. Les différentes lignées des cellules sanguines et hématopoïèse.....	20
2. Les hémopathies lymphoïdes.....	24
2.1 Les leucémies.....	24
2.1.1 La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	24
2.1.2 .La leucémie lymphoïde chronique (LLC)	27
2.2 Les lymphomes.....	29
2.2.1 Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)	29
2.2.2. Les lymphomes hodgkiniens (LH)	31
2.3 Myélome et maladie de Waldenström.....	33
2.3.1 Myélome	33
2.3.2. Maladie de Waldenström	36
3. Les principaux traitements	38
3.1 La chimiothérapie.....	38
3.1.1 Principe	38
3.1.2. Classification des principaux agents	39
3.1.3. Rythmes d'administration	41
3.1.4. Le cas des biphosphonates.....	42
3.2 La radiothérapie.....	47
3.2.1. Définition	47
3.2.2. Mode d'action des radiations ionisantes.....	48
3.2.3. Paramètres.....	48
3.2.4. Nouvelles techniques.....	50
3.2.5 Zones irradiées lors des hémopathies malignes.....	50
3.3 La greffe de cellules souches hématopoïétiques.....	54
II. Les manifestations parodontales.....	58
1. Brefs rappels histologiques.....	59
1.1. Vascularisation sanguine parodontale.....	59
1.2. Système lymphatique du parodonte.....	61

2. Manifestations liées à la maladie elle même (avant le diagnostic).....	63
2.1 Au niveau du parodonte superficiel : les gingivopathies	63
2.1.1. Changement de couleur de la gencive.....	63
2.1.2. Changement de volume de la gencive.....	69
2.1.3. Présence de lésions élémentaires au niveau de la gencive.....	75
2.1.4. Saignements gingivaux spontanés.....	77
2.1.5. Anesthésie et paresthésie gingivale.....	78
2.2 Au niveau du parodonte profond : les parodontolyses	79
2.2.1 Lors de leucémies	79
2.2.2. Lors des lymphomes.....	81
2.2.3. Lors d'un myélome multiple.....	82
3. Manifestations liées aux différents traitements.....	83
3.1 La chimiothérapie.....	83
3.1.1 Effets toxiques directs de la chimiothérapie.....	84
3.1.2. Effets toxiques indirects par toxicité générale	91
3.1.3. Effets au niveau parodontal et répercussions générales.....	104
3.1.4 Effets à long terme de la chimiothérapie sur le parodonte.....	107
3.1.6. Ostéochimionécrose.....	108
3.1.7. Effets liés aux corticoïdes	117
3.2 La greffe de cellules souches hématopœtiques.....	117
3.2.1. Effets des médications anti rejet.....	117
3.2.2. Réaction du greffon contre l'hôte.....	124
3.2.3. Infections orales.....	130
3.3 La radiothérapie	131
3.3.1 Effets à court terme	131
3.3.2 Effets à long terme	131
4. Impact du stress sur les tissus parodontaux.....	136
4.1 Mécanismes physiologiques impliqués lors du stress.....	136
4.2 Effets du stress sur le parodonte.....	138
5. Impact de la malnutrition sur le parodonte	139
5.1. Effets de la dénutrition au niveau du système immunitaire	141
5.2 Effets sur la salive.....	141
5.3. Effets sur le parodonte.....	142

III. La prise en charge de ces problèmes parodontaux.....	143
1. Diagnostic précoce des hémopathies.....	144
2. Prise en charge parodontale avant la mise en place des traitements.....	154
2.1 Evaluation dentaire initiale du patient.....	154
2.2 Etablissement d'un bon contrôle de plaque	155
2.3 Bilan parodontal et mise en état parodontal.....	156
3. Prise en charge des atteintes parodontales survenant au cours des traitements.....	160
3.1 Prise en charge de la maladie parodontale	160
3.1.1. Maintien de l'hygiène bucco dentaire.....	160
3.1.2 Soins parodontaux	160
3.2 Prise en charge de l'hypertrophie gingivale médicamenteuse.....	162
3.2.1 Traitement non chirurgical	164
3.2.2. Traitement chirurgical	166
3.3. Prise en charge de l'ostéochimionécrose.....	169
3.3.1 Aspect clinique et stade d'OCN	169
3.3.2. Traitements préventifs.....	171
3.3.3. Traitements curatifs.....	172
3.3.4. Place du PRF (plaquettes riches en fibrine) dans le traitement de l'OCN.....	174
3.4. Prise en charge de la GVHD orale.....	175
3.4.1. Prise en charge de la mucite	177
3.4.2. Traitement topique des lésions de la muqueuse orale.....	177
3.4.3 Prise en charge de l'hyposialie	178
3.4.4. Maintien d'une bonne hygiène bucco dentaire.....	178
3.4.5. Prévention d'une seconde tumeur.....	179
3.5 Prise en charge des complications infectieuses	179
3.5.1. Prise en charge des infections virales	181
3.5.2. Prise en charge des infections fongiques	183
3.5.3. Prise en charge des infections bactériennes.....	184
3.6. Prise en charge de la mucite	184
3.6.1. Prévention de la mucite chimio induite.....	185
3.6.2. Traitements curatifs de la mucite	188
3.6.3. Autres traitements non recommandés par la MASCC	189
3.7. Implantologie et chimiothérapie	190
4. Prise en charge au long cours des patients	191

4.1. Prise en charge des complications tardives.....	191
4.2. Surveillance et maintenance parodontale.....	191
4.3. Place de l'implantologie chez ces patients.....	194
4.3.1. Patients sous biphosphonates.....	195
4.3.2. Patients ayant subi une greffe de cellules souches.....	195
4.3.3. Patients ayant subi de la radiothérapie.....	197
4.3.4. Patients ayant subi de la chimiothérapie.....	197

CONCLUSION

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ICONOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les hémopathies malignes lymphoïdes sont des cancers du sang résultant de la transformation et de la prolifération anormale de cellules lymphoïdes B, ou de cellules lymphoïdes T.

Depuis vingt ans, l'incidence de ces affections est en constante augmentation dans le monde (surtout les lymphomes non hodgkiniens), sans que tous les facteurs de risques n'aient été encore identifiés. Autrefois d'évolution gravissime avec un pronostic sombre, ces pathologies laissaient peu de place au chirurgien dentiste, peu armé pour traiter les lésions buccales rencontrées chez ces patients condamnés à une fin rapide.

Cependant, l'introduction de traitements efficaces et les multiples avancées médicales ont permis d'augmenter les chances de rémission et de guérison, particulièrement élevées chez l'enfant et l'adulte jeune.

En contrepartie, cet allongement de la survie des patients a rendu l'observation de lésions buccales fréquente et suscité l'intérêt des professionnels de santé à deux niveaux:

- au niveau de l'orientation du diagnostic précoce fournie par ces lésions,
- au niveau de la pathologie buccale iatrogène nouvelle induite par le recours à des traitements agressifs, notamment la chimiothérapie à haute dose ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il est coutume de dire que la bouche est le reflet de notre état de santé général.

Le parodonte, structure complexe et fragile, peut être sensible à des facteurs systémiques, notamment des maladies de la crase sanguine comme les hémopathies.

Des modifications de son état, notamment au niveau gingival, peuvent accompagner ces pathologies, de leur initiation à leur résolution.

Le chirurgien dentiste va ainsi trouver toute sa place au cœur de la prise en charge multidisciplinaire de ces maladies et pourra intervenir, tant au moment du diagnostic, qu'à celui de la prise en charge

Introduction

des complications orales dues au traitement, ou encore lors du suivi à long terme.

L'observation de manifestations parodontales au cours des hémopathies sera donc monnaie courante et pourra revêtir des aspects très variés.

Quels types de lésions doivent attirer l'attention du chirurgien dentiste et, en cas de confirmation de la maladie, quelle sera la prise en charge dentaire et parodontale adaptée?

Ce travail aura pour but de répondre à cette problématique et de définir au mieux le rôle du dentiste au cours de ces affections.

Nous nous concentrerons sur l'implication du parodonte, complexe tissulaire le plus fréquemment atteint, bien que toute la cavité buccale puisse être touchée.

Notre travail s'articulera selon le schéma suivant: manifestations parodontales des hémopathies lymphoïdes (diagnostic précoce et complications dues aux traitements) et prise en charge dentaire à court et long terme.

I. RAPPELS

HEMATOLOGIQUES

1. les différentes lignées des cellules sanguines et hématopoïèse

Afin de mieux comprendre l'origine, la nature des hémopathies lymphoïdes ainsi que leur influence sur les différentes lignées de cellules sanguines, il paraît nécessaire de faire un bref rappel sur **l'hématopoïèse** (17, 23, 34, 56).

Les **cellules circulantes dans le sang sont vitales** à la fois pour assurer la respiration des cellules (globules rouges), la fluidité plasmatique (plaquettes), les défenses anti-infectieuses et la maintenance des tissus (leucocytes).

Ces cellules ont une durée de vie **courte** (une journée à plusieurs mois) contraignant l'organisme à assurer chaque jour leur renouvellement de façon hautement **contrôlée** afin de maintenir une concentration sanguine normale.

Des variations importantes de ces taux cellulaires peuvent avoir des conséquences pathologiques graves, ce qui est le cas lors des hémopathies ainsi que lors des traitements institués.

L'hématopoïèse correspond à l'ensemble des mécanismes qui assurent la fabrication et le remplacement régulé et continu de ces cellules.

Chez l'adulte, elle est assurée uniquement au niveau de la **moelle osseuse** (d'où le recours à des greffes de moelle lors de dérèglement de l'hématopoïèse comme dans le cas des hémopathies malignes).

Toutes les cellules sanguines sont produites quotidiennement et de façon hautement contrôlées à partir d'un même pool de cellules indifférenciées: les **cellules souches hématopoïétiques (CSH)**.

Ces cellules souches sont présentes dans la moelle osseuse et possèdent deux grandes propriétés représentées dans la **Figure 1**:

- **l'auto-renouvellement**: pour maintenir un pool de CSH constant, les cellules se divisent à l'identique sans différenciation

- **la différenciation**: en réponse à un signal exogène, la cellule multipotente se divise. En se différenciant de façon irréversible, elle perd sa totipotence pour devenir une cellule souche « engagée ».

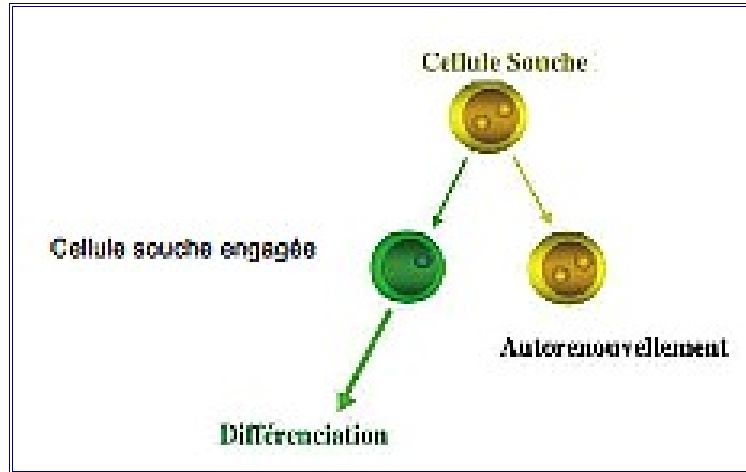


Figure 1: les deux principales propriétés des cellules souches hématopoïétiques: différenciation et auto-renouvellement (56)

Sous l'influence de facteurs stimulants (facteurs de transcription entre autres), cette même cellule va s'engager dans la différenciation d'une **lignée** cellulaire.

En proliférant, elle va se différencier en précurseurs de plus en plus engagés dans une lignée, pour générer au final des cellules sanguines matures. En se divisant, elle va produire des cellules unipotentes programmées pour produire chacune un type cellulaire déterminé. Ces différents types cellulaires peuvent être classés en «lignées». Chaque lignée cellulaire est très spécialisée avec:

- **la lignée lymphoïde** à l'origine des lymphocytes (L, B)
- **la lignée érythrocytaire** à l'origine des érythrocytes (globules rouges)
- **la lignée plaquettaire** à l'origine des plaquettes
- **la lignée granulo-monocytaire** à l'origine des granulocytes/ monocytes.

Partie I- Rappels hématologiques

Ces cellules sanguines matures des différentes lignées ont **plusieurs propriétés**:

- ce sont des éléments **très différenciés** terminaux et fonctionnels des lignées cellulaires;
- elles n'ont **pas la possibilité** de se diviser;
- leur nombre est **très élevé** ce qui implique une production très importante (2 millions de globules rouges par seconde);
- leur **durée de vie est limitée** et généralement très courte (120 jours pour le globule rouge, 7 jours pour la plaquette). L'hématopoïèse est donc indispensable pour assurer un taux constant dans le flux sanguin. C'est cette durée de vie qui explique l'effets des traitements anti cancéreux.

Enfin, l'hématopoïèse est divisée en **quatre** compartiments, visibles dans la **Figure 2** :

- les cellules souches totipotentes: multipotentialité
- les progéniteurs: cellules souches qui se sont engagées dans un lignage cellulaire
- les précurseurs: se divisent et mûrent
- les cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang.

Les CSH se divisent d'abord pour donner deux types de cellules souches plus spécialisées:

- un progéniteur lymphoïde à l'origine des lymphocytes T et B responsables de l'immunité adaptative
- un progéniteur myéloïde à l'origine des différents types de leucocytes (globules blancs), des érythrocytes (globules rouges) et des mégacaryocytes (plaquettes).

Lorsque l'hématopoïèse est normale, il y a un **équilibre** entre la production de cellules souches par

auto-renouvellement et la perte par différenciation.

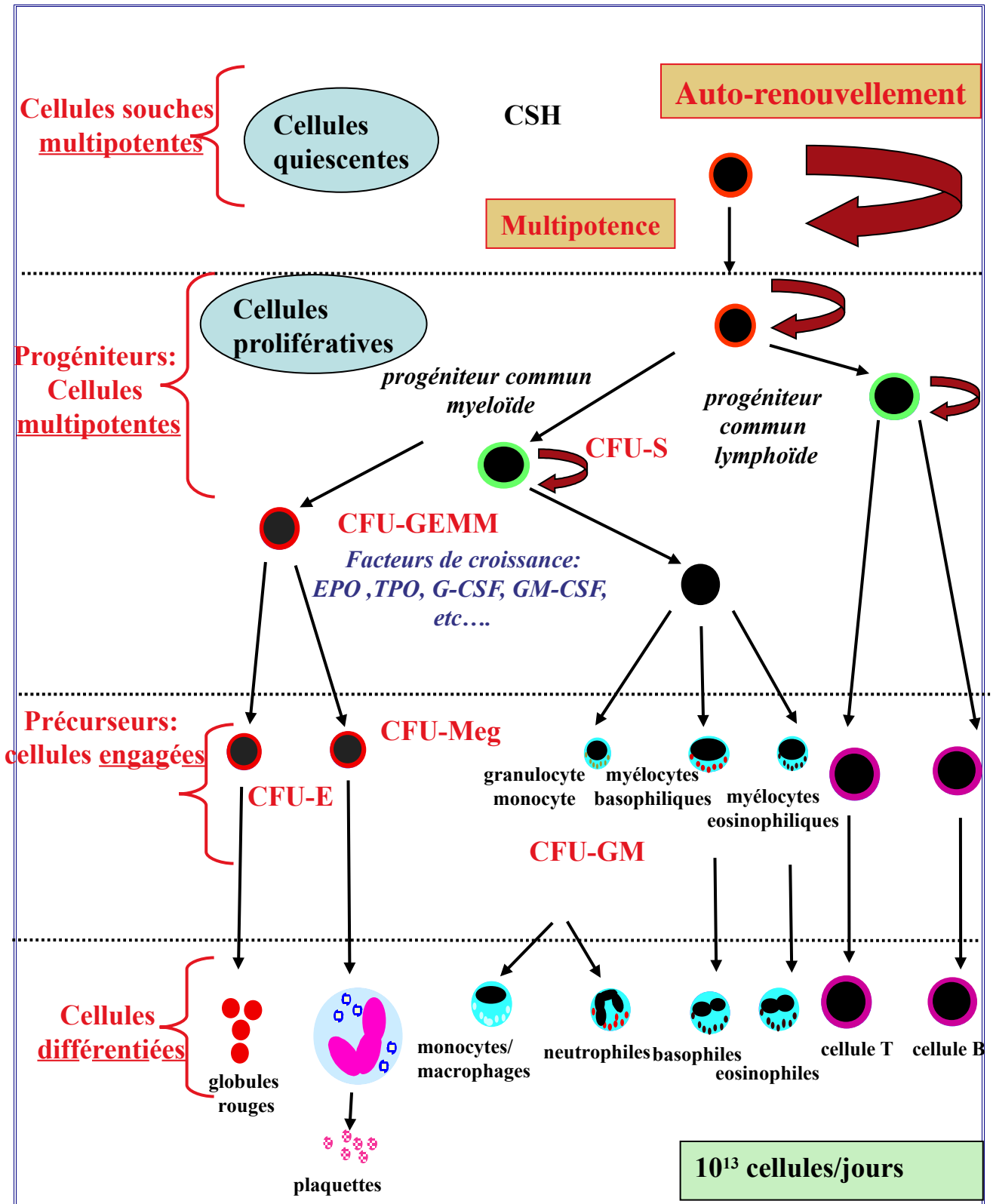


Figure 2: L'hématopoïèse et ses différentes lignées cellulaires (132)

Une hémopathie maligne désigne un cancer du sang dû à une accumulation d'anomalies génétiques entraînant la transformation d'une cellule souche ou déjà engagée dans une voie de différenciation.

Dans le cas des hémopathies malignes lymphoïdes, on s'intéresse donc aux lignées issues de la **cellule précurseur lymphoïde**. On regroupe sous ce terme l'ensemble des proliférations tumorales des cellules (progéniteurs, précurseurs, cellule mature) d'une lignée à partir d'une cellule mutée. Ce sont des maladies **clonales** et, au sein de ces proliférations, il faudra différencier les proliférations développées à partir de cellules immatures ou très peu différenciées (leucémie aigüe, lymphome lymphoblastique) de celles développées à partir de cellules plus différenciées (leucémie chronique,...).

Ces proliférations anarchiques de cellules vont envahir la moelle osseuse en altérant son bon fonctionnement et donc l'hématopoïèse. Ce dérèglement entraînera donc un déficit de production des cellules sanguines exposant le patient à de multiples complications (thrombopénie, neutrophilie,...). Les traitements anti cancéreux destinés à combattre ces cancers altéreront également l'hématopoïèse en déséquilibrant la balance mort cellulaire / fabrication.

2. les hémopathies lymphoïdes

2.1 les leucémies

2.1.1 la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) (17, 23, 34, 107, 158, 184)

2.1.1.1 définition

C'est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération **anarchique** (monoclonale) d'un clone cellulaire anormal, à point de départ médullaire, s'accompagnant constamment d'une **insuffisance** par envahissement de la moelle osseuse par ces lymphoblastes.

Ces blastes restent **immatures** et incapables de jouer le rôle immunitaire des cellules normales puisque leur évolution cellulaire est bloquée.

Le caractère aigu de la leucémie est défini par le **potentiel évolutif rapide** (en quelques semaines) des symptômes et signes biologiques de la maladie et le caractère rapidement létal des troubles viscéraux engendrés, ceci en l'absence d'un traitement efficace.

2.1.1.2 épidémiologie

En Europe et aux USA, elle représentent 35% des cancers chez l'enfant et **80% des leucémies aigües de l'enfant**.

Les LAL sont nettement plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte puisqu'elles représentent le cancer le plus répandu. Il existe un second pic de fréquence de LAL après 60ans.

2.1.1.3 diagnostic

Il repose principalement sur:

- une numération de formule sanguine (NFS)
- un myélogramme
- une ponction lombaire

2.1.1.4 traitement

Il est **adapté** en fonction de l'âge, des caractéristiques de la maladie et des antécédents du patient et comporte **plusieurs phases**:

- **pré-phase:**

Elle dure environ une semaine et permet de préparer le patient aux différents traitements avec évaluation du cœur, recherche virale (VIH/VHC,...), mise en place de chambre

implantable. C'est durant cette période qu'un bilan bucco dentaire exhaustif devra être réalisé

- **phase d'induction**

Elle consiste en un mois d'hospitalisation, voire plus, avec l'administration de chimiothérapie en ayant un but: la rémission de la maladie avec disparition des symptômes (disparition des lymphoblastes lors du myélogramme, plus d'insuffisance médullaire). Cependant à ce stade, un petit nombre de cellules anormales sont encore présentes: on parle de maladie résiduelle et c'est elle qui nécessite la mise en œuvre d'autres étapes de traitement.

- **phase de consolidation**

Une chimiothérapie est administrée sur plusieurs jours et de façon répétée pour prévenir les rechutes. En fonction de l'efficacité du traitement d'induction, de l'âge du patient, on aura recours ou non à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (allogreffe).

- **phase d'entretien**

Elle est instaurée en l'absence de greffe et consiste en une chimiothérapie en général per os pendant 2 ans.

- **phase de surveillance**

Elle consiste en une surveillance régulière par un hématologue au moyen de prise de sang avec NFS, myélogramme.

2.1.2 .la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (17, 23, 29, 107, 161)

2.1.2.1 définition

C'est une **prolifération lymphoïde** monoclonale responsable d'une infiltration sanguine, médullaire et parfois ganglionnaire. Elle est constituée de lymphocytes B **matures** de morphologie normale et de phénotype B.

2.1.2.2. épidémiologie

C'est la leucémie la **plus fréquente chez l'adulte** et survient souvent chez des personnes âgées. L'âge moyen de diagnostic est de 70 ans avec une prédominance masculine (2/3).

2.1.2.3 symptômes

Le début de la maladie est souvent insidieux, avec pas ou très peu de symptômes qui vont apparaître de manière graduelle.

Le plus souvent, ces symptômes ne sont **pas spécifiques** de la maladie; le malade ne «se sent pas bien» de manière générale.

On peut observer:

- une fatigue (pouvant être due à une anémie sous jacente)
- des **saignements**
 - * gencives qui saignent
 - * pétéchies au niveau de la peau ou ecchymoses plus larges
- fièvre

- syndrome tumoral: poly adénopathies, splénomégalie: rare en début de maladie
- infections fréquentes (gencive, poumons,...)

2.1.2.4. diagnostic

Il repose sur:

- **une numération de formule sanguine (NFS)**: elle permet de poser le diagnostic.

Une **hyperlymphocytose B** ($\geq 5000/\text{mm}^3$) suffit à évoquer fortement le diagnostic. En effet, toute hyperlymphocytose isolée chez un adulte et persistante au delà de 6 à 8 semaines, doit évoquer le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.

- **immunophénotypage**: il permet d'affirmer la nature B des lymphocytes
- le myélogramme, la ponction et la biopsie ganglionnaire sont inutiles lors du diagnostic initial

2.1.2.5 traitement

En fonction du stade de la maladie (selon la classification de Binet), de la présence de symptômes et de l'évolution, deux cas de figures se présentent:

- * Pour la majorité des patients ne présentant pas ou très peu de symptômes: une **simple surveillance** clinique et biologique régulière est nécessaire
- * Quand un traitement est instauré, il consiste en une **chimiothérapie** à base d'agents alkylants, d'analogues de purines et/ou d'anticorps monoclonaux.

La LLC a une évolution chronique avec une progression **lente**, mais on ne peut espérer de guérison.

2.2 les lymphomes

2.2.1 les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) (17, 23, 107, 159)

2.2.1.1. définition

Ce sont des proliférations monoclonales malignes de cellules lymphoïdes de degré de maturation variable et à point de départ périphérique.

Tout le système lymphoïde peut être atteint d'emblée ou secondairement (ganglions, rate).

On constate une grande hétérogénéité des LMNH sur le plan:

- **histologique**: prolifération folliculaire ou diffuse avec destruction de l'architecture ganglionnaire
- **cytologique**: présence de petites cellules mures ou de grande cellules jeunes
- **immunologique**: lymphome à cellules T ou lymphome à cellules B

Il convient de différencier les lymphomes de **bas grade**, où les cellules tumorales se divisent et se multiplient lentement, des lymphomes de **haut grade** où les cellules tumorales se divisent et se multiplient très rapidement.

Ces derniers sont plus agressifs et mettent en jeu le pronostic vital du patient rapidement, alors que les lymphomes de bas grade peuvent évoluer pendant des années. Cependant dans certains cas, un lymphome de haut grade pris en charge rapidement a plus de chance d'obtenir une rémission complète par rapport à un de faible grade.

2.2.1.2 épidémiologie

Leur incidence est en **constante** augmentation, ils représentent **10% des cancers chez l'enfant** mais peuvent survenir à tout âge, avec un âge médian d'incidence vers 50-60 ans.

2.2.1.3. symptômes

- présence d'adénopathies superficielles (cervicales) ou profondes
- manifestations extra ganglionnaires: cutanées, neurologiques,...
- signes généraux: fièvre inexpliquée persistant plus de 7 jours, amaigrissement supérieur à 10% du poids, sueurs,...

2.2.1.4. diagnostic

Il repose sur la présence de symptômes, mais ne peut être affirmé que par une biopsie ganglionnaire qui permettra également de classer le lymphome.

2.2.1.5. traitements

Ils vont dépendre des critères de gravité et de l'histologie du lymphome. Plusieurs cas se présentent:

- pour les lymphomes de bas grade:
 - * **abstention thérapeutique** (faible masse tumorale, absence de symptômes généraux)
 - * radiothérapie pour les stades localisés I et II
 - * monochimiothérapie (fludarabine)
 - * polychimiothérapie (COP- cyclophosphamide, prednisone, anthracyclines)

- * anticorps antimonoclonaux anti CD 52

- pour les lymphomes de haut grade:

- * radiothérapie: réservée pour les formes localisées (I et II); on peut observer une grande radiosensibilité des lymphomes. Les doses sont comprises entre 30 et 40 greys délivrées en 3 à 4 semaines.

- * chimiothérapie (anthracyclines) et anticorps antimonoclonal anti CD20

- * autogreffes après conditionnement et réinjection de cellules souches

- * polychimiothérapie

2.2.2. les lymphomes hodgkiniens (LH) (17, 23, 55, 107, 160)

2.2.2.1 définition

La maladie de Hodgkin est un lymphome particulier caractérisé par une prolifération de grandes cellules de Reed Sternberg au sein d'un tissu lymphoïde réactionnel d'architecture caractéristique.

2.2.2.2. épidémiologie

Elle touche surtout les grands enfants, adolescents et jeunes adultes. Les hommes semblent être plus touchés.

2.2.2.3. symptômes

On peut noter:

- une adénopathie superficielle souvent cervicale ou sus - claviculaire
- une adénopathie profonde mise en évidence à la radio pulmonaire (adénopathies

médiastinales) et pouvant être mise en évidence par une toux, une douleur ou une dyspnée

- des signes généraux comme une fièvre, des sueurs nocturnes, un amaigrissement ou un prurit.

2.2.2.4. diagnostic

Il repose sur différents éléments:

- une biopsie ganglionnaire (adénopathie superficielle) ou une ponction à l'aiguille (adénopathie profonde avec mise en évidence des cellules de Reed Sternberg
- une NFS avec élévation de la VS, PCR
- l'imagerie permettant la mise en évidence des adénopathies profondes
- un myélogramme permettant de noter ou non une atteinte médullaire

2.2.2.5. traitement

Il repose sur une polychimiothérapie (ABVD, BEACOPP) associée dans le cas de formes localisées à une radiothérapie.

Dans le cas de la radiothérapie, **deux champs d'irradiation** au niveau des aires ganglionnaires sont utilisés:

- une **irradiation sous diaphragmatique en Y**

- une **irradiation sus diaphragmatique**.

Il y a 20 ans, une irradiation dite «en mantelet» incluant dans sa forme complète les deux régions cervico sus-claviculaires, axillaires, le médiastin et le hile pulmonaire était pratiquée. Cependant cette technique entraînait une irradiation importante du corps (25% du corps total). Grâce aux nouvelles technologies en matière de radiothérapie, notamment la radiothérapie à modulation d'intensité (IRMT), on tend à réduire la surface de corps irradié. Cette technique n'est donc plus trop utilisée, mais on peut être amené à rencontrer des patients l'ayant subi.

2.3 myélome et maladie de Waldenström

2.3.1 myélome (17, 23, 53, 107, 162)

2.3.1. 1.définition

C'est une prolifération au sein de la moelle osseuse d'un plasmocyte anormal. Cet ensemble de clones de plasmocytes malins produisent tous le même anticorps: une immunoglobuline anormale (G, A, D, E) à l'origine d'un affaiblissement du système immunitaire, d'une anémie, d'une destruction osseuse et le plus souvent d'une insuffisance rénale (par accumulation de l'Ig dans les reins).

Ces cellules plasmatiques néoplasiques détruisent les os surtout au niveau du squelette axial.

Au niveau buccal ,le myélome multiple ne touche pas en premier l'os alvéolaire mais s'installe au niveau de la moelle osseuse près de l'angle mandibulaire.

2.3.1.2. épidémiologie

Il représente 12% des hémopathies malignes et sa prévalence est de 3500 nouveaux cas/ an en France.

L'âge moyen de diagnostic est de 70 ans avec une légère prédominance chez l'homme par rapport à la femme.

2.3.1.3. symptômes

Ils sont en général **peu spécifiques**:

- douleurs osseuses (surtout au niveau des vertèbres)
- fractures (os longs,...)
- fatigue, anémie
- infections, notamment bactériennes, souvent révélatrices

Dans 20% des cas, les patients ne présentent pas de symptômes et ce sont des résultats anormaux lors d'un examen sanguin qui vont amener à de plus amples investigations.

2.3.1.4 diagnostic

Il repose sur plusieurs examens:

- * une électrophorèse des protéines sériques: présence d'un pic monoclonal
- * une électrophorèse des urines
- * une radiographie du squelette
- * une ponction de moelle osseuse avec myélogramme qui affirmera le diagnostic

2.3.1.5. les traitements

La prise en charge sera **différente** selon que la maladie est **symptomatique ou non**:

* si la maladie est **asymptomatique**, avec peu de symptômes ou une masse tumorale peu importante ,il n'y a **pas de bénéfice** sur l'évolution de la maladie à instaurer un traitement. Une **surveillance** régulière clinique et biologique sera à instaurer avec consultation, bilans sanguins et urinaires et radiographies.

* si la maladie est **symptomatique** ou avec une masse tumorale importante, le traitement mis en place tiendra compte de l'âge du patient, de ses caractéristiques (présence d'une insuffisance rénale).

Il repose essentiellement sur la chimiothérapie avec des agents alkylants (Melphalan) , des corticoïdes, des inhibiteurs de l'angiogénèse et des inhibiteurs du protéasome. D'autres médicaments sont associés, tels que les biphosphonates pour la protection osseuse, administrés en intra veineux.

– **âge inférieur à 65 ans**

Le traitement est constitué de poly-chimiothérapie (Melphalan) associée à de la cortisone et d'autogreffe de cellules souches. Dans certains cas, la thalidomide peut être employée ainsi que l'interferon qui retarde les rechutes lors des rémissions

– **âge supérieur à 65 ans**

Le traitement est constitué **uniquement** de chimiothérapie, mais sur une durée plus longue.

La radiothérapie ne peut être utilisée comme traitement de fond dans cette pathologie, puisque la maladie est en général disséminée. Elle pourra être utilisée de manière **locale** pour atténuer notamment les symptômes comme les douleurs osseuse aigües.

Les traitements actuels ne permettent pas, dans la grande majorité des cas, une guérison. Après un temps variable, le myélome réapparaît.

Dans moins de 20% des cas, le myélome est associé à une **amylose** dite AL (amyloidosis light chain) caractérisée par des dépôts de protéines insolubles dans les tissus et qui pourra se manifester

au niveau buccal.

Le traitement du myélome qui nous intéresse particulièrement en tant qu'odontologistes est l'emploi des **biphosphonates**. Ces médicaments ne sont pas une chimiothérapie, mais vont présenter une toxicité à long terme pour les os des mâchoires avec un risque **d'ostéonécrose** (voir deuxième partie).

2.3.2. maladie de Waldenström (17, 23, 54, 107, 163)

2.3.2.1. définition

C'est une prolifération maligne monoclonale de lymphocytes B qui mûrissent jusqu'au plasmocytes. Ces cellules lymphoïdes prolifèrent au niveau de la moelle osseuse, et plus rarement au niveau des ganglions et de la rate. Parallèlement, ces cellules anormales sécrètent dans le sérum une immunoglobuline M IgM monoclonale (anticorps), parfois en quantité très importante, et qui sera identifiée à l'électrophorèse.

2.3.2.2. épidémiologie

Cette maladie est plutôt rare, puisque son incidence est de 2-4 nouveaux cas /an/10⁶ habitants.

Elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec un sex ratio de 2,5/1 et l'âge moyen de diagnostic est de 63 ans.

2.3.2.3. symptômes

La prolifération anarchique de lymphocytes anormaux altère le bon fonctionnement de la moelle osseuse avec une entrave de la production de cellules sanguines (globules blancs, rouges et plaquettes).

Les **conséquences** sont donc:

Partie I- Rappels hématologiques

- une cytopénie avec une anémie, traduite par une fatigue, une pâleur de la peau, un essoufflement et des palpitations.
- des **troubles de la coagulation** traduits par des saignements tels que les gingivorragies, des épistaxis. Le risque hémorragique sera donc sévère en cas d'interventions stomatologiques.
- des masses lymphoïdes (lymphadénopathies) : adénopathies cervicales, tumeurs amygdaliennes ou salivaires.
- une atteinte des nerfs dits périphériques qui se caractérise par la survenue de fourmillements au niveau des pieds et des mains, par une diminution de sensibilité, et éventuellement par des douleurs et des crampes.
- une hyperviscosité du sang qui entraîne une moins bonne circulation sanguine dans les petits vaisseaux, en particulier au niveau du cerveau et de l'œil, provoquant céphalées, vertiges et acouphènes .

2.3.3.4. diagnostic

Devant ces symptômes, des examens complémentaires sont réalisés pour affirmer le diagnostic :

* une prise de sang: augmentation de la VS, présence d'anémie lors de la NFS

L'électrophorèse des protéines montre un pic d'IgM

* une biopsie médullaire avec myélogramme confirme le diagnostic

2.3.3.5. traitement

Deux cas se présentent:

- si la maladie est **asymptomatique**: une surveillance semestrielle est recommandée avec dosage de l'IgM

- si la maladie est **symptomatique**: Le traitement va s'appuyer sur l'administration d'une chimiothérapie ou d'une immunothérapie ou de ces deux types de traitements associés.

Le traitement inclut des cytostatiques (agents alkylants, en particulier le chlorambucil), des analogues des bases puriques (fludarabine, cladribine), et plus récemment le rituximab. La plasmaphérèse avec échanges plasmatiques totaux est utilisée pour la prise en charge de l'hyperviscosité et des neuropathies.

3. les principaux traitements

3.1 la chimiothérapie

3.1.1 principe

La chimiothérapie est le traitement de **référence** en onco hématologie (**31, 136**).

Elle consiste en l'administration d'un ou d'une association de médicaments (poly-chimiothérapie) qui détruisent les cellules tumorales, stabilisent ou arrêtent leur multiplication anarchique. Son but est d'inhiber la croissance tumorale en:

- **interférant dans la synthèse d'acides nucléiques**
- **bloquant la division cellulaire**
- **inhibant la néo - vascularisation des tumeurs**
- **induisant ou restaurant l'apoptose**
- **stimulant la réponse immune**

Lors d'un cancer, seules ces cellules capables de se reproduire indéfiniment sont dangereuses. Cependant les drogues utilisées dans ces traitements sont elles **non spécifiques** aux cellules cancéreuses et vont donc être aussi toxiques pour les cellules normales.

Partie I- Rappels hématologiques

En général, le recours à l'association de plusieurs molécules est fréquent pour plusieurs raisons:

- l'association de drogues dont le mécanisme d'action différent permet que l'effet soit **additif ou synergique**
- il évite l'émergence de clones **résistants**
- il **major le bénéfice thérapeutique** en associant les drogues de toxicité différente et de mode d'action différent.

La chimiothérapie a une toxicité de deux grands types:

- **une toxicité commune** à la plupart des drogues par **effet antiprolifératif**
Cette toxicité est d'autant plus importante que les tissus sont à prolifération rapide comme la moelle osseuse, le tube digestif,... La **toxicité médullaire** est le premier facteur limitant du traitement (leucopénie, neutropénie)
- **une toxicité spécifique** au type de drogue
cardiaque, neurotoxicité, pulmonaire

3.1.2. classification des principaux agents

Les agents cytotoxiques vont interférer avec la synthèse de macromolécules (ARN, ADN, protéines), inhiber la prolifération cellulaire ou entraîner la mort cellulaire.

Certains ont une action centrée sur l'ADN, d'autres non.

L'action sur l'ADN peut intervenir à trois moments:

- **en amont**: antimétabolites (analogues nucléosidiques)
- **interaction directe avec l'ADN** (inhibiteurs topo isomérases,..)

- * réactions chimiques (agents électrophiles, alkylants)
- * modifications structure (intercalants)
- * coupures (agents scindants)

– **en aval:** poisons du fuseau, antimétabolites,...

Il existe donc une multitude d'agents qui font l'objet d'une classification dans le **Vidal** selon leur mode d'action.

3.1.2.1 les agents alkylants et apparentés

Avec un ou plusieurs groupements alkyles, ces agents inhibent la transcription et la réplication de l'ADN entraînant des lésions cellulaires létales. Ils libèrent également des radicaux libres entraînant des cassures dans la chaîne d'ADN.

Dans ce groupe on trouve les moutardes azotées, les dérivés du platine (Cisplatine) ainsi que d'autres agents sans radicaux alkyles mais avec la même action. C'est le cas des tétrazines avec la Dacarbazine et la Procarbazine utilisées pour le traitement des LH. On note une toxicité hématologique et digestive.

3.1.2.2. les antimétabolites

En bloquant les activités enzymatiques, ils inhibent la synthèse de l'ADN. A cette classe d'agents chimiothérapeutiques (méthotrexate, 5fluoro-uracile 5-FU) est associé un risque de complications orales plus élevés.

Dans cette classe le méthotrexate est la substance la plus toxique pour la muqueuse orale, puisqu'il est incriminé dans la majorité des cas de mucite (voir deuxième partie).

3.1.2.3. les inhibiteurs de la topoisomérase

En s'intercalant dans la double hélice d'ADN au niveau du complexe topoisomérase, ils entraînent des troubles de la réplication et de la transcription, la formation de radicaux libres et des lésions membranaires.

Partie I- Rappels hématologiques

Dans ce groupe on trouve notamment les ANTRACYCLINES telles que la DOXORUBICINE (Adryamycine) ou la ZORUBICINE utilisées dans le traitements des LH, des leucémies aigües.

3.1.2.4. les agents du fuseau

3.1.2.5. autres inhibiteurs de la synthèse

Parmi ceux – ci, on trouve l'alcaloïde de pervenche et dérivés utilisés dans le traitement des tumeurs hématologiques lymphoïde.

D'autres anti cancéreux ont eux une action non centrée sur l'ADN:

- les cytokines: interferon, interleukine
- l'hormono thérapie
- l'anti néo - angiogénèse
- les anticorps monoclonaux

3.1.3. rythmes d'administration

La chimiothérapie peut être administrée :

- par cures **discontinues** intermittentes

Des cures (1 à 5 jours) sont entrecoupées de période de repos (2 à 3 semaines) pour récupération des effets toxiques. C'est le traitement de référence pour la plupart des hémopathies.

Partie I- Rappels hématologiques

Dans le cas de leucémies aigües ou de lymphomes, ce traitement est à visée curative (avec pour but la guérison du patient)

- en continu: ce traitement est fréquent en hématologie pour le traitement des leucémies chroniques, le plus souvent en per os.

Cette thérapeutique est en général accompagnée de traitements associés en parallèle: anti émétiques, corticoïdes, chimioprotecteur, facteurs de croissance hématopoïétique, anti infectieux.

3.1.4. Le cas des biphosphonates

3.1.4.1. structure et mode d'action

Il paraît important de rappeler le principe et la composition des biphosphonates dans cette partie puisque cette classe de molécules, employée lors du traitement du myélome multiple, peut être la source d'une **complication orale redoutée: l'ostéo chimionécrose** (32,144).

Les **biphosphonates**, anciennement nommés diphosphonates, sont des molécules synthétiques analogues des pyrophosphates inorganiques naturels (**Figure 3**), dans lesquels l'atome d'oxygène (liaison P-O-P) est remplacé par un atome de carbone (liaison P-C-P).

Cette structure leur confère une grande **résistance** à l'hydrolyse enzymatique et une stabilité chimique in vivo. C'est cette liaison d'un atome de carbone à deux atomes de phosphate qui a donné à ces composés leur nom de bisphosphonates .

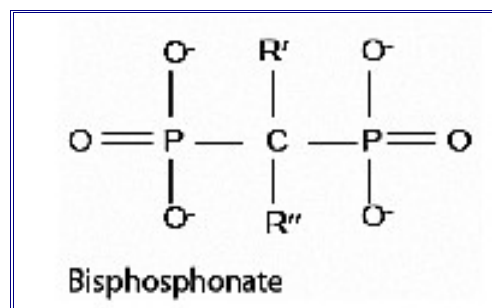


Figure 3: structure moléculaire des biphosphonates (144)

Partie I- Rappels hématologiques

Les biphosphonates ont deux chaînes latérales **R1 et R2**, qui confèrent à chaque produit des propriétés pharmacologiques **spécifiques**:

- **le radical R1** est le plus souvent hydroxyle (OH) et il est responsable de la forte **affinité** des BP à l'**hydroxyapatite**.

La présence sur R1, d'un troisième hydroxyle augmente l'affinité pour l'hydroxyapatite en permettant au BP de se lier fortement avec le calcium.

- **le radical R2** détermine la **puissance d'action** des biphosphonates.

En effet, l'action inhibitrice des BP sur la résorption osseuse est liée à cette chaîne R2 ; des modifications du radical R2 permettent d'augmenter l'activité anti-ostéoclastique.

En fonction de R2, on distingue 2 types de BP:

- * **si R2 ne comporte pas d'atome d'azote** et seulement un groupement méthyle (CH₃), on parle de BP simples, ou biphosphonates de première génération, ou **non aminobiphosphonates**

Une augmentation de la longueur de la chaîne R2 augmente l'activité anti-ostéoclastique.

- * **si R2 comporte un atome d'azote**, on parle d'**aminobiphosphonates** ou biphosphonates nitrogénés.

La présence d'un atome d'azote sur R2 augmente considérablement l'activité ostéoclastique *in vitro* d'un facteur de 100 à 10000 (**Tableau 1**). L'atome d'azote peut d'ailleurs appartenir à une amine primaire (alendronate, pamidronate), secondaire (incadronate) ou tertiaire (ibandronate). L'activité est encore plus importante si l'atome d'azote est fixé sur un cycle.

La **puissance** des aminoBP serait liée à leur pouvoir **d'inhiber** l'enzyme synthétase dans les **ostéoclastes**.

Pour les biphosphonates de deuxième génération, le groupement est aminé et dans les BPS de troisième génération, ce même groupement aminé est méthylé.

Leur rôle est de **limiter la destruction osseuse** par les plasmocytes tumoraux, ce qui diminue le risque de fractures, l'hypercalcémie, et atténue les douleurs osseuses.

Ils bloquent l'activité des **ostéoclastes** en se liant à l'hydroxyapatite présente sur la surface endommagée des os, permettant ainsi d'accroître la densité osseuse de 5 à 10%, et de diminuer de 40% le risque de fracture.

Dans le traitement du myélome, on administre en général par voie intra veineuse des biphosphonates, tels que le pamidronate ou l'acide zolédronique (Zometa®).

Structure moléculaire et puissance d'action des Biphosphonates commercialisés

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Puissance d'action	Indications
-----	----------------	-----------------------	--------------------	-------------

Biphosphonates / 1^{ère} génération

Etidronate	Didronel ®	Per os	1	Ostéoporose
Clodronate	Clastoban ®	Per os/IV	10	Onco-hématologie
	Lytos ®	Per os		
Tiludronate	Skelid®	Per os	10	Maladie de Paget

Biphosphonates / 2^{ème} génération

Pamidronate	Aredia ® Osté pam®	IV	100	Onco-hématologie Maladie de Paget
Alendronate	Fosamax® Fosavance ® Adroavance®	Per os/IV Per os	1000	Ostéoporose

Biphosphonates / 3^{ème} génération

Risédrone	Actonel®	Per os	5000	Ostéoporose Maladie de Paget
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	Per os/IV IV	10000	Ostéoporose Onco-hématologie
Zolédronate	Zométa® Aclasta®	IV 1 injection/mois IV 1 injection/an	20000	Onco-hématologie Ostéoporose Maladie de Paget

Tableau 1: classification des biphosphonates

3.1.4.2. Mode d'action et effets au niveau osseux

3.1.4.2.1. Mode d'action

Le mécanisme d'action des biphosphonates au niveau du métabolisme osseux est **complexe et multifactoriel**.

Chaque type de biphosphonate a un mode d'action qui lui est **propre**:

- les BPs non azotés ou analogues à l'ATP, sont métabolisés dans la cellule en des composés qui remplacent le groupement pyrophosphate terminal de l'ATP, formant ainsi une molécule non fonctionnelle qui rivalise avec l'ATP. Ceci initie **l'apoptose des ostéoclastes**.
- les amino BPs se fixent en inhibant la farnesyl pyrophosphate synthétase, enzyme clé agissant sur le cycle du mévalonate, dans la production de cholestérol et d'autres stérols qui interfèrent dans la synthèse de protéines, et qui favorisent **l'apoptose ostéoclastique**.

3.1.4.1.2. Effets au niveau osseux

Les Bps agissent **uniquement au niveau de l'os** par leur affinité spécifique pour ce tissu, où ils se déposent sur l'os nouvellement formé.

Bien que leur temps de circulation sanguine soit court (30 à 180 min), l'organisme a du mal à les **métaboliser**, si bien qu'une fois incorporés à l'hydroxyapatite osseuse, ils peuvent persister plus de dix ans.

Les différents types de biphosphonates ont une **affinité différente** pour l'os de la plus grande à la plus faible : zoledronate, alendronate, risedronate, clodronate.

Une fois dans l'os ils sont absorbés par les ostéoclastes et affectent directement leur activité. Ils

bloquent la fonction ostéoclastique de différentes manières (177):

- en **inhibant la formation** des ostéoclastes et des monocytes,
- en **diminuant la durée de vie** des ostéoclastes en facilitant leur apoptose,
- en **diminuant l'activité** ostéoclastique de la surface osseuse.

En retour, l'apposition osseuse par les ostéoblastes est diminuée également.

Ils diminuent la résorption osseuse et le turn over osseux. Ils diminuent également l'angiogénèse, par un effet anti angiogénique, avec diminution de la formation des capillaires sanguins. Enfin, ils inhibent les kératinocytes épithéliaux, et diminuent donc la capacité de guérison de l'épithélium.

3.2 la radiothérapie

3.2.1. définition

La radiothérapie est une composante du traitement du cancer, le plus souvent en **association** avec de la chimiothérapie dans le cadre du traitement des hémopathies malignes (79, 87).

La radiothérapie est une méthode de traitement **locorégional** des cancers, utilisant des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

L'irradiation a pour but de **détruire toutes les cellules tumorales** tout en épargnant les tissus sains périphériques, afin de limiter au maximum les complications.

Les radiations peuvent être délivrées par:

- **irradiation externe, transcutanée** où la source de rayons X est à distance des tissus irradiés. C'est cette technique qui sera le plus utilisée pour le traitement des hémopathies malignes formant une masse tumorale localisée (lymphomes).

Partie I- Rappels hématologiques

- **curithérapie**: les sources radioactives sont scellées au sein des tissus à traiter, au sein d'une cavité naturelle (utérus, vagin,) ou dans les tissus tumoraux.

- **radiothérapie métabolique**: les sources radioactives sont injectées et vont se fixer par leur métabolisme sur les cellules cibles (thyroïde, globules rouges).

Lors de leur destruction, elle touche également les cellules saines, d'où la présence **d'effets secondaires**.

3.2.2. mode d'action des radiations ionisantes

La mort cellulaire est l'action essentielle des rayonnements.

Elle est due aux **altérations de l'ADN** par les rayons, qui empêchent la cellule de se diviser, entraînant sa mort différée.

Ainsi, seules les cellules en **division sont radiosensibles**. Les cellules tumorales ont cette propriété de se diviser plus vite; elles seront donc **plus sensibles** au rayonnements.

De plus, leur système de réparation de l'ADN est **déficient** par rapport aux cellules normales. Il existe donc un effet différentiel entre tissu sain et tissus tumoraux.

3.2.3. paramètres

Lors de l'irradiation, il est nécessaire de définir un certain nombre de **paramètres**:

– détermination du volume cible :

C'est le volume tumoral objectivé par la clinique, souvent déterminé grâce à l'imagerie, auquel on ajoute des marges pour tenir compte:

- * des cellules cancéreuses non visibles sur le cliché (infra cliniques en périphérie de la tumeur)
- * des mouvements de la zone tumorale lors de la respiration (marges de sécurité)
- * des éventuels positionnements différents du patient au cours des séances

– **choix techniques:**

Choix du rayonnement et de la balistique (nombre et orientation des différents faisceaux pour respecter les organes sains)

– **dosimétrie:**

Détermination de la dose totale délivrée qui dépend de l'objectif (curatif, palliatif) et de la place de l'irradiation dans la stratégie thérapeutique (post chimiothérapie, irradiation corporelle totale,...).

La dose est donc la quantité d 'énergie distribuée dans les tissus par le rayonnement, énergie qui va entraîner les phénomènes physiques et chimiques qui aboutissent à la mort cellulaire.

Elle se mesure en grays (Gy).

– **Le facteur temps:**

* l'étalement est la durée totale du traitement pour délivrer la dose prévue

* le **fractionnement** de la dose permet l 'effet différentiel entre cellules saines et tumorales (restauration des lésions sub- létales plus satisfaisante pour les cellules saines). Il est utilisé car il existe un différentiel de réponse entre les cellules saines et les cellules cancéreuses. En général, les tissus normaux réparent mieux les dommages de l'ADN que les tissus cancéreux, ils se régénèrent donc mieux.

De plus, l'irradiation fractionnée permet la repopulation du tissu entre les différentes séances, ce qui permet de **réduire les effets secondaires.**

Elle permet enfin la ré-oxygénation des tissus hypoxiques **radio résistants** entre les séances, amenant un pourcentage supérieur de cellules oxygénées radiosensibles.

Une fraction de 2 Grays par jour, 5 jours par semaine permet d'obtenir un meilleur ratio efficacité anti-tumorale/tolérance des tissus sains en agrandissant le différentiel de réponse entre tissus sains et tissus cancéreux.

3.2.4. nouvelles techniques

Auparavant, la radiothérapie ne prenait en compte que deux dimensions. Avec l' avènement du scanner, deux techniques majeures sont actuellement utilisées (83):

- **la radiothérapie 3D conformationnelle**: elle permet de reconstituer en 3D le corps humain et ainsi de vérifier la dose thérapeutique délivrée dans l'entièreté du volume à traiter (= tumeur +/- marges de sécurité), mais également dans d'autres volumes, dit à risque.

Toutefois certains de ces organes à risque, non-impliqués, recevront une certaine dose d'irradiation dont l'impact sur le bon fonctionnement peut-être calculé, et éventuellement modifié, afin de diminuer ces effets secondaires

- **l'IMRT (82)** : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité: elle permet de moduler l'intensité des faisceaux de radiations pendant la séance même, au moyen de multilames afin d'obtenir un faisceau d' intensité modulé.

Trois avantages découlent de cette technique:

- la **répartition** dosimétrique est de **meilleure qualité**, préférentiellement concentrée sur le volume tumoral,
- les tissus et organe sains sont **épargnés** en grande partie,
- les tumeurs à **forme complexe** sont plus facilement traitables.

Le bénéfice pour le patient est **double** avec diminution des effets secondaires et diminution du risque de récurrence tumorale.

3.2.5 zones irradiées dans le traitement des hémopathies malignes

3.2.5.1. lors des leucémies

– **LAA:**

* une irradiation crânienne à des doses modérées peut être utilisée pour prévenir une atteinte du système nerveux central

* une **irradiation corporelle totale** avec des faibles doses peut être effectuée dans le cadre de greffes de cellules souches

– **LLC:** irradiation à faibles doses pour diminuer certaines masses ganglionnaires

3.2.5.2. lors de myélomes multiples

En général, le cancer est disséminé. La radiothérapie sera utilisée:

- **localement** pour atténuer des symptômes douloureux par exemple
- en **irradiation corporelle totale** lors d'une greffe de cellules souches

3.2.5.3. lors des lymphomes

Les lymphomes malins font partie des tumeurs les plus radiosensibles.

- **LH:** la radiothérapie pourra être utilisée seule, en curatif, pour des stades précoces sans facteur de risque.

Partie I- Rappels hématologiques

Les doses délivrées sont comprises entre 45 et 50 Gy.

Pour des stades avancés ou avec facteur de risque, l'irradiation sera réalisée en post chimiothérapie pour consolider la rémission. Les doses délivrées sont alors comprises entre 20 et 30 Gy.

- **Pour les LMNH**, la radiothérapie est rarement curative à elle seule et sera associée avec de la chimiothérapie, permettant ainsi de réduire les cycles de chimiothérapie et d'augmenter la survie globale.

3.2.5.4. le cas de l'irradiation corporelle totale (190)

L'ICT fait **partie intégrante** du conditionnement précédant la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du traitement des hémopathies malignes.

Malgré l'augmentation du taux de survie chez ces patients, cette technique reste toutefois liée à un taux relativement important de toxicité aigüe et tardive.

L' irradiation corporelle totale (ICT) joue un rôle central dans les greffes allogéniques avec trois objectifs:

- une immunosuppression pour permettre la prise de la greffe en diminuant les réactions de rejet de l'hôte contre le greffon
- la création de l'espace médullaire utile à l'installation du greffon dans le compartiment médullaire
- la destruction de cellules tumorales pouvant entraîner une rechute.

L'intérêt d'utiliser un régime de conditionnement par ICT est que l'on peut vérifier la dose délivrée dans chaque organe et en estimer en conséquence la toxicité, ce qui n'est pas possible lors de chimiothérapie où d'autres paramètres entrent en compte (fonctionnalité hépatique et rénale). L'ICT

est toutefois combinée à une intensification de chimiothérapie pour le conditionnement pré greffe.

Différentes techniques sont utilisées pour l'ICT. Sachant que la durée d'irradiation peut parfois atteindre 1 à 2 heures, on préférera la technique où le patient est allongé sur une table mobile en se déplaçant sous le faisceau de radiations.

La **dose corporelle totale** standard délivrée jusqu'à présent est d'environ **12 Gy**, répartie en fractions délivrées sur **3 jours**.

Jusqu'à présent , le seul moyen de traiter la moelle osseuse, les organes lymphatiques ou les deux à la fois, est d'irradier un patient dans sa **totalité** par différentes techniques employant plusieurs faisceaux statiques conjoints.

Cependant avec les techniques modernes de radiothérapie, notamment l'IRMT, la distribution de dose sur les organes cibles pourrait être optimisée tout en réduisant la dose sur les organes critiques (voir **Figure 4**). On pourrait alors assister à l'évolution du concept d'irradiation corporelle totale vers de nouvelles formes d'irradiation, telles que **l'irradiation lymphoïde totale**, l'irradiation totale de moelle osseuse, ou ces deux irradiations combinées en fonction de l'étendue de la maladie .

La distribution de dose sur les organes cibles pourrait être alors limitée aux seuls tissus hématopoïétiques. Néanmoins, les indications de ces techniques seront à moduler et ne pourront pas s'appliquer à toutes les pathologies malignes concernées .

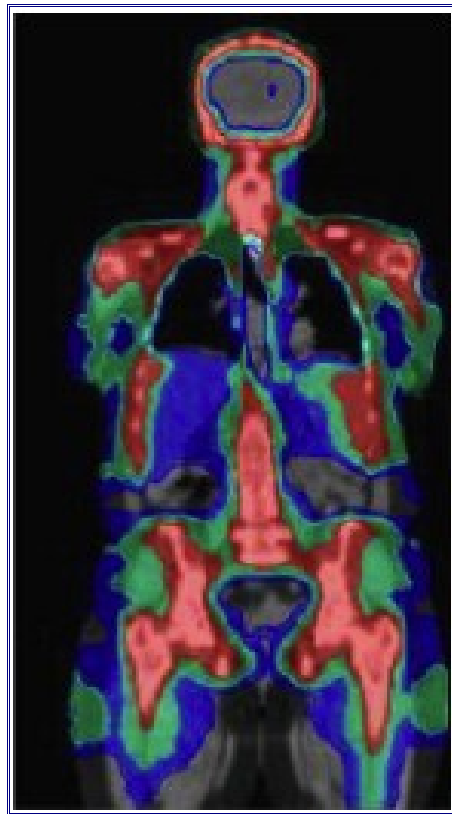


Figure 4: Distribution de dose en « color wash » d'une irradiation corporelle totale réalisée par modulation d'intensité par la tomothérapie hélicoïdale chez un patient où le volume cible était la moelle osseuse (190).

3.3 la greffe de cellules souches hématopoïétiques

De façon générale, une greffe est **l'implantation** d'une portion de tissu ou d'organe venant de l'individu lui même ou d'un tiers .

Dans ce cas des hémopathies malignes, cette thérapeutique vise à **rétablir** le bon fonctionnement de la moelle osseuse, en apportant chez le receveur des cellules souches hématopoïétiques fonctionnelles.

Les cellules souches greffées proviennent (52):

- soit d'un prélèvement de moelle osseuse (cellules souches médullaires) réalisé sous

anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postérieures

- soit d'un prélèvement sanguin (cellules souches périphériques) par cytophérèse après stimulation par un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF)
- soit de sang placentaire prélevé au niveau du cordon ombilical.

Il est important de différencier:

- la greffe autologue (75) : provenant de la propre moelle osseuse du patient,
- la greffe allogénique (23, 107): qui consiste à injecter chez le receveur des cellules sanguines qui ont été recueillies chez un donneur. Nous sommes face à deux individus différents avec **deux origines génétiques distinctes**. Il faudra donc tenir compte du contexte immunologique.

En effet, chaque individu possède des cellules immunocompétentes capables de distinguer les cellules du «soi» et du «non soi» via la présentation d'antigènes de surface.

Ces antigènes du **complexe majeur d'histocompatibilité**, dit système HLA, présents à la surface de nos cellules peuvent donc être reconnus comme différents du «soi» par les cellules immunocompétentes, et conduire à une destruction des cellules étrangères par une réaction immunitaire.

Lors de la greffe, on cherchera donc un donneur avec un système HLA le plus proche possible de celui du receveur, afin de permettre aux cellules du donneur de prendre place dans le corps du receveur sans pour autant déclencher une réaction de rejet.

Il sera également nécessaire de réaliser un **conditionnement pré greffe** préliminaire à la transplantation.

Cette étape a pour but d'entraîner une myélo - ablation pour fournir de la place au greffon, ainsi qu'une immunosuppression pour assurer la prise de la greffe. On observe alors une destruction du tissu hématopoïétique.

Partie I- Rappels hématologiques

En général, ce conditionnement est obtenu par chimiothérapie seule, ou une combinaison de chimiothérapie et d'ICT lors des LAL.

Dans le cas de la greffe de moelle osseuse, le système immunitaire du receveur est très affaibli ou inexistant et n'est donc pas à l'origine de la réaction de rejet.

Ce sont les **cellules greffées du donneur**, en particulier les lymphocytes T, qui devraient produire le nouveau système immunitaire du malade, qui réagissent avec les antigènes tissulaires de ce dernier perçus comme du «non soi».

Cette complication est appelée **maladie du greffon contre l'hôte, ou GVHD (Graft versus Host Disease)**, et est la première cause de morbidité après greffe de cellules souches. Sa prévalence est directement liée au degré de compatibilité entre le HLA du donneur et du receveur.

Aujourd'hui la prévalence de la GVHD est de 20% (receveur et donneur ont un lien de parenté) à 40% (pas de lien de parenté entre les deux individus) **(119)**.

En fonction du **temps de survenue** après la greffe, on parle de GVHD aiguë (survenue rapide) ou de GVHD chronique.

- **GVHD aiguë (119, 133)**

Elle survient dans les cent jours suivant la greffe.

Les symptômes de la GVHD aiguë peuvent affecter la peau (81%), le tractus intestinal(dont la **bouche**) (54%) et le foie (50%) mais pas d'autres organes. Pour prévenir ce phénomène, un traitement **prophylactique** est instauré.

Il consiste en l'administration de **ciclosporine**, associés ou non à du méthotrexate. Le tacrolimus peut être envisagé en remplacement de la ciclosporine,

En cas de rejet aigu, le traitement est composé de **corticoïdes** et d'un renforcement du traitement par la ciclosporine.

- **GVHD chronique (38, 119, 133)**

Au delà de cent jours (trois mois) post greffe, on qualifie le rejet de chronique. Il devra être confirmé par biopsie, la présence d'au moins un symptôme, ainsi que d'autres tests complémentaires.

La GVHD chronique accentue le déficit immunitaire et retarde la reconstitution immunitaire. De forme localisée à bon pronostic, elle peut aussi être extensive avec un pronostic plus sombre. Les organes impliqués sont **plus nombreux** que lors de la GVHD aigüe: peau, ongles, bouche,...

La greffe de cellules souches reste un **traitement risqué** et n'est envisagée que dans le cas des hémopathies malignes, quand il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques et que le pronostic vital est engagé à plus ou moins long terme.

Le traitement consiste en une **majoration** de l'immunosuppression réalisée au moyen d'une corticothérapie et de l'administration de ciclosporines. Cette immunosuppression n'est pas anodine, puisqu'elle peut être à l'origine de complications infectieuses à la fois virales, bactériennes et fongiques. Elle nécessite donc des moyens d'isolements lourds: chambre stérile,...

Dans le cas du traitement des hémopathies malignes, on aura la plupart du temps recours à une greffe **allogénique**, ou allogreffe. Le prélèvement est plus souvent réalisé au niveau des fosses iliaques ou du sternum.

Dans le cadre de cette thèse, les répercussions de la greffe de moelle osseuse sur le parodonte seront abordées dans **plusieurs contextes**:

- **l'influence des anticalcineurines** (ciclosporine) sur la gencive
- **la manifestation initiale de la GVHD** peut siéger au niveau du parodonte: la **GVHD orale**

II. LES **MANIFESTATIONS** **PARODONTALES**

1. brefs rappels histologiques

Le parodonte comprend toutes les structures impliquées dans le processus d'attache de la dent à l'os maxillaire et mandibulaire.

Cet ensemble de tissus de soutien comprend le **parodonte superficiel**, ou marginal, composé par la gencive et le **parodonte profond** (système d'attache) composé par le cément, le ligament alvéolo - dentaire (desmodonte) et l'os alvéolaire.

Afin de mieux comprendre le retentissement des hémopathies et de leur thérapeutique sur ce complexe tissulaire organisé et ultra spécialisé, il est important de faire un bref rappel sur la vascularisation ainsi que sur l'immunité du parodonte.

1.1. vascularisation sanguine parodontale

L'ensemble de la vascularisation des zones parodontales est directement en rapport anatomique et fonctionnel avec la vascularisation des zones environnantes (**25**) (joues, lèvres).

→ **au niveau du ligament:** la distribution sanguine (schématisée dans la **Figure 5**) est réalisée par l'**artère dentaire**, branche de l'artère alvéolaire inférieure ou supérieure, qui donne l'**artère intraseptale**, dont les branches terminales pénétreront la lamina dura de l'alvéole (rameaux perforants), avant de s'anastomoser avec d'autres branches terminales d'origine apicale ou intra septales.

→ **au niveau de la gencive:** elle se fait par **trois** sources:

- les vaisseaux supra périostés, branches terminales de différentes artères collatérales de la carotide externe (faciale, mentale), artère responsable de l'irrigation de la face
- les vaisseaux du ligament parodontal

- les artérioles qui viennent des septa interdentaires.

Du fait de cette richesse vasculaire (**Figure 6**), le parodonte, comme tous les tissus du corps, dépend du **flux et de la composition du sang**.

Ainsi dans le cas de la leucémie, il existe un **affaiblissement majeur** de la résistance des tissus à l'infection, la réaction gingivale inflammatoire est très accentuée.

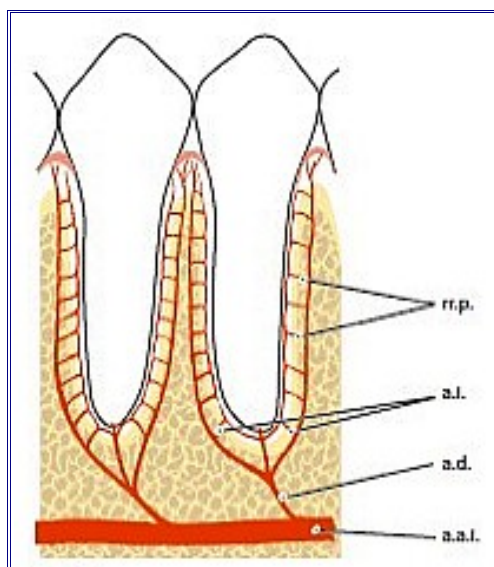


Figure 5 : Vascularisation au niveau du desmodonte. L'artère dentaire (ad), branche de l'artère alvéolaire inférieure ou supérieure (aai) se divise en artère intraseptale (ai) avant de donner les branches terminales perforantes (rrp).(91)

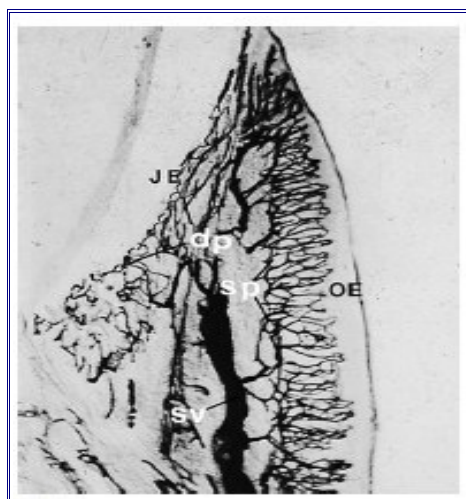


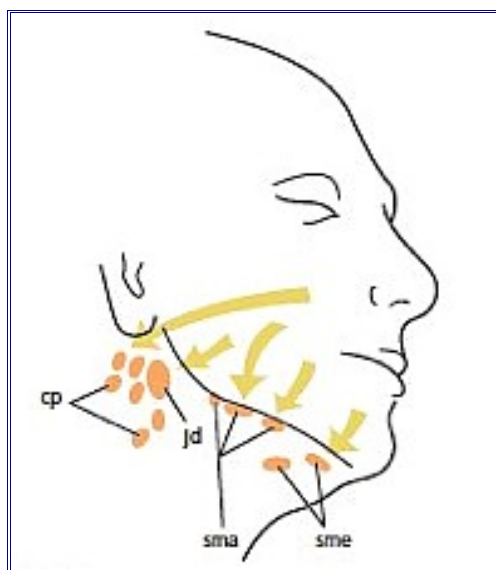
Figure 6 : Photographie au microscope optique d'un parodonte de singe montre la richesse vasculaire et les nombreuses anastomoses au niveau gingival (91).

1.2. système lymphatique du parodonte

→ **au niveau du ligament dentaire**: comme le drainage veineux, il s'effectue en direction axiale vers la portion apicale du desmodonte, amenant ainsi la lymphe au niveau des **ganglions sous mandibulaires (voir Figure 7)**.

Toutes les dents et leurs tissus parodontaux sont drainés au niveau de ces ganglions, à l'exception des incisives mandibulaires (ganglions sous mentonniers) et des troisièmes molaires (ganglions jugulo digastriques).

→ **au niveau de la gencive**: il prend naissance dans les lymphatiques des papilles du tissu conjonctif, avant de rejoindre, selon la localisation de la gencive, les ganglions sous mentonniers (gencive vestibulaire mandibulaire), cervicaux profonds (gencive maxillaire palatine) ou sous mandibulaires (gencive maxillaire vestibulaire).



*Figure 7 (91): Drainage lymphatique du parodonte. Toutes les dents et leur tissu parodontal adjoint sont drainées au niveau des ganglions sous mandibulaires (**sma**). Les troisièmes molaires sont drainées au niveau des ganglions jugulo digastriques (**jd**) et les incisives mandibulaires au niveau des ganglions sous mentonniers (**sme**). La gencive palatine maxillaire est drainée au niveau des ganglions cervicaux profonds (**cp**).*

Le parodonte possède des moyens de défense **communs** à l'ensemble de l'organisme, assurés par ce

Partie II-Les Manifestations parodontales

système lymphatique riche et complexe, qui fournira un réseau de transport pour les cellules immunitaires nombreuses au niveau de la cavité buccale et notamment au niveau du parodonte.

Ces cellules relèvent de deux types d'immunité:

- l'immunité **non spécifique**: polynucléaires (neutrophiles,..) , mastocytes, cytokines, complément
- l'immunité **spécifique**: lymphocyte B, T

Les différentes hémopathies lymphoïdes auront donc un **effet sur la bonne santé** parodontale par leur effet sur ces deux types d'immunité (neutropénie induite par les traitements anticancéreux, transformation blastique).

Cette répercussion sur le système de défense du parodonte sera d'autant plus importante que l'hémopathie touche à la fois l'immunité **humorale** (l'immunité adaptative liée aux lymphocytes B et à la production d'anticorps) et l'immunité **cellulaire** (s'occupe des cellules infectées par des virus, bactéries, et les cellules cancéreuses; l'action s'effectue via les lymphocytes T).

Par sa richesse en vaisseaux lymphatiques, la cavité buccale et notamment le parodonte sera **sensible** au cancer des lymphatiques. En effet, avec le tube digestif, la cavité buccale est le deuxième site préférentiel des LMNH extra ganglionnaires.

En conclusion , **le parodonte va être soumis aux différents signes cliniques de l'hémopathie.**

Il va alors pouvoir refléter:

- un syndrome **anémique** (pâleur)
- un syndrome **infectieux** (abcès)
- un syndrome **hémorragique**
- un syndrome **tumoral**

Ces différents signes cliniques peuvent siéger tant au niveau du parodonte **superficiel**(gencive) qu'au niveau du parodonte **profond** (os alvéolaire).

2. manifestations liées à la maladie elle même (avant le diagnostic)

Dans certains cas, l'odontologiste peut faire la découverte de certaines pathologies ou anomalies hématologiques d'une manière **fortuite et précoce**.

En effet, les manifestations buccales, notamment parodontales, sont les **premières** à apparaître et peuvent orienter vers le diagnostic précoce et la possibilité d'une prise en charge précoce (**78, 124, 174, 175**). Ces manifestations orales, notamment dans le cas de la leucémie, peuvent apparaître **précocement** dans l'évolution de la maladie (**105, 134**) et à un temps donné servir d'indicateurs de diagnostic.

2.1 au niveau du parodonte superficiel: les gingivopathies

Les gingivopathies sont des lésions localisées à la gencive, ne s'accompagnant ni d'alvéolyse, ni de modification de l'herméticité desmodontale.

Cette dernière peut être **vraie** lorsque seule la gencive est atteinte, ou elle peut déborder le cadre gingival et s'étendre à la muqueuse buccale dans son ensemble, c'est la **gingivostomatite**.

Afin de mieux décrire toutes les gingivopathies pouvant survenir lors d'une hémopathie lymphoïde, nous allons organiser cette partie de la même façon que le déroulement d'un examen clinique rigoureux de la gencive, notant tout changement de couleur, de volume, de consistance...

2.1.1. Changement de couleur de la gencive

Le changement de couleur est un signe clinique **très important**.

2.1.1.1. Gencive érythémateuse

2.1.1.1.1 Gingivite aigüe

L'érythème est la première réaction à l'irritation et est produit par la dilatation des capillaires et une augmentation du flux sanguin.

Dans plusieurs hémopathies et surtout dans le cas de la LLA, une **gingivite récente** peut être trouvée chez le patient (174). Le plus souvent, il s'agit d'une gingivite simple, diffuse mais pouvant être localisée. En général, la gingivite n'est **pas douloureuse**, on observe seulement une sensibilité gingivale(20, 78, 182).

On ne note **pas de perte d'attache, pas de perte osseuse** visible à la radio, mais des signes d'**inflammation** nets. La gencive prend une couleur légèrement rouge, pouvant évoluer au rouge sombre; on note la présence d'un oedème et les papilles interdentaires sont boursoufflées (**Figure 8**).

Enfin l'élément important est la présence de **plaque et de tartre**.

Dans le cas des leucémies, le tissu gingival est le site le **plus souvent** touché et peut être un **symptôme précurseur** de la maladie, surtout chez les enfants. Le patient pourra alors consulter d'abord le chirurgien dentiste que le médecin (15).

L'étiologie principale reste la plaque dentaire, c'est à dire le facteur bactérien. L'hémopathie est un facteur **prédisposant** et aggravant, mais une irritation locale (tartre, plaque,...) est requise pour induire un changement de la muqueuse orale.



Figure 8 (89): légère gingivite avec rougeur des papilles interdentaires.

Ainsi une étude récente a été menée par Angst et coll (**13**) pour rechercher une corrélation entre le taux de plaquettes chez les patients atteints de leucémie et le degré d'inflammation gingivale évalué au moyen du **GI** (gingival index), **PI** (plaque index), **PD** (Pocket depth) et BOP (**Bleeding on probing**). Les résultats préliminaires ont montré une **relation trop faible** pour établir un lien de causalité: l'hémopathie **seule** ne peut pas expliquer l'inflammation gingivale trouvée chez les patients.

2.1.1.1.2. Gingivite aigüe ulcéro nécrotique (GUN)

La gingivite ulcéro nécrotique est une gingivite **aigüe** caractérisée par des douleurs vives, un saignement gingival et une halitose. Les lésions d'un gris jaunâtre prennent la forme de **cratères** entourés d'un halo érythémateux. Un enduit pseudo membraneux recouvre ces lésions et les papilles interdentaires sont décapitées (visibles sur la **Figure 9**).

Les hémopathies malignes (**104, 124**) vont provoquer cette manifestation aigüe dans **deux cas** de figures:

- La GUN apparaît uniquement chez des patients ayant une **immunodépression**, qu'elle soit passagère (examens, stress) ou due à une maladie systémique. Ainsi, le syndrome

d'insuffisance médullaire produit par l'hémopathie va diminuer les défenses immunitaire de l'hôte, prédisposant à la survenue d'une GUN

- Dans certains cas, l'hémopathie peut **mimer** les symptômes d'une GUN (6).

En effet, le compte rendu d'un cas clinique fait état d'un jeune patient pour lequel un diagnostic de GUN avait été posé à tort, la gingivite étant une manifestation d'une LLA. Ce patient présentait des douleurs buccales, la gencive marginale et les papilles interdentaires étaient oedématisées et saignantes à la palpation. Les papilles étaient en outre décapitées et couvertes par des caillots sanguins.

Cependant, les douleurs n'étaient pas aussi intenses que lors d'une GUN classique et on observait au niveau du palais de larges pétéchies suggérant une possible anomalie de la crase sanguine.

Après NFS, le taux de plaquettes s'avérait être à 330000/mm³ avec présence de lymphoblastes et le diagnostic de LLA fut posé .

Pour cette raison, dans les cas d'une GUN apparente, le **bon recueil des données** et un examen physique attentif sont primordiaux pour faire le diagnostic différentiel.



Figure 9 (130): cas d'une gingivite ulcéro nécrotique avec nécrose des papilles interdentaires associée à la formation de cratères recouverts d'une pseudo-membrane grise.

Attention: lors d'un phénomène parodontal nécrotique chez un jeune patient, il faut toujours penser parmi les étiologies possibles à une GUN, au VIH, ou à une hémopathie maligne (genre leucémie aigüe). La GUN cédera aux antibiotiques et une amélioration sera visible dès 3 jours de traitement d'où la nécessité d'effectuer un suivi du patient. Dans le cas contraire, des examens complémentaires seront nécessaires pour trancher entre VIH et hémopathie.

2.1.1.2.pâleur gingivale

Cette pâleur (124) doit aussitôt évoquer une cause générale et plus particulièrement **l'anémie**.

L'anémie est un des symptômes presque constant trouvé lors d'hémopathies malignes et peut être due au cours de ces pathologies à deux grandes origines:

- **l'anémie inflammatoire**: c' est la **plus fréquente** des manifestations sanguines des cancers.

C'est une anémie chronique, beaucoup plus mal tolérée que l'anémie par carence en fer, et qui s'aggrave parallèlement à l'extension de la tumeur. Son mécanisme comprend une inhibition de l'effet de l'érythropoïétine (par l'IL1 et le TNF notamment) et une captation de fer par les macrophages du tissu péri tumoral. Le traitement est exclusivement celui de la cause.

On retrouve ce type d'anémie dans les lymphomes hodgkiniens.

- **l'anémie par insuffisance médullaire quantitative**:

L'insuffisance médullaire globale est un signe habituel des leucémies aiguës et des syndromes lymphoprolifératifs très évolués.

En général, cette anémie est beaucoup plus importante au moment du diagnostic et la pâleur des muqueuses notamment gingivales sera beaucoup plus marquée que pour l'anémie inflammatoire. Cette pâleur sera d'autant plus importante que le phénomène malin est aigu (leucémie aigüe lymphoblastique).

La décoloration des muqueuses **suit** assez fidèlement le degré de l'anémie, généralement intense lors des leucémies aiguës (1 à 2 millions de globules rouges).

2.1.1.3. présence de pétéchies gingivales

Les pétéchies sont des très petites lésions **rouges** (moins de 3 mm), qui se manifestent subitement et en grand nombre, qui ne blanchissent pas à la pression (voir **Figure 10**). Elles s'accompagnent d'une absence de douleur, d'enflure ou de démangeaisons et disparaissent après quelques jours en laissant des tâches brunâtres.

Elles traduisent la **thrombocytopénie**, c'est à dire la diminution du nombre de plaquettes <150000/mm³ (**20**). En effet, à cause de l'excessive prolifération des blastes à l'intérieur de la moelle osseuse, les cellules normales hématopoïétiques (globules rouges, neutrophiles, mastocytes,..) et les plaquettes ne sont plus produites en quantité suffisamment importantes.

Cette insuffisance médullaire amène ainsi une thrombocytopénie, qui va augmenter le risque de saignement et se traduire par ces pétéchies gingivales et des saignements gingivaux (voir partie suivante).

Cette diminution du nombre de plaquettes est un signe commun chez les leucémiques et elle est le **deuxième effet** le plus important de la maladie, puisqu'il y a un risque mortel de décès par hémorragie.



Figure 10 (134): pétéchies gingivales avec saignement gingival spontané secondaire à une thrombocytopénie.

2.1.2. Modifications du volume de la gencive

Le volume de la gencive peut être augmenté de façon plus ou moins importante, prenant le nom d'**hypertrophie** gingivale (24,173, 174, 175).

Elle peut être localisée, généralisée, siéger sur la gencive marginale, sur la gencive papillaire, ou bien être diffuse et s'étendre à la gencive attachée.

Cet accroissement peut être dû à:

- Un oedème, exsudat inflammatoire des vaisseaux, qui se manifeste cliniquement par une augmentation de volume de la gencive plus ou moins importante. Ce phénomène est rencontré lors des gingivites
- Une hypertrophie cellulaire
- Une hyperplasie cellulaire

Sur le plan histologique, il est important de différencier ces deux phénomènes:

- **l'hyperplasie cellulaire** entraîne une augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe par augmentation du nombre de ces cellules composantes,
- **l'hypertrophie cellulaire** entraîne l'augmentation de la taille par l'augmentation du volume de ces composants cellulaires.

Les accroissements gingivaux peuvent être d'origine inflammatoires ou non inflammatoires, ou résulter de la combinaison de ces deux phénomènes.

Dans le cas de l'hypertrophie, l'accroissement gingival est de nature **inflammatoire**. La gencive va alors présenter un aspect oedémateux, hyperthermique, mou et une couleur rouge violacée, saignant facilement, de surface lisse et brillante.

Le volume hypertrophié peut recouvrir une partie importante des couronnes, entraînant ainsi une augmentation de la profondeur du sulcus, sans migration apicale de l'épithélium de jonction (fausse poche). On observe généralement une accumulation importante de **tarte et de plaque bactérienne**.

En opposition, l'hyperplasie se caractérise, au contraire par une gencive ferme, dense, peu douloureuse, dont la couleur est presque normale. Cet accroissement gingival est lui de nature **non inflammatoire**, bien qu'un processus inflammatoire puisse se greffer par dessus.

Dans le cas des hémopathies, le principal phénomène mis en jeu est **l'hyperplasie gingivale, accompagnée ou non d'inflammation**.

2.1.2.1. hypertrophie gingivale

L'hypertrophie gingivale est en général associée aux leucémies, pour lesquelles elle constitue une **lésion spécifique (175)** (non induite par l'insuffisance médullaire).

Partie II-Les Manifestations parodontales

En effet, l'infiltration leucémique des gencives est habituelle dans le cas des leucémies myéloïdes et **assez fréquente** dans les autres formes de leucémie comme la LLC (135). Cette gingivite se caractérise par une tuméfaction importante du bord libre de la gencive, visible sur les **Figures 11, 12 et 13**, avec une prédilection pour la zone interdentaire (20).

Cette tuméfaction peut être diffuse, vestibulaire ou linguale et intéresser les deux arcades allant jusqu'à masquer les dents.

Dans un premier temps, la muqueuse gingivale est rose pâle et ferme, avec des douleurs pratiquement nulles.

Un **diagnostic différentiel** avec d'autres hyperplasies gingivales est donc nécessaire (ex: hyperplasie de la grossesse).

Dans un deuxième temps et rapidement, il apparaît sur ces mêmes gencives hypertrophiées des ulcérations nécrotiques et hémorragiques, témoins du syndrome neutropénique accompagnant la leucémie.

L'accroissement du volume gingival lors de leucémies aiguës est dû, soit à cet **infiltrat** leucémique, soit à une **hyperplasie réactive**.

Pour faire la différence entre ces deux phénomènes, une étude a été menée, dans laquelle une aspiration à l'aiguille a été réalisée au niveau de la gencive de patients atteints de leucémie aiguë (1, 15). La biopsie est en effet **contre indiquée** chez ces patients à cause de la pancytopenie.

Les résultats montrent que l'élargissement gingival est dû dans 72% des cas à un infiltrat leucémique et dans 28% des cas à une hyperplasie réactive. L'infiltrat leucémique est plus retrouvé chez les patients atteints de LAM (leucémies aiguës myéloïdes); cependant certains patients présentent un infiltrat leucémique **sans élargissement** clinique.

Enfin les **irritants locaux** jouent également un rôle dans l'hypertrophie.

L'étude de Arul et coll. (15) montre que, dans les LAM, l'accroissement du volume gingival est souvent dû uniquement à l'infiltration myéloïde; pour la LLC, l'accroissement est due à la fois à l'inflammation due à la plaque et plus rarement à l'infiltration.



Figure 11 (134): hypertrophie gingivale lors d'une LLC due à l'infiltration gingivale par cellules leucémiques.



Figure 12 (134):hypertrophie gingivale chez un patient atteint de LLA.



Figure 13 (89): augmentation importante du volume gingival avec présence d'ulcérations lors d'une LLC.

2.1.2.2. tumeur gingivale

La présence de masses gingivales peut être notée principalement lors de **deux** hémopathies: le lymphome et le myélome

- **le lymphome**

En stomatologie, les LMNH ont deux traductions cliniques: une **adénopathie** cervico faciale (forme révélatrice la plus fréquente) ou une **tumeur** de la sphère maxillo faciale, phénomène beaucoup plus rare (24) .

Touchant la plupart du temps l'anneau de Waldeyer, on peut toutefois observer une atteinte du palais dur ou de la gencive (3, 97,128, 179).

L'hémopathie va alors se manifester sous la forme d'une **tuméfaction** lisse (voir **Figure 14 et 15**), tendue, ferme, non douloureuse, recouverte d'une muqueuse apparemment saine. Parfois, une **ulcération** peut apparaître secondairement sur cette tuméfaction, mimant l'aspect clinique d'un carcinome épidermoïde. Le diagnostic différentiel reposera alors essentiellement sur une **biopsie** de la lésion.



Figure 14: tuméfaction gingivale lors d'un Lymphome de Burkitt (179)



Figure 15: tuméfaction gingivale étendue de la première prémolaire mandibulaire au trigone rétromolaire (97)

- **le myélome multiple**

Les formations tumorales, le plus souvent **multiples**, vont se développer dans la moelle osseuse, créant des géodes **ostéolytiques** (localisations mandibulaires) ou dans les tissus mous, tels que la gencive (plasmocytomes extra médullaires).

Les manifestations orales sont présentes chez **14% (162)** des patients atteints de myélome.

L'atteinte gingivale par le plasmocytome se traduira par une hypertrophie (**Figure 16**), lisse ou bourgeonnante, localisée ou diffuse (**175**).

Comme pour la tuméfaction lymphomateuse, une ulcération centrale peut être présente sur la surface gingivale tuméfiée.

Lorsque le myélome se complique d'une **amyloïdose buccale** (10% des cas), une infiltration systématisée de matière amyloïde peut affecter les muqueuses. En général, la muqueuse linguale est la plus fréquemment atteinte entraînant une macroglossie, mais une atteinte gingivale peut aussi être trouvée plus rarement. On observera alors des éléments papuleux de teinte blanche ou blanc rosé.



Figure 16 (89): tuméfaction gingivale lors d'un myélome multiple

2.1.3. Présence de lésions élémentaires au niveau de la gencive

2.1.3.1. ulcérations

L'ulcération est une **perte** de substance de l'épithélium et du chorion, à limites irrégulières, de cicatrisation plus lente avec possible cicatrice.

Lors d'hémopathies (41) il n'est pas rare d'observer des lésions ulcéro-nécrotique régulières, extensives, profondes (voir **Figure 17**) mais moins intensives que dans des cas d'agranulocytose. Une fois encore, elles traduisent la **neutropénie** par insuffisance médullaire.

La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles **<1500/mm³**.

Cette baisse du taux de globules blancs va entraîner une susceptibilité de la muqueuse buccale à l'infection, avec apparition d'ulcérations neutropéniques douloureuses sur la gencive, mais également la langue, l'intérieur des joues, le palais. Avant l'utilisation des antibiotiques, ces manifestations buccales étaient les plus bruyantes.

D'après la publication de G-L HOU et coll., les ulcérations orales sont présentes dans **27,5%** des cas de LLA suivies dans leur étude (78) .

Comme il a été vu précédemment, des masses gingivales plus ou moins importantes peuvent être observées au cours de LMNH intra oraux et dans certains cas de myélome multiple. Ces masses présentent souvent une ulcération centrale **de novo** ou subissent une ulcération lors de leur évolution.

Une autre étiologie peut être apportée à ces ulcérations (175): la **nécrose ischémique** par thrombose vasculaire locale, du fait de la prolifération cellulaire dans les leucémies hyperleucocytaires. On observera ces ulcérations en revanche plus au niveau du palais, où la zone thrombosée ne reçoit pas de supplémentation par la vascularisation controlatérale.



Figure 17: large ulcération palatine lors d'une LLC (89)

2.1.3.2. bulles / érosions.

La survenue de lésions bulleuses et érosives post bulleuses n'est **pas rare** au cours de ces syndromes prolifératifs, comme le souligne Szpirglas dans son travail sur les manifestations buccales des hémopathies (175).

Ainsi dans des cas de leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), il a pu être observé des bulles à **contenu hémorragique** au niveau du vestibule buccal entre autre (62). Ces bulles se rompaient spontanément ou lors de la mastication, laissant place à une érosion généralement douloureuse.

Les LLC possèdent un tableau clinique **très polymorphe**, allant du prurigo bulleux aux réelles stomatorragies.

Une fois de plus, ces manifestations traduisent un **trouble de la coagulation**, c'est à dire à une thrombopénie sévère due à l'insuffisance médullaire. La présence de ces lésions doit attirer l'attention du praticien, qui doit les replacer dans le contexte clinique (fièvre, adénopathies) et biologique (NFS).

En aucun cas ces lésions ne sont pathognomoniques de la LLC, mais pourront après l'interrogatoire du patient conduire à des suspicions de diagnostic que seul le laboratoire confirmera.

2.1.4. Saignements gingivaux spontanés

Il convient de différencier les stomatorragies, ou hémorragies libres de la cavité buccale provoquées (extractions dentaires), des spontanées, et les diffuses des localisées (gingivorragies).

Les **gingivorragies** se traduisent par un **suintement de sang** , un peu pâle, au niveau de la sertissure gingivale du collet des dents (**Figure 18**) .

Les saignements gingivaux sont la manifestation buccale **la plus fréquente** des hémopathies lymphoïdes, notamment des leucémies aigües (**63, 78, 105**).

Cette manifestation, qui est le signe initial d'une thrombocytoénie (diminution du nombre de plaquettes sanguines en dessous du seuil de 150000/mm³), va souvent amener le patient à consulter, ce qui mènera au diagnostic. Elle peut être **associée** à la présence de pétéchies.

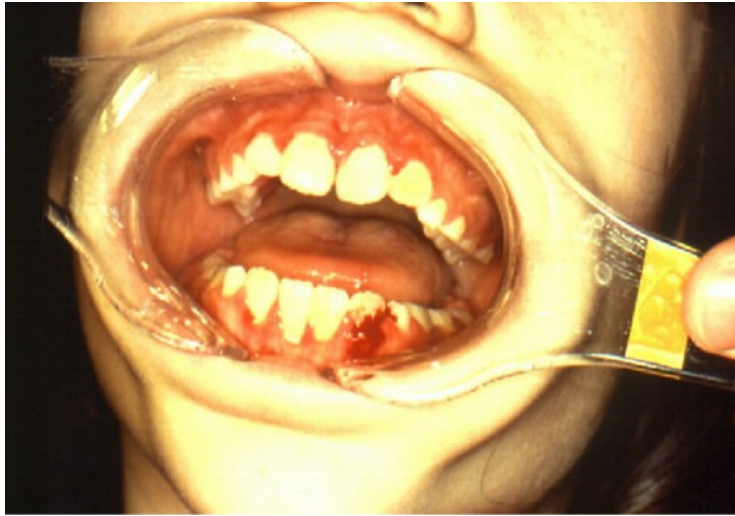


Figure 18: présence de gingivorrhagies lors d'une LLA (43)

Il est important d'ajouter qu'une première poussée isolée de gingivorrhagie peut **précéder** de quelques semaines les autres manifestations cliniques de la leucémie (fièvre,...).

Dans sa publication G-H Hou et coll. (**78**) montre une **corrélation** entre le taux de plaquettes et les saignements gingivaux chez les patients atteints de LLA.

71% de ces patients ont un taux inférieur à 100000/mm³. La plus grande partie a un taux de plaquettes compris entre 25 000 et 600000/mm³, ce qui est un niveau assez bas pour engendrer de saignements gingivaux, dont la prévalence est encore augmentée quand le taux de plaquettes est inférieur à 25000/mm³.

2.1.5. anesthésie et paresthésie gingivale

Il convient tout d'abord de définir ces deux termes:

→**paresthésies**: anomalies de la perception des sensations, consistant en un retard, persistance, erreur de localisation, des excitations tactiles,...Elles regroupent plusieurs symptômes et ont la particularité d'être désagréables mais non douloureuses: fourmillements, picotements, engourdissements,...

→**anesthésie**: privation complète ou partielle de la sensibilité

Ces deux symptômes peuvent être rencontrés lors des hémopathies malignes, avec en première ligne le myélome multiple, et résultent le plus souvent de lésions du système nerveux **périphérique**.

Dans le cas d'un myélome, on observe fréquemment des paresthésies à l'examen physique dues à **l'infiltration** du nerf périphérique par les cellules tumorales (ou des dépôts myéloïdes), ou ,quelque fois, par **compression** du nerf.

Les leucémies peuvent également donner lieu à des troubles de la sensibilité gingivale, ainsi que les lymphomes quand ceux-ci sont **extra nodaux** et par exemple localisés au niveau de la mandibule (**3, 175**) .

80% des atteintes méningées leucémiques se manifestent par une paralysie faciale ou une anesthésie mentonnière.

Un trouble de la sensibilité doit toujours entraîner une recherche d'étiologie, surtout lorsque ce trouble est accompagné par d'autres signes cliniques (douleurs, fièvre, adénopathies).

2.2 au niveau du parodonte profond: les parodontolyses

Du fait de leur **étroite contiguïté**, le ligament parodontal et l'os alvéolaire sont généralement atteints en même temps, lorsque l'hémopathie maligne atteint le parodonte profond.

Plusieurs manifestations parodontales ont été observées **selon la maladie impliquée**.

2.2.1 lors de leucémies

Dans plusieurs cas de leucémies (LLA ou LLC) , il a été observé (**16**) :

Partie II-Les Manifestations parodontales

- une **raréfaction** osseuse
- un **amincissement** de la lamina dura
- une **résorption** importante des crêtes alvéolaires
- des **lésions** péri apicales.

Deux cas cliniques de LLA impliquant le parodonte profond ont été étudiés:

- un premier cas (70) relate une sévère perte osseuse, accompagnée d'une hyperplasie gingivale comme manifestation initiale d'une LLA. La perte osseuse sévère s'accompagne de poches parodontales profondes, d'une mobilité sévère .
A la radiographie, on observe une perte osseuse s'étendant jusqu'au tiers apical de nombreuses dents.
Lors de l'analyse microbiologique, **aucun parodontopathogène majeur** n'a pu être mis en évidence.
- un autre cas relate la présence d'une lésion ostéolytique mandibulaire (33) avec une sévère perte verticale osseuse, accompagnée de mobilités dentaires ainsi que de douleurs sourdes.

Deux explications sont avancées pour expliquer ces atteintes de l'os alvéolaire:

- l'**envahissement** du ligament, de l'os alvéolaire par les cellules leucémiques de la même manière que la gencive.
- Dans certains désordres hématologiques, des **facteurs activateurs des ostéoclastes** sont générés, ce qui entraîne une destruction rapide et extensive de l'os.

2.2.2. lors des lymphomes

Les atteintes révélatrices des LMNH siègent dans **30% des cas en extra ganglionnaire**, constituant les lymphomes extra ganglionnaires (LEG) (3). La cavité buccale avec le tube digestif sont les principaux sites de ces LEG.

La plupart des lymphomes intra-oraux sont des LMNH de type B, moyennement ou très peu différenciés, qui peuvent survenir sur la **gencive**, au palais, au niveau des amygdales. Souvent, ils se présentent sous la forme d'une tuméfaction gingivale ou d'une ulcération.

D'autres fois, ils peuvent se manifester sous la forme d'une **atteinte parodontale atypique**, surtout visible dans le lymphome de Burkitt (120) qui peut toucher le maxillaire et entraîner mobilités dentaires, tuméfactions gingivales douloureuses et parfois même fracture de la mandibule.

L'hémopathie va alors mimer la maladie parodontale, retardant le diagnostic et la mise en place d'un traitement et on pourra observer (3,89, 95, 120):

- une **tuméfaction** gingivale
- la présence importante de **plaque et de dépôts tartriques**
- une **mobilité** dentaire
- à la radiographie: un élargissement de l'espace ligamentaire avec **perte de la lamina dura** (95).

Dans les différents cas de LMNH de Burkitt (120) rapportés, ces signes initiaux de la maladie ont été interprétés à tort comme une maladie parodontale. Il a été ainsi instauré un traitement initial parodontal avec détartrage, surfaçage radiculaire, initiation à l'hygiène bucco dentaire avec prescription de CHLOREXHIDINE en bains de bouche et d'antibiotiques (METRONIDAZOLE).

C'est l'absence de réponse à ce traitement qui a fini par conduire à une biopsie de la lésion et donc au diagnostic.

Un LMNH doit donc être évoqué dans le diagnostic différentiel lorsque:

- on est face à une catégorie de patients à **haut risque**: patient séropositif au **VIH**
- la maladie parodontale notamment l'inflammation gingivale ne **répond pas** aux traitements conventionnels (en particulier aux antibiotiques)
- on note la présence de dents mobiles, mais **sans poches** parodontales détectées, d'où l'importance de l'examen parodontal initial minutieux. La présence supplémentaire de paresthésies, surtout au niveau de de la lèvre doit évoquer une pathologie maligne sous - jacente.

Souvent, la tuméfaction gingivale traduit la lésion de l'os alvéolaire sous jacent. Les changements radiographiques observés (élargissement desmodontal, amincissement de la lamina dura) peuvent être dus à l'**infiltration** par les cellules tumorales, suggérant que l'os alvéolaire est le **site primaire** du néoplasme.

2.2.3. lors d'un myélome multiple

Le myélome multiple, avec une composante maxillo faciale, est **fréquent**. Bien que les lésions orales soient rarement le premier signe de la maladie, elles sont souvent présentes à des stades **avancés** (29%) . (175)

Plusieurs cas ont été décrits, où les signes initiaux de la maladie ont débuté au niveau buccal. Le myélome se traduit au niveau de la gencive par des saignements et une **tuméfaction** recouvrant une lésion **ostéolytique** importante observée sur une radiographie panoramique et impliquant, dans ces cas, l'os alvéolaire et le corps de la mandibule.

Il y a donc destruction de l'os alvéolaire et atteinte du ligament desmodontal, ce qui se traduit au niveau clinique par une **hypermobilité** dentaire.

Le diagnostic différentiel du myélome devra être évoqué en présence de lésions ostéolytiques au niveau de la mandibule avec **résorption radiculaire (24)**, de paresthésies et de signes généraux (pâleur, fatigue, perte de poids).

La confirmation du diagnostic sera apportée par une **biopsie**.

3. manifestations liées aux différents traitements

La complexité anatomo physiologique, ainsi que les liens vasculaires, lymphatiques et nerveux qu'établit le parodonte avec les dents et le reste de l'organisme, vont le rendre **très sensible** aux effets secondaires des thérapeutiques oncologiques.

Ainsi, cet ensemble tissulaire va être une des zones **les plus concernées** par les effets néfastes à court et long terme des traitements anticancéreux.

3.1 la chimiothérapie

L'implication du parodonte chez les patients cancéreux peut être, comme nous l'avons vu, une des **premières** manifestations de la maladie ou peut se développer **pendant** la thérapie médicale.

La cavité buccale reste très susceptible à la toxicité des drogues cytotoxiques utilisées dans les traitement anti cancéreux et ce pour plusieurs raisons:

- le **turn over** cellulaire élevé de la muqueuse buccale
- la présence d'une **microflore complexe** et diversifiée
- le **traumatisme** des tissus oraux pendant les fonctions normales (mastication,...).

Les complications orales dues à la chimiothérapie touchent de **10%** en cas de chimiothérapie adjuvante, à plus de **80%** des patients recevant un traitement myéloablatif avant greffe de moelle osseuse (**19,46,64, 107,129**)

Les lésions les plus fréquemment trouvées et développées dans ce paragraphe sont la **mucite**, les **infections orales**, les **douleurs**, les **saignements gingivaux**.

Toutes ces complications vont pouvoir amener des **effets secondaires** affectant la bonne santé générale du patient. Ainsi, une difficulté à manger et/ou à boire va entraîner une dénutrition et/ou une déshydratation qui vont contribuer à affaiblir davantage le patient déjà éprouvé par les médicaments nombreuses.

Les douleurs buccales et la présence d'une halitose vont avoir un **retentissement psychologique** sur le patient, le rendant dépressif avec une tendance à s'isoler par difficulté à communiquer .

La chimiothérapie va agir sur la bonne santé buccale de manière:

- **directe**: en lésant directement la muqueuse buccale, cette dernière devient une porte d'entrée pour les **bactéries** pathogènes opportunistes trouvées au niveau de la cavité buccale
- **indirecte**: en diminuant le nombre de granulocytes et en modifiant leurs fonctions (migration, diminution de la phagocytose,...), elle augmente la susceptibilité aux infections.

3.1.1 Effets toxiques directs de la chimiothérapie

La **mucite** et la **xérostomie** sont les deux complications les plus courantes lors des traitements non chirurgicaux des cancers.

3.1.1.1. Effets directs sur la perfusion parodontale

Du fait d'une incidence élevée de complications orales associées à la chimiothérapie anti cancéreuse, de nombreuses recherches étudient la pathobiologie complexe des effets cliniques du traitement au niveau cellulaire et moléculaire. Cependant, peu d'études analysent les **effets**

physiologiques directs du traitement sur la perfusion des tissus oraux.

Une étude de Milstein et coll. (**108**) tente d'évaluer les effets sur la perfusion au niveau de la microcirculation gingivale en mesurant la densité capillaire gingivale.

Elle conclut que la perfusion parodontale augmente trente minutes après l'injection du traitement. Ceci induit l'idée que la **réponse microcirculatoire** induite par la chimiothérapie sature les tissus oraux périphériques avec les agents néoplasiques en **augmentant la surface d'exposition** (grâce à la richesse vasculaire du parodonte).

Cette réponse fonctionnelle de la microcirculation joue très certainement un rôle dans **l'étiologie des complications orales** telles que la mucite.

3.1.1.2. La mucite orale

3.1.1.2.1. définition

La **mucite** se caractérise par la présence de lésions au niveau de la muqueuse oro- oesophagienne, qui va du simple **érythème à des ulcérations infectées**. Elle est l'une des complications les **plus fréquentes** de la chimiothérapie, notamment lorsque cette dernière est administrée à hautes doses (**46, 90, 146**).

La **prévalence** de la mucite orale est influencée par différents **facteurs (138)**:

- une **hygiène bucco dentaire déficiente**
- l'utilisation des **anti métabolites**
- une diminution du **taux de granulocytes**

La prévalence des mucites est **supérieure** chez les patients avec une hémopathie maligne probablement due à **l'agressivité** des traitements (caractère mucitogène accru) et **l'immunosuppression** déjà induite par la maladie elle même (**85**).

La mucite peut être une source importante d'**inconfort** pour le patient et affecter sa qualité de vie en l'empêchant de manger (dénutrition avec perte de poids) , saliver et parler . La thérapie concomitante immunosuppressive entraîne un risque élevé de **bactériémie ou de septicémie**. Elle peut également être associée à une altération du goût, une hyposalivation , une dysgueusie.

3.1.1.2.2. diagnostic

Le diagnostic d'une mucite repose sur:

- **l'anamnèse** (traitement chimiothérapique antérieur)
- **l'apparence clinique** des lésions
- la **localisation** des lésions

Lors de cet examen clinique, il est également important de noter d'**autres éléments** spécifiques à prendre en compte parmi lesquels:

- un changement de **couleur**
- une modification de l'**intégrité des muqueuses**
- la présence d'**oedèmes** au niveau de la lèvre et/ou de la langue
- un problème d'**hygiène**

Les lésions surviennent **5 à 8** jours après le traitement et il faut attendre **7 à 14 jours** pour qu'elles commencent à cicatriser.

Ces différents éléments vont nous permettre de déterminer le **grade** de la mucite (**Figure 19**). En effet, selon sa **sévérité** la mucite est classé en différents grades selon l'OMS (90):

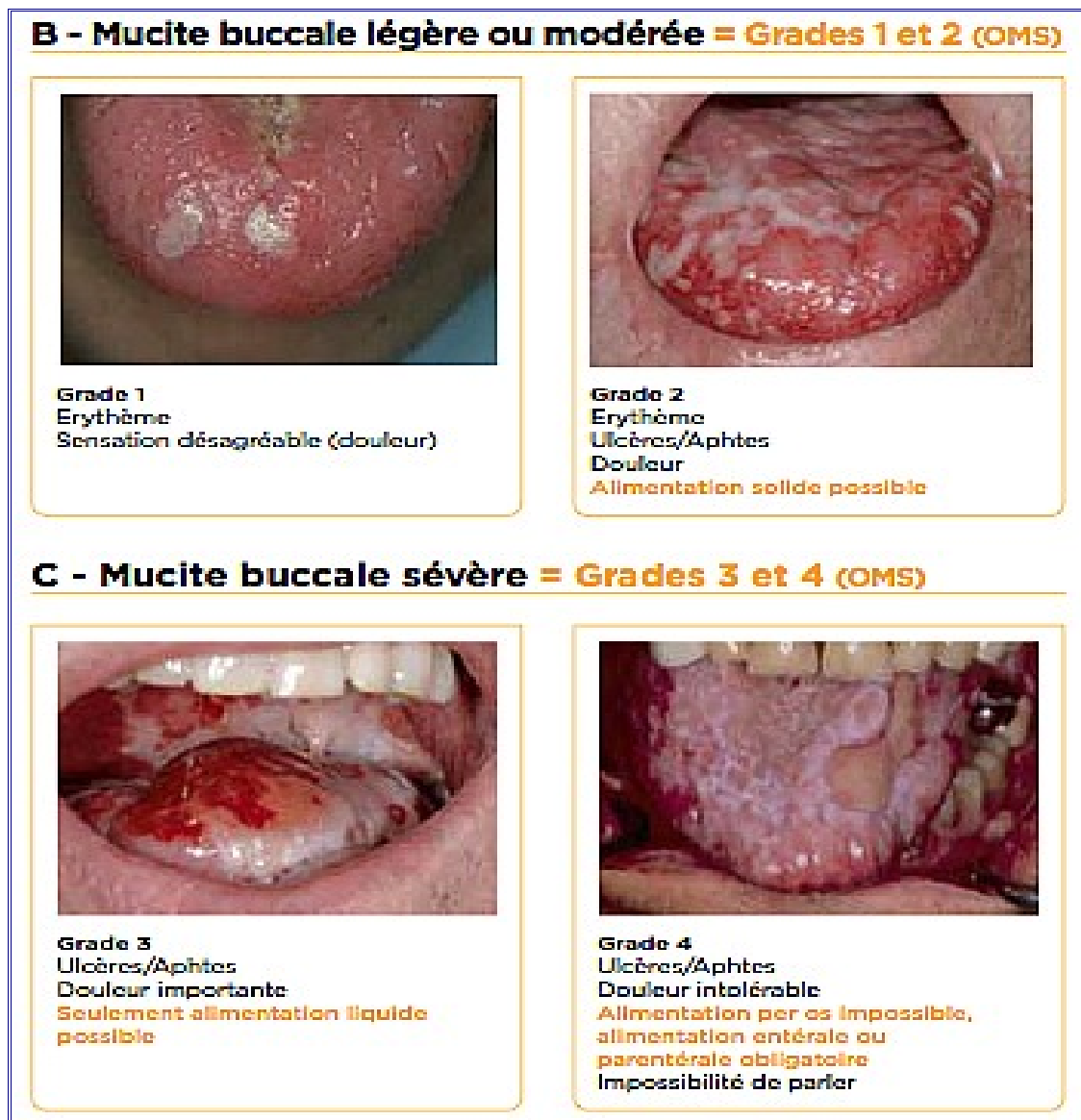


Figure 19: classification des différents grades de mucite (90)

Le **diagnostic différentiel** d'une mucite est important (131, 138, 146)

Lors d'une mucite induite, les lésions sont situées au niveau des muqueuses **non kératinisées**, comme la muqueuse alvéolaire, le plancher de bouche.

Les infections virales se localisent, elles, au niveau de la **gencive kératinisée** et leur établissement coïncide avec une **fièvre**.

Enfin, la GVHD (abordée plus tard) diffère également, puisqu'elle reste **limitée** au patient ayant subi une greffe de cellules souches (au moins 21 jours avant) et se caractérise typiquement par des lésions à caractère **lichénoïde**. Ces réactions lichénoïdes peuvent toutefois se greffer sur une mucite pré-existante.

3.1.1.2.3. physiopathologie de la mucite (170)

Elle est décrite pour la première fois par Sonis (**Figure 20**) et coll. (2004) (**152**).

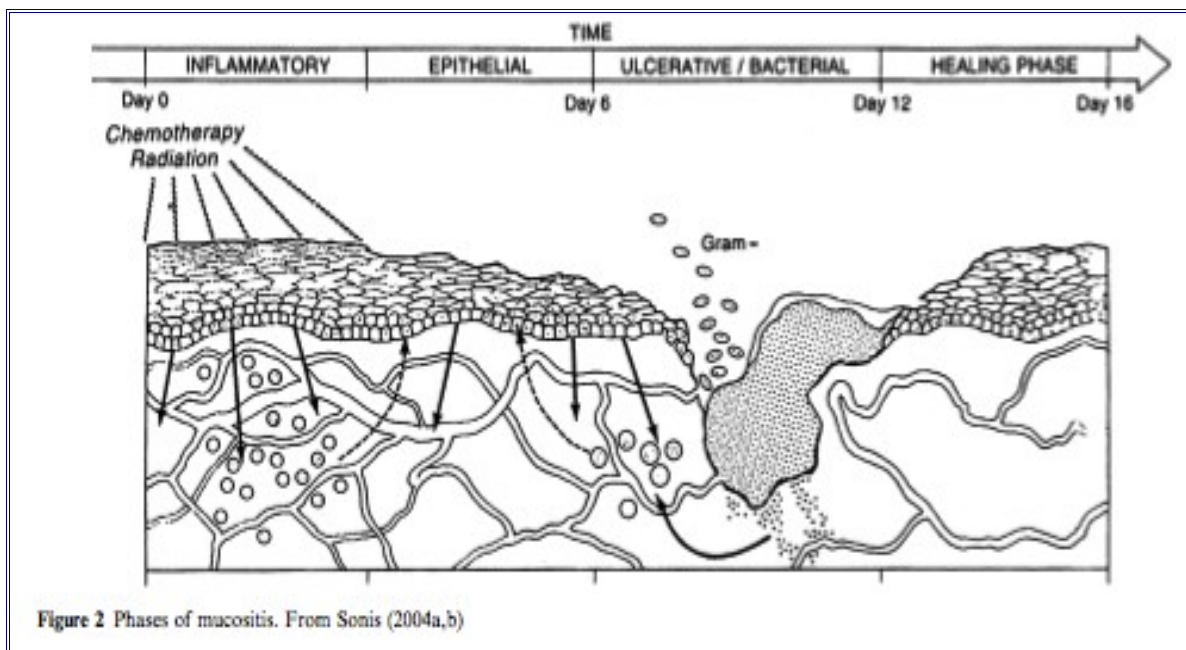


Figure 20 :physiopathologie de la mucite par Sonis (152)

Phase 1 : Initialisation

Cette phase correspond aux lésions **directes** de l'irradiation ou de la chimiothérapie qui provoquent

une altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous-muqueuse.

De ce fait, les drogues affectant la **synthèse d'ADN** seront d'autant plus efficaces, tels que le méthotrexate ou le 5FU qui sont les plus stomatotoxiques.

Des radicaux libres (Reactive Oxygen Species ou ROS) sont également générés et jouent un rôle de médiateur pour les événements bio- logiques des phases ultérieures (dommages directs sur la muqueuse et indirects par l'activation des facteurs de transcription).

Cette phase d'initiation est le **point de contrôle de la mucite**. La retarder ou l'arrêter permet de prévenir ou de minimiser les lésions. Comprendre son contrôle génétique permettrait de prédire le risque de mucite (170).

Phase 2 : Réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN

L'altération des cellules et de l'ADN, ainsi que les ROS, activent une cascade de réponses qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces composés stimulent plusieurs voies menant à des lésions ou à la mort des cellules basales par apoptose.

Phase 3 : Amplification du signal

La libération de cytokines pro-inflammatoires endommage non seulement les cellules, mais fournit également un feed-back positif qui amplifie les lésions causées directement par les rayonnements ou la chimiothérapie. Pendant cette phase, le tissu semble relativement sain, avec uniquement des érythèmes mineurs.

Phase 4 : Ulcération

Cette phase est caractérisée par des lésions douloureuses, sujettes à la colonisation bactérienne. La plaque bactérienne est d'ailleurs riche en gram -. Cette prolifération bactérienne va causer de nouveaux dommages tissulaires et activer la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires par les cellules mononucléaires infiltrantes.

Phase 5 : Cicatrisation

La mucite est généralement un événement **aigu** qui disparaît progressivement **après l'arrêt** du traitement anticancéreux.

3.1.1.2.4. complications (46, 64, 107)

La mucite, associée à la neutropénie du patient, peut être le site de **colonisation** et de développement microbien endogène et exogène via les ulcérations.

En effet, la brèche établie au niveau de la barrière muqueuse orale (**115**) permet l'entrée de la **flore endogène orale** comprenant la **flore parodontale**(bacilles gram- à l'origine de sepsis, bactéries gram+, champignons) et de **pathogènes viraux**.

L'infection orale la plus fréquente survenant chez les patients avec mucite (**122**) est la **candiose orale**, due surtout à *candida albicans* (58%).

Cependant d'autres infections peuvent survenir faisant de la mucite le principal **facteur de risque** pour les **bactériémies, les septicémies et les fungémies**: *streptocoque mitis et oralis* sont souvent isolés au niveau du flux sanguin des patients.

3.1.1.3 Xérostomie

La sécheresse buccale est l'une des complications les plus sérieuses du traitement puisque 56,7% des patients s'en plaignent. La chimiothérapie n'est pas le seul facteur influençant le taux de salive (irradiation corporelle totale,..)

3.1.1.3.1. rappels sur la composition salivaire

La salive est composée d'environ **99% d'eau** et de **1% d'autres composants variables** comme les électrolytes, l'urée, les mucines, les protéines riche en proline et d'autres enzymes (lysozyme, immunoglobulines,..).

3.1.1.3.2.rôle de la salive

En plus de son rôle pour mâcher, avaler, digérer (formation du bolus alimentaire) et parler, la salive à un rôle de **protection contre les micro organismes (19)**. Sa protection est à la fois chimique et physique:

- **physique**: une fine couche de salive recouvre la muqueuse buccale. De ce fait, l'eau adsorbée ne mouille pas l'épithélium, donc la perméabilité contre les bactéries diminue
- **chimique** grâce à sa composante immunitaire spécifique (immunité sécrétoire: IgA) et les antimicrobiens produits (lysozyme, lactoferrine, peroxydase,...).

La salive à un rôle important dans la santé orale car sa diminution entraine une détérioration du statut dentaire et parodontal (accentué par la prolifération concomittante de la flore parodontale due au traitement).

3.1.2. Effet toxiques indirects par toxicité générale

3.1.2.1. infections orales

Les infections orales sont des complications fréquentes des traitements **(22, 46, 116, 150)**.

La microflore orale sera une source majeure d'infection systémique chez les patients immunodéprimés. Dans la cavité buccale normale, on compte pas moins de **200 espèces** microbiales.

Les infections orales sont associées à une large variété de micro organismes tels que les bactéries,

les virus et les champignons. Toutes peuvent donner des infections **systémiques**.

Des lésions nécrotiques orales en rapport avec des pathogènes opportunistes (virus, bactéries, champignons) sont rares chez le patient normal, mais communes chez le patient **immunodéprimé**. Ainsi, de telles lésions peuvent être trouvées et ce en l'absence de maladie parodontale nécrotique (GUN).

3.1.2.1.1. infections fongiques

Selon différentes études, la prévalence des incidences fongiques varie, touchant 31% à 72,6% des patients sous traitement anti cancéreux. **(22, 72)**

Cette variabilité peut être attribuée aux différents types de drogues utilisés qui ont une action plus ou moins immunosuppressive. Quoi qu'il en soit, les **drogues anti néoplasiques et les stéroïdes** prédisposent à l'établissement d'une infection fongique, en altérant la réponse inflammatoire de l'hôte. La survenue d'une infection fongique n'est **pas favorisée par une mauvaise hygiène bucco dentaire (103)**.

3.1.2.2.1.1. candidoses

La candidose orale est l'infection **fongique la plus fréquente** affectant le patient cancéreux. Sur 10 ans, son incidence est de 7,2% à 52%, selon le **type de traitement** utilisé et le **type de cancer (122)**.

La majorité des infections sont dues à **Candida albicans**. Avec d'autres champignons apparentés, ce sont **des micro organismes commensaux** qui peuplent la cavité orale **(122, 148)**. En condition normale, ils coexistent avec les autres micro organismes sans causer de dommages.

La **colonisation et l'infection** surviennent dans des circonstances où **l'environnement** local ou systémique est **altéré**, comme lors d'une immunosuppression, hyposalivation, dommages tissulaires et/ou déséquilibre de la flore observé chez les patients sous traitements.

La chimiothérapie ou les hémopathies elles même compromettent **l'immunité cellulaire** de l'hôte qui joue un rôle important dans la protection anti fongique. La chimiothérapie produit également

des **dommages au niveau de la muqueuse orale** (mucite). L'hyposalivation et la xérostomie augmentent la prolifération dans la bouche, la colonisation et l'infection. Les patients progressent toujours du portage asymptomatique à la **candidose orale avec plaque, pseudomembranes (Figure 21)** et **ulcérations érythémateuses (Figure 22)**. La candidose peut revêtir plusieurs formes:

- la candidose pseudo membraneuse



Figure 21: présence de pseudo membranes pouvant être retirées par un grattage doux (107)

- la candidose érythémateuse



Figure 22: gencive rouge très enflammée lors d'une candidose érythémateuse chez un porteur de prothèse complète (107)

– la chéélite angulaire

La candidose orale est responsable de **morbidité**, car les brûlures et les douleurs qu'elles entraînent sont source de **malnutrition ou d'infections** invasives comme les oesophagites ou les candidémies.

3.1.2.2.1.2.stomatite nécrosante

Un cas de stomatite fongique (**113**) a notamment été rapporté chez une patiente atteinte d'un LMNH et subissant un protocole de chimiothérapie à base de cyclophosphamide.

La patiente présentait une douleur sévère et une ulcération étendue au niveau de la gencive couverte par une pseudo membrane nécrotique et violacée (voir **Figure 23**) . Cette stomatite était, dans ce cas, le résultat d'une infection par un champignon virulent du genre *trichoderma*.



Figure 23: la lésion montre une large ulcération mucco-gingivale recouverte par une pseudo membrane violacée (113).

3.1.2.2.2.infections virales

Les infections virales orales, incluant l'*Herpes Simplex Virus (HSV)*, le *Varicella Zoster Virus (VZV)*, l'*Epstein Barr virus (EBV)* et le *Cytomégalo virus (CMV)*, sont des complications **fréquentes** de la chimiothérapie.

Ces différents virus appartiennent tous au groupe des herpes-virus humains composé de 8 types (**76**,

77). Tous ces virus possèdent des **caractéristiques évolutives communes** avec:

- une primo-infection
- une période de latence
- une récurrence symptomatique ou non

L'immunité cellulaire conditionne grandement l'évolution de la maladie herpétique. C'est la raison pour laquelle tous les traitements l'altérant auront un effet sur l'intensité de la primo-infection et la récurrence.

Ces infections, lorsqu'elles sont sévères, peuvent amener le patient à une **déshydratation** et/ou une **malnutrition** dans le cas de lésions orales douloureuses. Elles peuvent également être **fatales** par dissémination systémique notamment dans le cas d'encéphalite.

Une **association directe** a été trouvée entre les **antibiotiques systémiques** et l'incidence des **infections virales (148)**.

En effet, l'abus de médicaments antimicrobiens est connu pour favoriser le risque d'infection opportuniste. De même l'utilisation d'anti-métabolites augmente le risque d'infection, puisque cette classe d'agents chimiothérapeutiques est la plus immunosuppressive au niveau de la moelle osseuse.

Les infections virales sont associées à un **indice gingival et un indice de plaque élevés** puisque la douleur et la sécheresse au niveau des lésions virales entraînent une négligence.

En général, les infections à l'HSV, l'EBV et le VZV sont souvent dues à des réactivations virales alors que, dans le cas du CMV, l'infection peut être due à une primo infection ou à une réactivation.

3.1.2.2.2.1. HSV 1

L'HSV est d'une **forte prévalence** au sein de la population générale, puisqu'il est présent chez environ 90% des individus. Cependant, seulement 20 à 40% des patients ont une réactivation symptomatique dans leur vie (**153**).

La contamination survient souvent au moment de l'adolescence et se manifeste soit par une **gingivostomatite (Figure 24)** soit dans la plupart des cas de manière **assymptomatique**.

Après cette première infection, il reste **latent** au niveau du ganglion trigéminal, ou ganglion de Gasser, avant d'effectuer des récurrences au niveau de la muqueuse **kératinisée** comme la gencive attachée.

Plusieurs conditions ou stimuli peuvent entrainer cette réactivation. Chez le patient sous chimiothérapie, plusieurs facteurs favorise la réapparition comme:

- un stress émotionnel
- un traumatisme physique
- une malnutrition
- une immunosuppression

Chez le patient immunodéprimé, la présentation de HSV au sein de la cavité buccale peut revêtir un **aspect atypique** et être confondu avec une mucite, des aphtes ulcéreux,...

La présence d'HSV1 est plus fréquente au niveau des **gingivites** et des ulcérations de la muqueuse orale chez ces patients.

De plus quelques fois, il est associé à d'autres infections virales **concomitantes** comme le CMV ou l'EBV, ce qui complique encore plus le sous diagnostic de l'infection.

On réalisera donc un test à l'HSV pour les lésions ulcéreuses douloureuses sans origine expliquée au moyen le plus souvent d'une biopsie, **sous réserve** que l'état du patient le permette (taux de

plaquettes) ou un test ELISA (153).

Chez le patient cancéreux, **deux présentations de l'HSV** peuvent survenir (44, 76, 77): la primo infection sous forme de gingivostomatite herpétique ou la réactivation du virus (plus fréquente).

– **primo infection: la gingivo stomatite herpétique**



Figure 24: gingivostomatite herpétique primaire: érythème et multiples ulcères sur la gencive (89).

Cette infection symptomatique débute le plus souvent de **manière brutale** avec fièvre, frissons, malaise, syndrômes pseudo-grippaux, pharyngite et adénopathies cervicales.

Les deux chefs de doléances des patients sont une **dysphagie** ou des sensations **douloureuses**, parfois de type **brulure**, au niveau buccal.

Après cette courte période, on assiste à l'éruption d'un **bouquet de vésicules** laissant place dans un second temps à des **ulcères douloureux** entourés d'un halo rouge.

Ces lésions peuvent survenir à n'importe quel endroit de la cavité buccale avec cependant une préférence pour la **gencive attachée** et la muqueuse labiale avec le vermillon.

Une **inflammation gingivale** accompagne cette éruption vésiculaire, donnant à la gencive un aspect

rouge vif quelque fois localisé à la gencive **marginale**.

Cette inflammation s'accroît avec une **baisse du contrôle de plaque** et un arrêt de toute fonction masticatoire dues aux **violentes douleurs** typique de l'infection.

Chez l'immunodéprimé, les lésions herpétiques de la primo infection sont **profondes, hémorragiques et nécrotiques (22)**. Elles peuvent être très destructrices avec dissémination du virus (hépatite fulminante herpétique,...).

Le diagnostic repose sur l'observation de la lésion, corrélée avec la présence de signes généraux (fièvre). Une biopsie de la lésion confirmera le diagnostic.

– **réactivation**

La réactivation , symptomatique, est **plus fréquente** chez les patients cancéreux, favorisée par l'immunodépression.

Cette réactivation va entraîner des **dommages (44)** au niveau des muqueuses orales et aggraver les lésions pré existantes induites par la stomatotoxicité du traitement.

L'incidence de réactivation de l'HSV chez ces patients neutropéniques avec une hémopathie maligne va de **50% à 90% avec présence d'ulcères oraux (124)**. L'HSV est aussi présent chez un tiers des patients sans ulcères. Entre 37 et 68% de toutes leur lésions orales sont positives au HSV et ces lésions sont plus sévères que celles négatives au HSV (**153**). L'exposition au rayon X n'entraîne pas de réactivation.

Les **lésions** des muqueuses, notamment **gingivales**, peuvent être **extensives** avec des ulcérations nécrotiques (voir **Figure 25**), douloureuses, à l'origine de **destructions locales et de surinfection**.



Figure 25: ulcère herpétique bien démarqué au niveau de la muqueuse palatine (89)

Comme dans le cas de la primo infection, les lésions peuvent toucher certains viscères, d'où une prophylaxie primaire ou secondaire à mettre en place chez ces patients à risque (de même pour les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches).

3.1.2.2.2. l'EBV

L'EBV peut se traduire sous deux formes:

- la leucoplasie orale chevelue (LOC)

La leucoplasie orale chevelue est une manifestation fréquente de l'EBV chez les patients infectés par le VIH. Cependant, elle peut se présenter chez des patients non atteints par le VIH mais **immunodéprimés** pour d'autres raisons, comme le cancer (89).

Ainsi des cas de LOC ont été observés chez des patients soignés pour LAA ou myélome multiple.

La LOC peut se localiser sur les faces dorsales et ventrales de la langue mais aussi au niveau de la muqueuse buccale, notamment au niveau de la gencive.

La LOC, même si ce phénomène est rare, peut être présente chez des patients malades mais dont le **diagnostic** de cancer n'a pas été posé. Elle pourra donc contribuer à effectuer le diagnostic et à mettre en place un traitement.

- l'ulcération

Elle se présente sous la forme d'une lésion au niveau de la muqueuse avec une zone de nécrose centrale.

3.1.2.2.2.3. VZV

La **primo-infection** au VZV se traduit typiquement par la **varicelle**, après quoi le virus devient latent. La **réactivation** donne le **zona** et autres désordres associés (112).

– primo infection

Les lésions orales de la varicelle occurent fréquemment et leur prévalence est corrélée à la sévérité de la maladie.

L'infection donne lieu à un **bouquet de vésicules sur un fond érythémateux** généralisé. Les vésicules perdent ensuite leur toit par traumatisme dû à la mastication, laissant place à des **érosions**.

Chez l'immunodéprimé, la varicelle est souvent **grave**, réalisant une varicelle progressive. Les éléments sont **nombreux, de grande taille, hémorragiques, nécrotiques**, parfois sans tendance à la guérison.

En général, beaucoup d'individus ont déjà déclaré la varicelle dans l'enfance. **L'immunodépression** favorisera donc plus la **réactivation** du virus.

– la réactivation

Plutôt rare chez des individus en bonne santé, cette réactivation du VZV est fortement **favorisée** par les drogues cytotoxiques mais également par l'hémopathie maligne elle même (leucémies, lymphomes).

Des **prodromes** sont observés comme une fièvre, des céphalées, une sensibilité. Puis apparaissent des **vésicules** se développant en groupe (voir **Figure 26**), avant d'évoluer en **pustules** et en **ulcères** (112). Ces lésions persistent deux à trois semaines et leur localisation **unilatérale** est typique du zona.

Les manifestations buccales se produisent quand la deuxième ou la troisième branche du nerf trijumeau est impliquée. Dans de rares cas, on peut observer une **ostéomyélite** avec nécrose osseuse

des mâchoires et perte des dents.

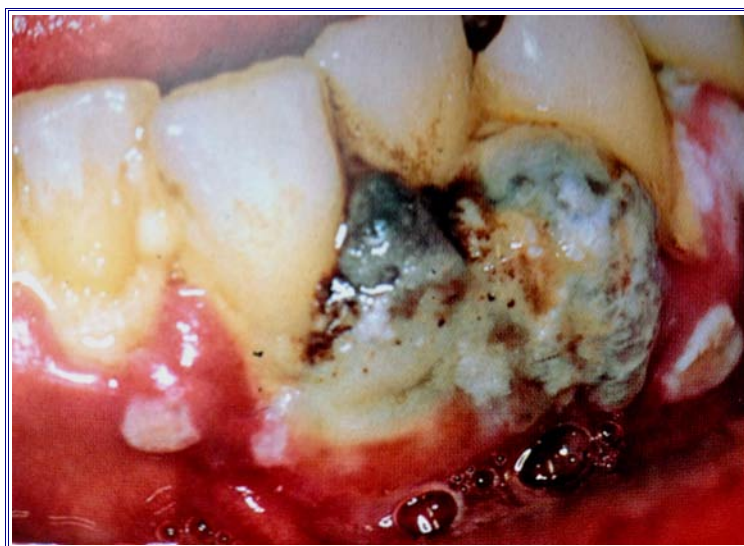


Figure 26: vésicules et érosions sur la gencive inférieure lors d'un zona (89).

3.1.2.2.2.4. le cytomégalovirus (CMV)

Ce virus du groupe herpes également appelé HSV 5 est associé à une **mortalité et une morbidité significative**. Ce virus **ubiquitaire**, au même titre que le VZV, est une cause d'infections orales (51) ou péri orales chez le patient immunodéprimé (notamment après une greffe de moelle osseuse).

L'infection de l'homme à ce virus est **fréquente**, puisque selon le lieu géographique et le milieu socio économique, la prévalence est de **30 à 100%** (sérologie).

Le plus souvent, les infections au CMV ne sont pas apparentes, mais chez un patient immunodéprimé, l'infection peut être très **grave** avec une mortalité significative (150). Comme dans le cas de l'HSV, le CMV chez l'immunodéprimé comprend la primo infection, la réactivation ou la super infection.

Les premières infections sont souvent transmises lors de transfusions de produits sanguins contaminés par le CMV. La réactivation du CMV, ou la ré infection, survient chez **plus de 75%** des patients séropositifs au CMV subissant une greffe de cellules souches (51).

Au niveau oral, le **diagnostic du CMV** reste **difficile** et se traduit parfois par des **ulcères oraux** (**Figure 27**), dans d'autres cas parfois des infections virales ou antifongiques concurrentes au niveau de l'ulcération, ou quelques fois par une **hyperplasie gingivale**.

Le CMV peut aussi être à l'origine de **lésions gingivales**, puisque un rôle lui a été suggéré dans la **GUN**.

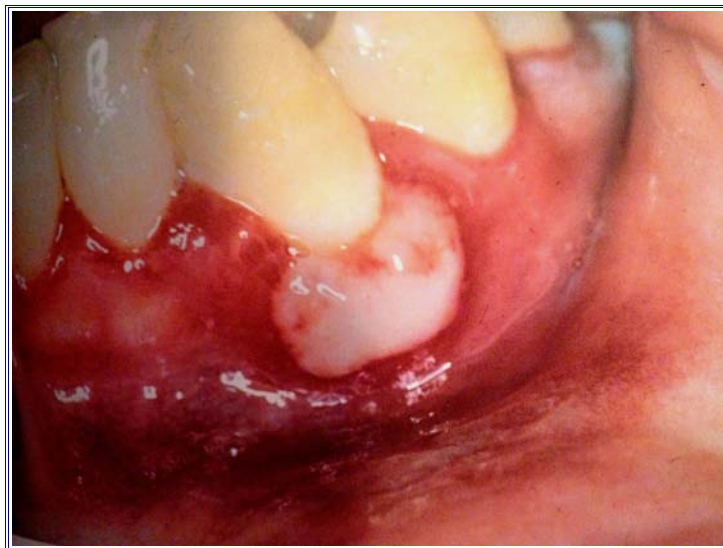


Figure 27: ulcère gingival lors d'une infection par le cytomégalo virus (89).

3.1.2.2.3. infections bactériennes

Des infections souvent causées par des **micro-organismes à gram négatif (bacilles)** peuvent se manifester au niveau buccal (**22, 107**) de manière variable:

- *pseudomonas*: impétigo au niveau des lèvres et de la langue
- *serretia*: papules blanches qui peuvent s'ulcérer
- *klebsiella*: érosions surélevées, blanc crémeux
- *enterobacter*: ulcérations de la langue, inflammation de la muqueuse

Certaines de ces bactéries gram négatif sont issues des poches parodontales et pourront donner lieu

à des infections à type **d'ulcérations** nécrotiques (122), pouvant progresser en l'absence de traitement chez l'immunodéprimé vers une **stomatite** plus étendue comme le montre la **Figure 28** (143).



Figure 28: photographie clinique d'un cas sévère de stomatite observée chez une jeune fille, âgée de 15 ans, et traitée par chimiothérapie. On remarque la nécrose tissulaire importante au niveau du maxillaire et de la mandibule (143).

Une étude réalisée par Olczak et coll. (122) chez des enfants sous chimiothérapie révèle la présence de nombreuses colonies de *streptocoques viridans*, *staphylocoques* à *coagulase négative*, de *neisseria*,... Ces bactéries donnent lieu à:

- des **stomatites érythémateuses** (*streptocoques*, *enterocoques*)
- des **stomatites avec érosions et ulcères** (*streptocoques viridans*)

3.1.2.2. Saignements spontanés

Ces saignements, ou hémorragies des gencives ou au niveau des ulcérations de la muqueuse, peuvent être observés 10 à 14 jours après le début du traitement. Ils révèlent que le patient devient **thrombocytopénique**.

Souvent associés aux douleurs buccales, ils vont restreindre les soins de bouche normaux, puisque qu'une thrombocytopénie sévère peut prédisposer le patient à saigner lors des **soins mécaniques** d'hygiène bucco dentaire.

3.1.2.3. Ulcérations

La chimiothérapie peut donner lieu à des ulcérations surtout dues au métotrexate, à l'actinomycine D et à l'adriamycine (129).

3.1.3. effets au niveau parodontal et répercussions générales

3.1.3.1 rappels parodontaux importants

La gencive est divisée en gencive libre et en gencive attachée et a pour rôle de protéger les tissus parodontaux sous jacents .

C'est le seul site du corps où la **continuité** de l'épithélium protecteur est **interrompue**.

Dans le parodonte adulte, 530000 leucocytes (essentiellement des neutrophiles) migrent chaque minute des petits vaisseaux sous jacents du plexus sous gingival à travers l'épithélium de jonction dans la cavité buccale.

La défense du parodonte comme au niveau de l'organisme est assurée par trois lignes de défenses:

- **première ligne** : les défenses non spécifiques qui sont représentées, entre autres par l'**intégrité des muqueuses**. Les lésions directes induites par la chimiothérapie lèsent la muqueuse et altèrent donc cette ligne de défense.
- **deuxième ligne** : la réponse immunitaire **innée** composée des **cellules phagocytaires** (macrophages, polynucléaires neutrophiles,). La neutropénie induite par les traitements aura donc obligatoirement un effet sur le parodonte et sur la composition de sa flore en prédisposant aux infections bactériennes et fongiques.
- **troisième ligne** : la réponse immunitaire **adaptative** avec les **LT et les LB**.

Chez le patient cancéreux, ces **trois lignes** de défenses sont atteintes lors du traitement, d' où une prédisposition aux infections.

3.1.3.2. effets au niveau gingival

La gingivite est une complication buccale majeure (**116**), car les douleurs et les manifestations secondaires de l'aplasie (inflammation, saignement) empêchent les mesures correctes d'hygiène bucco dentaire.

3.1.3.3 effets de la chimiothérapie sur la flore parodontale

Des études expérimentales sur des modèles animaux (**22**), sur lesquels on a reproduit une maladie parodontale, suggèrent que les agents cytotoxiques contribuent à la **perte de l'intégrité de l'épithélium** sous gingival et induisent une diminution des neutrophiles dans le tissu parodontal.

Plus de bactéries vont ainsi envahir les tissus parodontaux chez les animaux avec agents myélosuppressifs, par rapport aux animaux avec placebo, et pénétrer plus profondément dans les tissus parodontaux

Les patients sous chimiothérapie sont en général **polymédiqués**, notamment avec une prise d'antibiotiques systémiques pour prévenir les infections en tout genre, ce qui contribue à un «**shift**» dans les populations bactériennes (**148, 154**).

Cette prophylaxie par antibiotique systémique peut aussi avoir un impact sur **l'exacerbation** d'une maladie parodontale pré existante. De même, l'exacerbation de sites parodontaux pré existants a aussi été observé chez des patients recevant des hautes doses de chimiothérapie pendant la période de neutropénie.

L'évaluation de la flore parodontale, pendant la chimiothérapie, montre un changement avec une **augmentation des bacilles gram** – chez environ 50% des patients (**50, 52, 115, 137, 140, 180**). L'exacerbation de l'infection chronique est due à la flore endogène chez le patient cancéreux.

Une parodontite pré-existante est donc une source d'infection chez le patient neutropénique (**7, 50, 137**). L'évaluation parodontale et le traitement peuvent donc **diminuer** la sévérité des mucites pendant le traitement et diminuer le potentiel de septicémie des sources parodontales, et donc faire

partie **intégrante** du traitements des patients avec risque de neutropénie.

3.1.3.4. effets des infections parodontales chez les patients immunodéprimés

Beaucoup d'études rapportent les infections orales en complication des traitements anti cancéreux. Peu étudient l'impact du parodonte sur l'individu lors de ces thérapeutiques. Des lésions **chroniques** de la cavité buccale, comme les maladies parodontales, peuvent en effet donner des **complications** pendant l'immunosuppression (7).

La contribution des parodontites chroniques aux **infections systémiques** (fièvre, septicémie, bactériémie) est vraisemblablement **sous estimée**. (22)

Cette maladie arbore un **biofilm** contenant une large variété de micro organismes comme des bactéries gram – ,strictement anaérobies, ou anaérobies facultatives, comme des *streptocoques à coagulase négative pseudomonas spp, candida albicans*,...

Ces microorganismes sont localisés **profondément** au niveau des tissus parodontaux et la parodontite est rarement douloureuse et ne peut être diagnostiquée par une simple inspection visuelle.

De plus, chez les patients neutropéniques, **l'inflammation parodontale est minimisée**: la perte du tissu de soutien de la dent et les poches parodontales profondes peuvent passer **inaperçues** et ne **pas être diagnostiquées** (22).

Une infection gingivale peut être manquée, car les signes d'inflammation comme la rougeur et le gonflement peuvent être vus comme un manque de neutrophiles. De même l'exacerbation d'une gingivite ou d'une parodontite peut passer inaperçue lorsqu'elle coïncide avec une mucite orale, à laquelle on attribuera alors incorrectement ces symptômes.

Lors de chimiothérapie intensive, on observe une **augmentation de la proportion de micro organismes sous gingivaux**.

Ils vont pouvoir, avec leur dérivés (LPS) et les réponses inflammatoires de l'hôte (IL-1, IL-6, TNF alpha), entrer dans la circulation sanguine et lymphatique via l'épithélium de poche lésé et entraîner

une réponse **systémique immunologique et inflammatoire**. Ces substances toxiques des poches parodontales peuvent aussi passer librement dans la cavité buccale et participer à l'établissement des **mucites**, à l'inflammation et l'infection des muqueuses au niveau du tractus respiratoire inférieur et du tractus gastro intestinal.

Les poches parodontales sont des réservoirs à micro organismes variés: gram- anaérobies et aérobies, bacilles gram+, virus, champignons.

Elles pourront servir de portes d'entrée à une **invasion systémique fatale**, comme les bactéries à gram – tel que *capnocytophaga* (98) et *fusobacterium nucleatum*.

Il est prouvé qu'une infection parodontale pré existante peut induire de la fièvre et que les micro organismes se répandent au niveau systémique (7, 22, 137);

De la même manière, les patients traités par une chimiothérapie intensive et qui ont une parodontite chronique auront plus d'épisodes fébriles que ceux ayant un parodonte sain .

Une cause infectieuse est suspectée, mais jamais confirmée, dans plus de 40% d'épisodes de fièvre neutropénique. Il est presque certain qu'une dite proportion peut être attribuée à une infection parodontale non diagnostiquée.

Certaines études (137) ont montré que le traitement oral et parodontal diminue le risque d'infection et de fièvre associé aux conditions orales.

Les bactériémies due aux sources orales chez l'immunodéprimé impliquent les bactéries de la flore parodontale, les *streptocoques* et *staphylocoques*.

Les bactériémies à gram + sont plus fréquentes mais les bactériémies à gram – sont plus dangereuses .Leur implication peut être due en partie à leur résistance augmentée aux antibiotiques des micro organismes gram – qui sont souvent inclus dans les protocoles de chimiothérapie.(19, 77)

3.1.4 Effets à long terme de la chimiothérapie sur le parodonte

La plupart des complications orales (114, 121), notamment parodontales, induites par la chimiothérapie sont aiguës (**réversibles**) et se résolvent spontanément après à la cessation du traitement cytotoxique.

Peu d'études ont rapporté des effets à long terme induits par la chimiothérapie, et ils sont généralement associés à une haute dose de radiothérapie.

3.1.5. L'ostéochimionécrose

3.1.5.1. définition

L'OCN correspond à une zone d'**os exposée, nécrosée** au niveau des mâchoires, et persistante pendant **plus de huit semaines, sans** antécédent d'**irradiation** cervico faciale antérieure, et après avoir exclu la présence de **tumeurs** malignes ou de lésions métastatiques niveau des mâchoires.([33](#), [154](#), [164](#), [177](#)).

L'incidence cumulée de l'OCN va de **1% à 10%** chez les individus atteints de myélome multiple ([11](#)).

Normalement, l'ostéochimionécrose (OCN) induite par les biphosphonates commence au niveau de **l'os alvéolaire** puis s'étend au niveau de l'os basal des mâchoires.

Elle est plus commune lors de l'utilisation de biphosphonates en **intraveineux**, comme dans le cas des pathologies malignes décrites ci dessus, mais peut également arriver chez des patients bien portants sous médication **orale**.

Le problème majeur est qu'une fois l'OCN établie, le traitement est **très long**, quelque fois même **réfractaire** aux thérapeutiques.

Une OCN peut être déclenchée:

- souvent **par des procédures chirurgicales invasives** impliquant l'os comme les extractions
- quelquefois de manière **spontanée**

Des facteurs de risque de l'OCN existent ([123](#)):

- **association** chimiothérapie et corticostéroïdes
- pathologie maligne avec biphosphonate en **IV** (**Figures 29 et 30**)
- **tabac**
- **temps d'exposition** avec dose cumulée
- implication génétique: **polymorphisme**



Figure 29 : ostéonécrose maxillaire chez un patient traité pour un myélome multiple (177).



Figure 30: ostéonécrose de la mandibule chez un patient traité par biphosphonates en IV pour une lésion maligne (123).

3.1.5.2. biphosphonates et os alvéolaire

L'os alvéolaire sain est un composant essentiel d'une dentition intacte (32) . Cependant, il **diffère des os long** en de nombreux points (voir **Tableau 2**).

Table 1. Comparison of long bone to alveolar bone and the effects of the bisphosphonates			
Tissue	Long bone	Alveolar bone	Bisphosphonate effect on alveolar bone
Origin ⁸	Enchondral	Membrane	
	Mesodermal	Neural crest	
Osteoblasts ^{9,10}	Divide slowly	Divide faster	Increased bone depression
		Dedifferentiated	
Osteocytes ⁸	Respond slowly to mechanical stress	Respond faster to mechanical stress	Increased bone depression
Osteoclasts ^{11,12}	Site dependent differences	Site dependent differences	Increased bone depression
	Haemopoietic origin	Haemopoietic origin	
	Some osteoblast fusion	? more osteoblast fusion	
	Less resorptive activity	Greater resorptive activity	
	More nuclei	Small cell	
	Giant cell tumours rarer but aggressive	Giant cell tumours common and less aggressive	
Bone turnover ¹³	Slow	x10 faster than long bones	Increased bone depression
Protection from injury	Deeply covered in soft tissue	Mucoperiosteal cover only	Alveolus more prone to exposure to bacterial contamination
	Uncommonly exposed	Commonly exposed	
Angiogenesis ^{12,11}	Low vascular	High vascular	Decreased healing capacity
Keratinocytes ¹⁴	Not involved in bone healing	Involved in mucoperiosteal healing	Decreased healing capacity

Tableau 2: comparaison des effets des biphosphonates au niveau de l'os alvéolaire par rapport aux os longs (32).

La nature de l'OCN est considérée, non pas comme une surface de nécrose avasculaire, ni comme une ostéomyélite, mais comme **une incapacité de l'os alvéolaire** à répondre à une blessure (**144**, **189**). Elles seraient provoquées par un blocage du remaniement osseux dès qu'une dose cumulée de BP serait atteinte.

Lorsqu'une dent est extraite, elle laisse place à une **blessure** profonde et étroite dans l'os alvéolaire, **contaminée** par la suite par les bactéries salivaires. Normalement, une réaction immunitaire locale, associée à une réaction de l'os, agissent rapidement pour réparer cette blessure. Les **macrophages** et autres cellules de l'inflammation luttent contre la contamination bactérienne, les **ostéoclastes** enlèvent, eux, les dommages osseux et les **ostéoblastes** forment un nouvel os, tandis que **l'épithélium** repousse par dessus cette blessure.

D'après l'étude de Coxon et coll., seuls les ostéoclastes peuvent relâcher et internaliser les biphosphonates (**36**).

Les biphosphonates **inhibent toutes ces fonctions** avec un effet **plus** important au niveau de l'os alvéolaire dû à un remodelage osseux très rapide:

- à un **turn over osseux** plus important
- une **vascularité** augmentée au niveau de l'os alvéolaire
- des ostéoclastes, ostéoblastes, cellules mononucléaires et kératinocytes **plus susceptibles** par rapports aux os endochondraux.

Le taux de remodelage au niveau de l'os alvéolaire est **dix fois plus rapide** qu'au niveau du tibia, cinq fois plus rapide qu'au niveau du canal mandibulaire et trois fois et demi plus rapide qu'au niveau du rebord basilaire de la mandibule.

L'effet au niveau de l'os alvéolaire a été ainsi qualifié: «**la dose correcte de biphosphonates** pour les os longs est une **overdose pour l'os alvéolaire des mâchoires**». (32)

3.1.5.3. action des biphosphonates au niveau de l'épithélium

La toxicité des biphosphonates pour les tissus épithéliaux est connue.

Récemment, on a suggéré que les biphosphonates accumulés dans l'os peuvent atteindre des concentrations suffisamment **toxiques pour l'épithélium oral**.

En plus de l'épithélium oral, les **fibroblastes** font aussi partie de la structure complexe du parodonte qui amarre la dent à l'os alvéolaire environnant.

Des études réalisées montrent un **effet cytotoxique** in vitro d'un biphosphonate (zoledronate) sur les fibroblastes gingivaux et les **kératinocytes** (32).

En plus de l'inhibition des ostéoclastes, le retard de **régénération épithéliale** et la diminution de la vascularité sont reconnus comme dispositifs pathogènes de l'OCN.

L'**interaction entre fibroblastes et kératinocytes** est indispensable (147) pour la régénération

épithéliale, car les facteurs de croissance solubles dérivés des fibroblastes tels que le KFG (Keratinocyte Growth Factor) jouent un rôle majeur dans la différenciation et la croissance des kératinocytes.

Cependant, certaines études ont évoqué la possible implication des fibroblastes gingivaux dans le retard de cicatrisation à l'origine du processus d'OCN. Donc, il est admis que le retard de régénération épithéliale peut être un facteur pathogène dans la survenue de l'OCN lié au trauma de l'alvéole, lequel entraîne un relâchement de biphosphonates dans l'épithélium adjacent.

3.1.5.4. implication des protéines de l'épithélium gingival dans l'OCN

Plusieurs théories ont été proposées sur l'étiopathogénie de l'OCN.

Toutes les définitions incluent une exposition de l'os maxillaire, mais une **brèche muqueuse** est requise absolument. Aujourd'hui, on ne sait pas définitivement si la lésion de l'OCN débute dans l'os, ou si elle peut s'initier au niveau de la muqueuse.

Dans son étude, Mazotti et coll. (110) rapporte que lors d'une injection de biphosphonates en IV, la muqueuse, stimulée par les biphosphonates relâchés au niveau de l'os, peut contribuer au développement de l'OCN en produisant des **cytokines**, telles que l'IL-6, qui à leur tour stimulent l'activité des ostéoclastes.

Malgré les nombreuses études sur ces drogues, les données sur les **modifications de structures et protéiques** qu'elles causent au niveau de la muqueuse orale sont quasi absentes.

Une étude récente (117) tente de caractériser la distribution et l'expression des différentes protéines dans les muqueuses après administration de biphosphonates et d'évaluer les dommages structurels au niveau des muqueuses des patients.

En analysant la muqueuse gingivale humaine de patients traités par biphosphonates pour la première fois, cette étude montre clairement que toutes les **protéines** testées (intégrines,

sarcoglycanes, collagène IV) sont presque **absentes de la lame basale** et de la muqueuse orale chez les patients médiqués. Dans la muqueuse orale avec nécrose, les patients montrent une structure détectable de ces mêmes protéines spécifiquement dans la lamina basale, mais en quantité **moins importante** que ceux des patients non médiqués

Cette étude montre pour la première fois que les protéines testées jouent un **rôle clé** dans la signalisation cellulaire entre les cellules et la matrice extra cellulaire.

En particulier l'augmentation de ces protéines dans la lame basale, concomitante avec la formation de lésion, peut indiquer un comportement compensateur de ces protéines dans le remodelage de la muqueuse gingivale, dans le but de restaurer l'architecture épithéliale.

3.1.5.5. rôle des bactéries orales dans l'OCN induite par biphosphonates (100)

L'ostéonécrose, due aux radiations ou aseptique, peut survenir au niveau de n'importe quel os du corps, tandis que les **cas d'OCN** sont souvent **limités à la cavité buccale** (excepté quelques rares cas répertoriés).

En tant que telle, la présence d'une **microflore** distincte au niveau de la cavité buccale a été évoquée comme un facteur pouvant initier ou encourager la progression de l'OCN.

Des biopsies et des cultures d'échantillons prélevés sur des sites d'OCN ont révélé la présence d'espèces telles que *Fusobacterium Nucleatum*, *Eikenella*, *Actinomyces*, *Staphylocoques* et *Streptocoques*.

Une étude réalisée récemment (92) a tenté d'élucider les effets pathogènes possibles médiés par les bactéries orales dans le début des lésions d'OCN. A l'aide d'une souris, un modèle d'OCN a été induit par l'administration systémique de pamidronate, l'extraction d'une molaire maxillaire et enfin l'inoculation dans un groupe témoin de *Fusobacterium Nucleatum*.

On peut observer un défaut de cicatrisation épithélial, un retard de régénération osseuse avec séquestre d'os nécrotique, ainsi qu'une diminution du taux de KGF dans le groupe ayant reçu du pamidronate associé à FN.

Cette étude montre que le KGF occupe un rôle pivot dans la migration des cellules épithéliales dans un contexte d'OCN. En effet, le pamidronate supprime l'induction par la blessure, qui initie la

migration des cellules épithéliales gingivales que les bactéries, elles seules, ne font pas.

La combinaison FN et pamidronate diminue la production de KGF en produisant la mort des fibroblastes gingivaux qui sont une source majeure de KGF.

3.1.5.6. OCN d'origine parodontale

La plupart du temps, c'est une chirurgie exposant l'os alvéolaire qui va initier le début de l'OCN. Cependant des cas d'OCN d'origine parodontale ont été rapportés.

- induite par les traitements non chirurgicaux (28)

Bien que rare, un cas a été reporté d'OCN induite par les traitements initiaux parodontaux.

Un patient de 62 ans avec un antécédent de myélome, traité en IV par du zolendronate consulte pour une parodontite chronique sévère.

La phase initiale du traitement parodontal est réalisée avec détartrage et surfaçage au niveau des quatre quadrants avec extraction des incisives mandibulaires.

Un premier site d'ostéonécrose se présente au niveau des sites d'extraction finalement stabilisé après alvéoloplastie et antibiotiques.

Un deuxième site de nécrose se présente entre la canine et la prémolaire mandibulaire alors qu'il n'y a pas d'évidence qui suggère que l'os entre ces deux dents a été exposé à n'importe quel moment lors de l'extraction des incisives.

De plus, même si l'on use d'une technique non chirurgicale (surfaçage), il est admis qu'une partie de l'os alvéolaire crestal interproximal est devenu nécrotique après la contamination bactérienne et l'exposition due à la **rétraction de la poche gingivale**.

Le traumatisme des tissus dû à un détartrage, ou un surfaçage agressif, a entraîné un retard de cicatrisation et une exposition de l'os entraînant contamination bactérienne et nécrose osseuse.

La présence d'autres facteurs, tels que le manque d'hygiène bucco dentaire, un tabagisme ou la présence de poches profondes, contribuent certainement à ce risque d'OCN.

– **due à une maladie parodontale pré existante**

Plusieurs patients traités sous biphosphonates en IV (**30, 57, 61**) avec une parodontite sévère ont présenté:

- un changement de santé des tissus parodontaux
- pas de guérison d'ulcérations des muqueuses
- une perte de dents
- une infection des tissus mous inexpiquée

Considérées comme de véritables réservoirs à bactéries, les **poches parodontales**, via les bactéries qu'elles contiennent, sont une source d'OCN, d'une part, en raison de la virulence des micro organismes, d'autre part, en raison de la parodontite terminale, qui amène l'extraction de la dent qui constitue un facteur de risque pour l'OCN.

Une étude de Carmagnolla et coll. sur la survenue des OCN chez des patients traités par biphosphonates révèle la présence d'**espèces bactériennes** *Actinomyces* et de débris bactériens au niveau des échantillons d'os nécrotique chez les patients atteints d'OCN (**30**).

De plus, selon The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (**30**), les patients avec une maladie parodontale ont **sept fois** plus de chance de développer une OCN des mâchoires par rapport aux patients sains.

– **spontanée autour d'implants déjà ostéo intégrés**

La mise en place d'implants dentaires lorsque le patient est sous biphosphonate en IV est reconnue

comme un facteur **déclenchant** d'OCN (93).

En parallèle, cette médication est une menace à l'ostéointégration des implants. Cependant, ces derniers ne sont pas définis comme un facteur de risque s'ils ont déjà effectués leur ostéointégration lors de la mise en place du traitement.

Plusieurs cas (84, 123, 165) rapportent des phénomènes d'OCN survenant sur des implants ostéointégrés à la suite de l'instauration d'un traitement par BP (Figures 31 et 32). Aucun autre facteur de risque n'a pu être mis en évidence. De même, un bilan biologique complet réfute la survenue d'une hémopathie maligne et il n'y a pas de radiothérapie antérieure. Ce phénomène n'est pas totalement élucidé pour le moment.



Figure 31: ulcération gingivale supérieure droite avec exposition des implants (145).

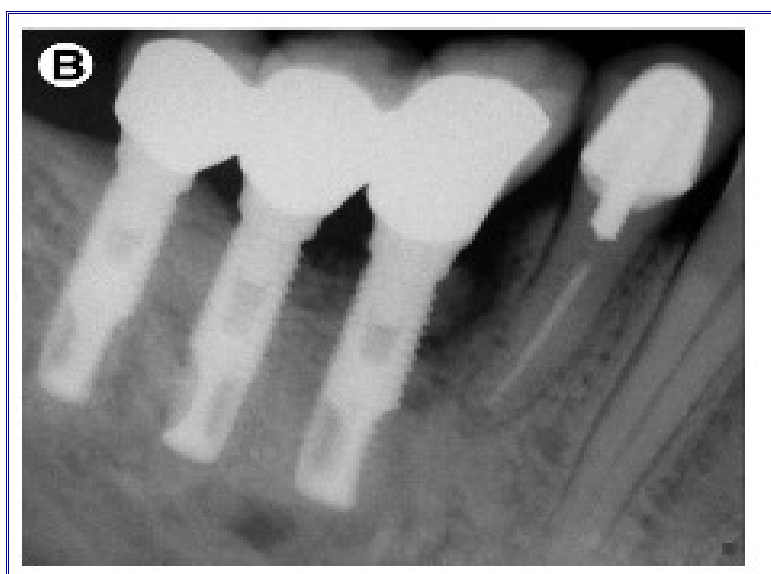


Figure 32: ostéonécrose débutant au niveau d'implants (88).

3.1.5.7. autres effets

Des **ulcérations** au niveau des muqueuses orales dues en particulier à l'alendronate ont également été décrites. Cependant, ce type de biphosphonate est utilisé en per os pour l'ostéoporose et non pour les pathologies malignes.

3.1.6. effets liés aux corticoïdes (155, 157)

Souvent incluse dans le protocole de chimiothérapie, l'utilisation de corticoïdes à plus ou moins long terme chez le patient provoquera un risque **d'infection accrue** due à l'immunosuppression qu'ils entraînent, puisqu'ils inhibent précocement les stades de l'inflammation (dilatation capillaire, chimiotactisme,...).

Au niveau du parodonte, des expériences animales ont montré que les effets parodontaux des corticoïdes sont notamment une accentuation du catabolisme avec diminution des ostéoblastes, des fibroblastes et des fibres de collagène.(157)

Un des autre effets secondaires d'une thérapie prolongée est l'apparition d'ostéoporose précoce (126), y compris au niveau du maxillaire et de la mandibule, surtout s'ils sont associés à une haute dose de chimiothérapie. Cet effet pourra alors entraîner la prise à long terme par le patient de **biphosphonates** avec leurs complications associées en prévention du risque de fracture.

3.2 La greffe de cellules souches hématopœïétiques

3.2.1 Effets des médicaments anti rejet

3.2.1.1. Brefs rappels sur les médicaments anti rejets et leur mécanismes d'action

La GVHD est due à la réaction immunitaire des lymphocytes T du donneur contre les cellules présentatrices d'antigènes du receveur. Dans le but de prévenir cette réaction, les **médications anti rejet** vont donc avoir pour but de bloquer l'activation lymphocytaire T . Il existe trois grandes façons de freiner cette réponse immunologique :

- **en bloquant la synthèse et la libération d'IL-2** (anticalcineurines: ciclosporine A, tacrolimus). Dans ce cas, la ciclosporine se lie à la cyclophiline et se lie au complexe calmoduline/calcineurine. En bloquant ce complexe, elle le rend inactif et bloque la synthèse d'IL-2
- **en empêchant la fixation de l'IL-2** sur ses récepteurs spécifiques (anticorps monoclonaux spécifiques du recepteur à l'IL-2)
- **en empêchant l'activation de la cellule T** malgré la fixation de l'IL-2 à son récepteur.

L'IL-2 a un rôle **central** dans la réponse adaptative et dans l'**expansion clonale** des lymphocytes T. Elle constituera donc une **cible** importante des traitements immunosupresseurs.

Schématiquement, l'activation lymphocytaire T est le résultat de 3 **signaux d'activation**. L'induction de la production d'IL-2 est due au facteur de transcription NFAT dont la synthèse est déclenchée par l'interaction CMH peptide/TCR (**Figure 33**).

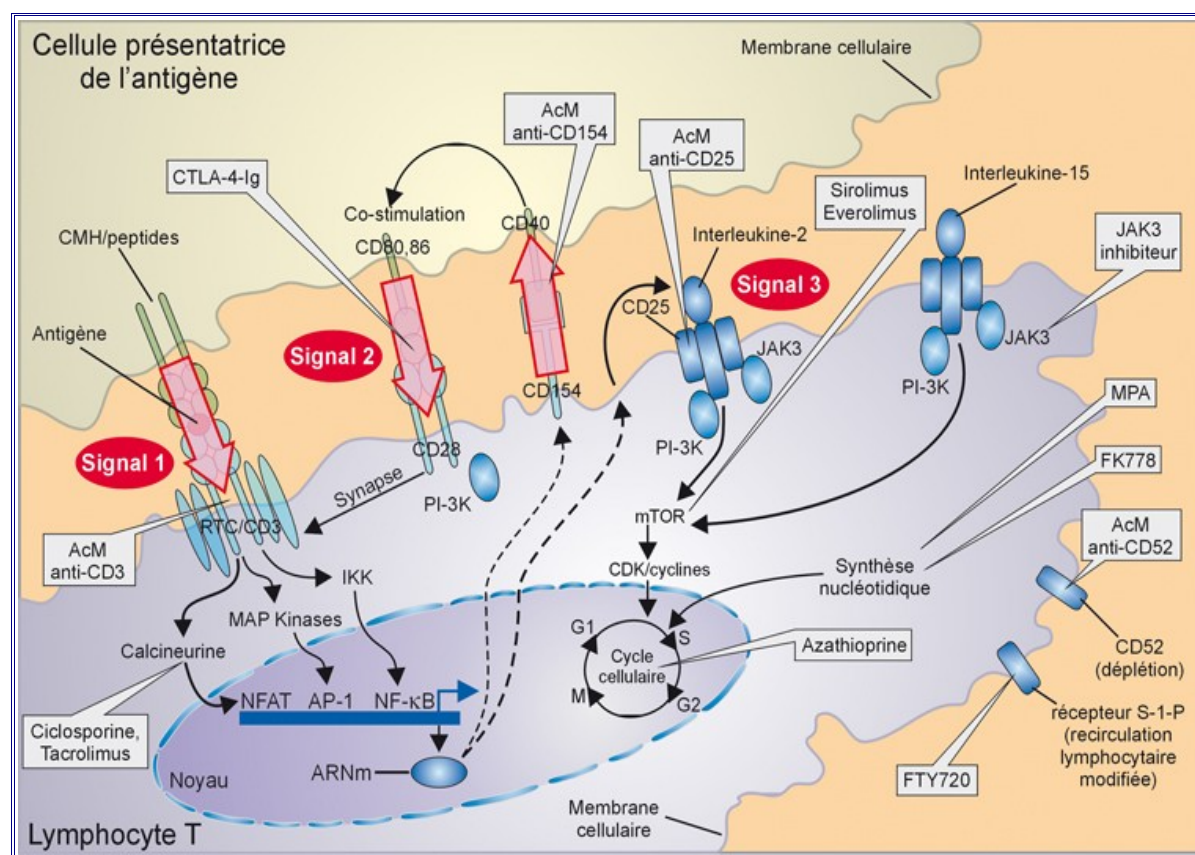


Figure 33: mode d'action des immunosuppresseurs (81)

Dans le cas de greffe de cellules souches, les principaux immunosuppresseurs utilisés sont la **ciclosporine, le méthotrexate et les stéroïdes**. Parmi les effets secondaires des anti- calcineurines, les gingivopathies nous intéressent notamment l'augmentation de volume de la gencive appelée **Drug Induced Gingival Overgrowth (DIGO)**.

3.2.1.2 Effet de la ciclosporine (12, 155, 156, 157)

3.2.1.2.1. Immunosuppresseurs et maladie parodontale

Le système immunitaire a un **rôle essentiel** dans la pathogénèse de la maladie parodontale. On peut donc supputer que les drogues le supprimant ont un effet sur le parodonte.

Les études réalisées montrent une **inflammation diminuée** au niveau des tissus conjonctifs des patients immunodéprimés par rapport aux patients sains. Les immunosupresseurs ne suppriment

donc pas la réaction des tissus gingivaux à la plaque, mais l'inflammation gingivale sera **diminuée** en présence de plaques et de bactéries.

3.2.1.2.2. Hyperplasie médicamenteuse

La DIGO est un effet négatif de la ciclosporine et d'autres drogues immunosuppressives (tacrolimus, nifédipine qui bloque les canaux calciques pour le contrôle de l'hypertension artérielle). Son incidence est **multipliée par deux** sous ciclosporine par rapport aux patients sous tacrolimus.

Tout à tour appelée **hypertrophie, puis hyperplasie gingivale médicamenteuse**, ces deux termes ne reflètent toutefois pas la situation exacte. En effet, le nombre de fibroblastes n'est pas seulement augmenté, mais il y a aussi une accumulation de matrice extra cellulaire dans les tissus conjonctifs gingivaux. En plus de la fibrose, la DIGO est aussi accompagnée d'un épaississement de l'épithélium gingival. On a donc une **hypertrophie du stratum spinosum** de l'épithélium, avec une **hyperplasie au niveau de la jonction épithéliale**.

3.2.1.2.1 Étiopathogénie (12, 155, 156)

Elle n'est **pas complètement comprise**. Le mécanisme histopathologique est discuté et serait dû à l'association de plusieurs mécanismes.

Lors du turn over physiologique de la matrice extra cellulaire, les fibroblastes sont responsables de la dégradation du vieux collagène et de la synthèse de nouveau collagène.

Pendant l'inflammation, le collagène est aussi dégradé par les collagénases extra cellulaires produites par les fibroblastes ce qui entraîne une perte de l'architecture tissulaire et une augmentation de la perméabilité tissulaire.

Ces phénomènes sont favorisés par l'intégrine $\alpha2\beta1$. Cette large famille de récepteurs transmembranaires pour les molécules de la MEC joue le rôle de médiateur entre la cellule et son environnement extracellulaire et relie donc le collagène aux fibroblastes, amenant ainsi l'internationalisation du collagène pour la phagocytose et la synthèse du nouveau collagène par les

collagénases synthèse

En inhibant le relâchement de calcium intra cellulaire au niveau du fibroblaste, la ciclosporine diminue significativement l'affinité de $\alpha 2\beta 1$ pour le collagène. Elle **prévient donc la phagocytose du collagène**.

La ciclosporine entraîne une **augmentation des composants matriciels gingivaux collagéniques et non collagéniques**. Cette augmentation est liée d'une part à la production accrue de collagène I et IV et à l'altération de leur remodelage par les métalloprotéinases (MMP).

Elle induit également une **prolifération des fibroblastes** et diminue leur mort par apoptose. Certains patients sous médicament ne présentent pas d'HG, ce qui suggère une **prédisposition génétique** pouvant expliquer une réponse variable des fibroblastes gingivaux.

Elle induit un déséquilibre local des cytokines. La prolifération et la différenciation des cellules ainsi que les synthèses matricielles sont régulées par les cytokines et autres facteurs de croissance. Chez les patients avec HG sous ciclosporine, on observe des taux anormalement élevés d'IL-6, de PDGF, de TGF Beta

La ciclosporine peut aussi induire un changement de l'épithélium vers une transition mésenchymateuse. Dans ce cas de figure, les **interactions** cellules épithéliales/ cellules de la matrice extra cellulaire sont **diminuées**, ce qui amène les cellules épithéliales à se différencier en fibroblastes capables de synthétiser du collagène. Un tel procédé, normal pendant le développement, est pathologique dans les tissus matures.

3.2.1.3. manifestation de la DGIO

Sa prévalence chez les patients recevant de la ciclosporine est élevée (20 à 76%) et manifestement plus basse en l'absence de gingivite (114). Son incidence est toutefois plus basse chez les patients recevant de la ciclosporine après une greffe de cellules souches hématopoïétiques que lors d'une

transplantation rénale.

Elle devient évidente **trois mois après** le début du traitement et débute au niveau des **papilles** interdentaires, puis progresse pouvant même aller jusqu'à recouvrir les dents (**119, 155, 156**). Débutant d'abord en **secteur antérieur au niveau des zones vestibulaires**, elle touche rarement les zones édentées sauf autour des implants.

L'augmentation du volume gingival entraîne des difficultés pour:

- le contrôle de plaque
- les fonctions comme la mastication, l'élocution
- des douleurs ou un inconfort
- une gêne esthétique

L'âge est un facteur de risque connu pour l'HG (**12**). Les enfants ou adolescents prenant de la ciclosporine ont une susceptibilité augmentée à l'HG par rapport aux adultes, expliquée en partie par la fonction hormonale particulièrement active à l'adolescence.

La **plaque est un facteur aggravant (12)** puisque on note une forte association entre l'inflammation gingivale, la quantité de plaque et la DGIO.

Un autre facteur de risque est **le statut parodontal sous jacent**. Le patient est plus susceptible à une DGIO quand une inflammation est présente dans le tissu gingival préalablement à l'administration de la drogue.

Dans le cas où il n'y a pas d'inflammation associée, la gencive est rose et ferme avec une surface lisse, piquetée ou granuleuse avec un aspect en grappe de raisin comme le montre la **Figure 34 (176)**.



Figure 34: hyperplasie gingivale chez un patient prenant de la ciclosporine depuis 6 mois (176).

En cas d'inflammation gingivale associée, la gencive est oedématisée, rouge foncé à violette avec une surface ulcérée et sanguinolente (**Figure 35**).

La présence et la sévérité de la DGIO semblent être associées à la **concentration de ciclosporine** dans le fluide gingival et une **dose seuil** semble être nécessaire pour initier cette DGIO selon Seymour et coll. En 2006 (**18,155**) .

Une étude suppose que le développement d'une HG repose à la fois sur des **prédispositions** génétiques, la **durée** du traitement par ciclosporine, et l'**hygiène** bucco dentaire, plutôt que sur le dosage utilisé (**60**).



Figure 35: hypertrophie gingivale chez un patient de 50 ans sous ciclosporine avec un aspect inflammatoire des lésions (12).

Un des effet secondaires de la ciclosporine est d'**augmenter** la pression sanguine.

Les bloqueurs des **canaux calciques**, comme la nifédipine, sont les drogues de choix contre ce problème, mais ont aussi leur propre effet secondaire sur la gencive en plus de diminuer l'hypertension artérielle et la néphrotoxicité liée à la ciclosporine. La combinaison de ces deux médicaments, pas rare chez le patient greffé, entrainera donc une **intensification** de l'effet hyperplasique et augmentera la sévérité de l'HG (12,142).

Enfin, d'autres drogues prises chez les patients transplantés peuvent offrir un certain degré de **protection** contre le développement de la DGIO. C'est notamment le cas de la prednisolone et de l'azathioprine. L'effet protecteur de ces deux drogues sur les tissus gingivaux peut venir de leur action **anti inflammatoire** sur l'inflammation due à la plaque dentaire (155).

Enfin, pour certains auteurs (60), l'hyperplasie gingivale induite par la ciclosporine A entraîne un risque plus important de survenue de **carcinomes épidermoïdes**.

3.2.2 réaction du greffon contre l'hôte

3.2.2.1 manifestations buccales de la GVHD aigüe (52, 119, 133)

Elles surviennent chez plus de **70%** des patients, mais sont souvent **difficiles à identifier** puisqu'elles ressemblent et se superposent à celles provoquées par le traitement de conditionnement.

De plus, leur aspect est souvent **modifié** par des infections opportunistes. Ce n'est qu'à partir du 21^{ème} jour que ces lésions sont attribuables à une GVHD aigüe, car celles imputées aux traitements régressent. On peut citer:

- un érythème punctiforme ou généralisé,
- des stries / plaques blanchâtres semblables à un lichen plan buccal,
- des lésions d'aspect lichénoïdes qui sont les plus fréquentes,
- des lésions érosives ou ulcératives.

L'hyposialie associée est très fréquente et résulte de trois facteurs conjugués: la chimiothérapie, l'ICT et la GVHD.

3.2.2.2. manifestations buccales de la GVHD chronique

Comme il a été développé dans la première partie, la **GVHD chronique** est une maladie multi - organes qui se produit après une greffe de cellules souches ; or la bouche est l'un des organes les **plus fréquemment** affectés.

La GVHDc est **plus facile à reconnaître**, car les effets secondaires du traitement de conditionnement et les infections opportunistes ont disparu.

La GVHD orale (GVHDo) (**102**) inclut des signes oraux grossièrement similaires à ceux observés lors d'une GVHD aiguë et des symptômes de GVHD qui sont, entre autres, (**38, 119, 133**):

- une **hyposalivation** (**27**): un pseudo syndrome de Gougerot Sjögren peut s'installer avec une hyposialie d'intensité variable. Il dure 12 à 18 mois en moyenne et régresse si la GVHD est bien contrôlée. Dans le cas contraire, il persiste.
- des **ulcérations** (**Figure 36**), des érosions,



Figure 36: Graft Versus Host Disease chez un patient ayant subi une greffe de cellules souches (133).

- des **lésions lichénoïdes**,
- des **plaques hyperkératosiques**,
- des **récessions gingivales sévères**,

- un **érythème inflammatoire dans 73% des cas**. La gencive perd son aspect granité et on observe une atrophie importante, qui donne à la gencive un aspect comparable à celui observé lors d'une gingivite desquamative ou d'une pemphigoïde cicatricielle. (119)
- une **limitation** de l'ouverture buccale due à une sclérose fibreuse des muscles (frein à une bonne hygiène bucco dentaire)

L'avantage de fusionner tous ces symptômes oraux sous le terme de GVHDo permet un diagnostic plus **simple**.

Pour permettre un diagnostic correct, le National Institute of Health (NIH) a divisé les signes et symptômes de la GVHDo en (94):

- **signes diagnostic** qui suffisent à eux seuls à établir de diagnostic (plaques kératosiques, sclérose)
- **signes distinctifs** qui supportent le diagnostic de GVHDc mais qui sont insuffisants seuls pour l'établir (xérostomie, ulcérations,...). La présence d'un de ces signes doit faire rechercher une GVHDc au niveau d'autres organes qui pourra être prouvée par des moyens histologiques, biologiques ou radiologiques.

Une fois le diagnostic de GVHDc posé, la biopsie de la muqueuse buccale n'est donc pas nécessaire pour confirmer une GVHDo.

D'après la classification de NIH, **n'importe quel signe oral associé à une manifestation d'une GVHD est caractéristique d'une GVHD chronique**.

En effet, les signes cliniques d'une GVHDc sont généralement observés **en premier au niveau de la muqueuse orale**.

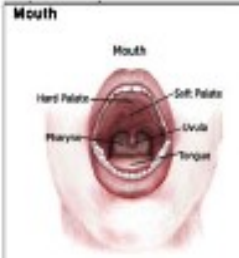
Certains symptômes, comme des **douleurs** buccales(76), peuvent amener directement au diagnostic d'une GVHDo, qui est utile pour le diagnostic précoce d'une GVHDc systémique.

Reconnaître les changements d'une GVHD orale chronique peut contribuer à **améliorer** le

traitement médical post greffe, surtout quand le seul site, ou le site le plus durement touché, implique les tissus oraux.

La GVHDo peut souvent mimer les symptômes d'une maladie auto - immune des tissus conjonctifs, tels que le lichen plan ou le Goujerot Sjögren.

Le NIH a mis en place un tableau (**Figure 37**) pour scorifier la sévérité de la GVHDo (**102**).



Mucosal change	No evidence of cGVHD	Mild	Moderate	Severe
Erythema	None 0	Mild erythema or moderate erythema (<25%) 1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%) 2	Severe erythema (≥25%) 3
Lichenoid	None 0	Hyperkeratotic changes (<25%) 1	Hyperkeratotic changes (25-50%) 2	Hyperkeratotic changes (>50%) 3
Ulcers	None 0	None 0	Ulcers involving (<20%) 3	Severe ulcerations (>20%) 6
Mucocelles	None 0	1-5 mucocelles 1	6-10 scattered mucocelles 2	Over 10 mucocelles 3
		"Mucocelles scored for lower labial and soft palate only"		Total score for all mucosal changes

Fig. 1 NIH scale for response assessment [22]

Figure 37: classification de la sévérité de la GVHDo selon le NIH (102)

3.2.2.2.1. Les lésions lichénoïdes orales

Elles surviennent surtout lors des greffes **allogéniques** traitées avec **ciclosporine** (22% des cas). Ces lésions diffèrent du lichen plan classique, tant sur le plan clinique qu'histologique. Elles se présentent principalement avec un **érythème**, une **ulcération** et des parties **desquamées**, avec des plaques ou des **stries blanches** kératosiques (voir **Figure 38**).

De telles lésions peuvent être présentes au niveau gingival (**Figure 39**)(14). Les symptômes sont une **douleur**, une sensation de **brulure** surtout au chaud, à l'épicé. La plus sérieuse et majeure complication de ces lésions est la transformation en un **carcinome épidermoïde**.



Figure 38: lésions lichénoïdes lors d'une GVHD orale au niveau de la face interne de la joue (102)

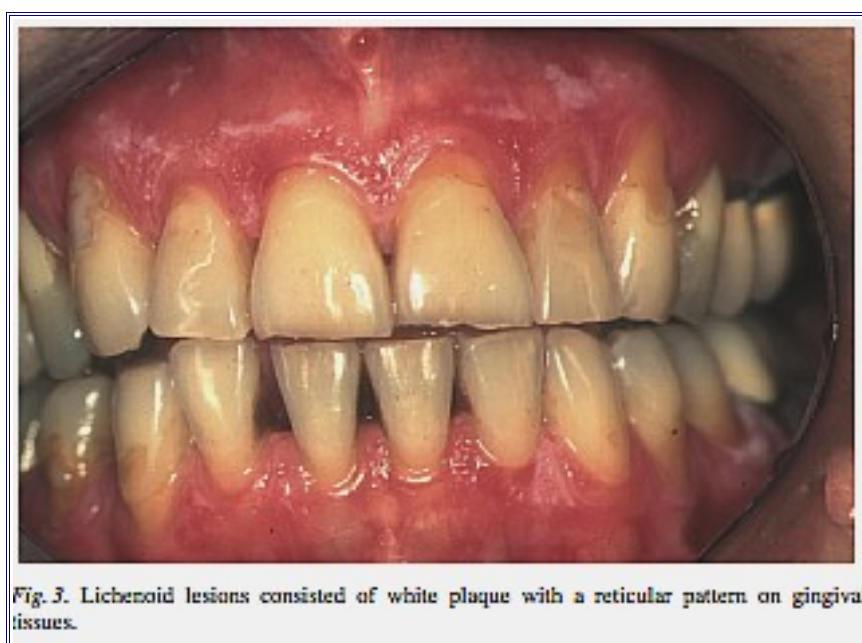


Fig. 3. Lichenoid lesions consisted of white plaque with a reticular pattern on gingival tissues.

Figure 39: lésions lichénoïdes au niveau des tissus gingivaux (14)

3.2.2.2.2. La mucite orale

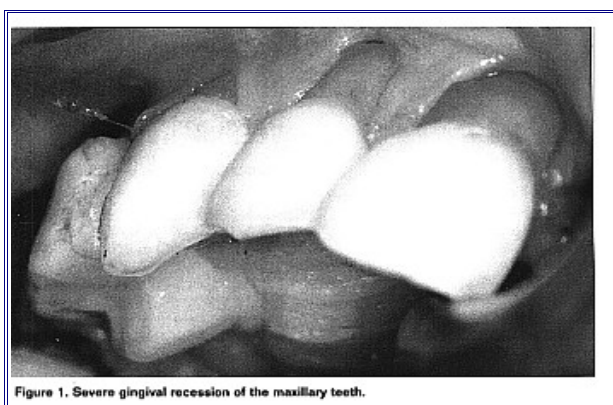
Déjà évoquée lors des traitements chimiothérapiques, la mucite (**59**) se présente tout d'abord sous forme **d'érythème**, puis plaques **desquamatives** douloureuses au toucher, avant de laisser place à

des **ulcérations et des pseudo membranes**. Ces lésions sont souvent vues sur la muqueuse vestibulaire et la face ventrale de langue, et la **gencive apparaît comme la plus résistante**.

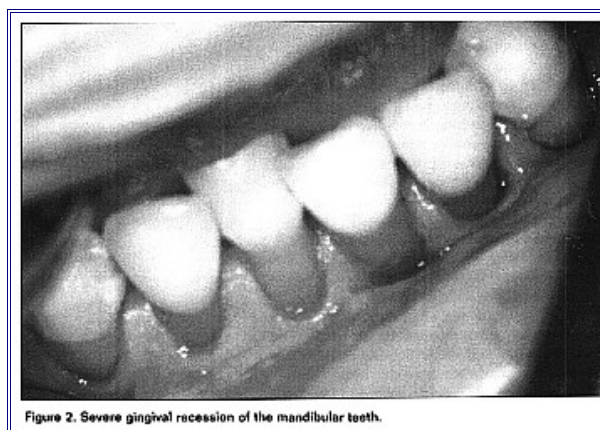
3.2.2.2.3. Récessions gingivales sévères et perte précoce des dents

Les patients avec greffe de cellules souches et GVHDc peuvent avoir un risque accru de maladie parodontale due à l'immunosuppression et à l'altération de la flore sous gingivale.

Un cas a été reporté (39) chez un enfant d'une sévère et progressive **récession gingivale généralisée, avec perte osseuse** ayant entraîné une exposition des racines, puis une **perte précoce** des dents temporaires (**Figures 40 et 41**).



*Figure 40: sévères récessions gingivales
au niveau maxillaire (39)*



*Figure 41: sévères récessions gingivales
au niveau mandibulaire (39)*

3.2.2.2.4. Xérostomie (27)

Cette complication a déjà été abordée dans le 3.1

3.2.2.2.5. Lésions tumorales

Chez les patients atteints de GVHD chronique (38), on note une augmentation de la prévalence des **carcinomes épidermoïdes**, notamment au niveau de la muqueuse buccale. Une **surveillance** rigoureuse est donc à instaurer.

3.2.3. Infections orales

Comme dans le cas de la chimiothérapie, les patients greffés ont un risque:

- d'infections **bactériennes et fongiques**,
- d'infections **virales**.

Le délai d'apparition de ces infections dépend de l'immunosuppression, mais également de la nature de l'agent impliqué.

3.2.3.1. infections bactériennes et fongiques

Ces infections surviennent souvent dans les premières semaines (en général **avant 30 jours**) post greffe, lorsque le patient est sévèrement neutropénique.

Ces infections peuvent être dues à des bactéries **gram -**, pouvant par la suite entraîner des sepsis, ou par des bactéries **gram +**. Les champignons, tels que l'*Aspergillus* ou *Candida*, peuvent également être impliqués. Les infections sont les mêmes que celle développées précédemment dans la partie 3.1.

Leur incidence **diminue** lorsque le nombre de neutrophiles est revenu à la **normale**.

3.2.3.2. infections virales

Leur réactivation est **fréquente** au cours des **trois premiers mois** suivant la greffe, due à l'immunosuppression et au déficit de l'immunité cellulaire (lymphocytes T). Après cette période, le risque d'infections est considérablement réduit, à moins qu'une GVHD chronique se développe et que les immunosuppresseurs doivent être continués pendant une période prolongée. Là encore, les

aspects cliniques sont décrits dans la partie 3.1

3.3 La radiothérapie

3.3.1 Effets à court terme: la xérostomie

La xérostomie induite par la radiothérapie cervicale (**26, 151, 166**) peut provoquer des effets comparables à ceux présents lors d'un syndrome de Gougerot Sjögren.

Elle favorise **l'accumulation** de la plaque dentaire, facteur étiologique des parodontopathies. Sa diminution entraîne donc une augmentation du risque de **perte d'os** alvéolaire, une **perte d'attache clinique** et une augmentation de la distance jonction émail-cément/ crête alvéolaire.

3.3.2 Effets à long terme

En raison de l'augmentation de la survie des patients traités, le chirurgien dentiste peut se trouver face à des complications **tardives**, qui peuvent affecter la survie à long terme et la qualité de vie du patient. Ces cas concernent surtout les cas de lymphome hodgkinien, très radio-sensibles, pour lesquels une **irradiation cervicale** est réalisée.

Cette irradiation auparavant «en mantelet», est remplacée grâce aux nouvelles techniques de radiothérapie, par une irradiation de la région cervicale supérieure.

3.3.2.1. Xérostomie

La radiothérapie peut endommager les glandes salivaires en plus de l'effet antitumoral.

L'effet au niveau de la salive est moins étudié chez les patients hodgkiniens (**166**). Sa diminution, accompagnée de l'immunodéficience cellulaire induite par la chimiothérapie, peut entraîner une augmentation de la **flore cariogène**, entraînant une détérioration du statut dentaire et parodontal.

Partie II-Les Manifestations parodontales

Le champ d'irradiation étendu, dit en mantelet, était surtout utilisé dans les 15 dernières années. Il impliquait les ganglions cervicaux, les glandes salivaires sub linguales, sub mandibulaires et une partie des parotides. Grâce à la radiothérapie moderne, avec les protections au niveau des tissus sains environnants, **seuls** les ganglions sont irradiés et les glandes salivaires sont **rarement atteintes** (sauf quand irradiation au niveau des ganglions supérieurs). Ce n'est souvent pas le cas lors des traitements des cancers buccaux ou ORL, où l'irradiation des glandes salivaires est souvent **inévitable**.

La diminution de salive est en relation avec la dose cumulée au niveau du cou:

- <50/52 Gy cumulés: diminution de salive réversible 2 mois après le traitement
- <58 /64 Gy: dommages irréversibles

Lors des LH, la dose cumulée atteint rarement le **seuil critique de 50 Gy**. Les dommages chroniques sont donc rares, mais existent (notamment si on rencontre des patients traités il y a 20 ans).

Sans salive, les patients sont à haut risque carieux, avec un risque de **destruction de l'alvéole dentaire** suivi du développement d'une ORN.

3.3.2.2. L'ostéoradionécrose

L'ORN est une ostéite iatrogène secondaire (**26, 151**) à l'irradiation des structures osseuses situées dans le champ d'irradiation des tumeurs malignes.

Son incidence est très variable, puisque, selon la littérature, on trouve des écarts de 0,7% à 37,5% (**151**). Cependant, elle reste une complication grave, encore trop fréquente dans l'évolution des cancers cervicaux et maxillo-faciaux.

Son délai d'apparition peut être **précoce** (délai inférieur à 10 mois) ou **tardif** (10 à 15 mois après voire 20 ans après).

Comme l'OCN, elle peut être **provoquée** (par un acte dentaire invasif) ou **spontanée**.

Au niveau clinique, elle évolue en phases, de manière assez similaire à l'ostéochimionécrose (attention lors du diagnostic différentiel) avec:

- une phase d'ulcération muqueuse, sans atteinte osseuse radiologique et une symptomatologie généralement minime,
- une évolution:

* soit vers la séquestration: élimination spontanée du séquestre et cicatrisation ;

* soit vers une extension des lésions avec infection et apparition d'une ostéoradionécrose radiologique confirmée. A ce stade, les signes fonctionnels, comme des douleurs vives et une odynophagie sont présents.

A l'examen clinique, on trouve une dénudation osseuse infectée avec des débris osseux nécrotiques. La muqueuse est rétractée et la zone périostée se décolle autour de la perte de substance.

Sa prise en charge est toutefois **mieux maîtrisée** que celle de l'ostéochimionécrose, les phénomènes physio-pathologiques mieux compris, et les démarches thérapeutiques plus efficaces.

Dans le cadre de ce travail, cette complication ne sera pas plus développée, puisque son incidence augmente surtout à partir de 60 Gy d'irradiation.

Or, dans le cas des lymphomes hodgkiniens (tumeurs les plus radio-sensibles), la dose maximale **dépasse très rarement 50 Gy**. Cette complication ne sera donc presque jamais rencontrée chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

3.3.2.3. association chémo/ radiothérapie

L'association chimiothérapie/radiothérapie, fréquente dans le traitement des hémopathies malignes (**114, 121, 151**), a des effets au niveau buccal et parodontal.

• **Au niveau dentaire**, on peut être amené à observer:

- des cas d'hypodontie (anodontie partielle), (**80, 178**)
- des cas de microdontie,
- des altérations de l'éruption,
- un émail de mauvaise qualité avec des dents plus vulnérables à la carie.

Ces effets peuvent s'observer quand la radio-chimio a lieu lors de la formation des dents

permanentes chez les enfants avant 6 ans.

• **Au niveau parodontal**, on peut observer une résorption des racines, qui sont alors plus courtes, en forme de V (**Figure 42**) , avec une perte d'os alvéolaire associé (114).

La diminution de la surface radiculaire due à l'exposition aux rayons X est l'une des raisons de perte précoce des dents (**114**).

Des cas de fragilité osseuse mandibulaire et maxillaire ont également été rapportés .

Ces lésions entraînent également un risque accru de perte dentaire, surtout si le traitement a été entrepris avant 6 ans.



Figure 42: vue d'une radiographie panoramique montrant des racines résorbées en forme de V avec une perte d'os alvéolaire associée au niveau mandibulaire (114).

Ces différentes lésions ou anomalies vont entraîner chez ces patients une **perte précoce** des dents ainsi qu'un nombre de dents plus faible en bouche. La thérapie **implantaire** pourra donc être envisagée chez ces patients.

3.3.2.4 au niveau du parodonte

*** au niveau histologique**

Le parodonte est sensible aux effets des radiations (49).

Les vaisseaux sanguins du parodonte (du périoste et du ligament parodontal) peuvent être affectés, entraînant un **élargissement** de l'espace desmodontal. On observe une **diminution de la vascularité et de la cellularité** au niveau du desmodonte (50). Certaines études mettent en évidence une **rupture, une désorientation** des fibres de Sharpey, tandis que d'autres trouvent un alignement normal des fibres parodontales.

Le ciment apparaît complètement **acellulaire** et sa capacité de réparation/ régénération semble sévèrement **compromise**.

Le plus grand changement est une **perte d'attache clinique** (166), dans la plus grande majorité des cas au niveau de la mandibule.

Ces changements vont induire au niveau radiographique un **élargissement de l'espace parodontal**, avec une **destruction** des trabécules osseuses.

Ces changements peuvent entraîner une **augmentation du risque de maladie** parodontale et une incapacité de l'os à se remodeler et à se réparer.

Une destruction parodontale **rampante** peut alors se produire en l'**absence** d'une bonne hygiène bucco - dentaire.

La perte d'attache est plus importante au niveau des sites irradiés, et le plan de traitement pré radiothérapie devra tenir compte de l'impact d'une perte d'attache **additionnelle** dans le temps sur le devenir des dents restantes (50).

Cette perte parodontale indique un effet local des radiations dus à des changements de cellularité, vascularité et diminution de la capacité de guérison par modification du parodonte.

*** au niveau de la flore parodontale**

La composition de la microflore sous - gingivale au niveau des poches parodontales chez les patients irradiés semble rester **similaire** à celle de la population normale, bien que l'on puisse trouver des espèces bactériennes ou fongiques spécifiques et peu communes chez les sujets

normaux (**166**).

Les problèmes parodontaux chez les patients subissant uniquement de la radiothérapie semblent toutefois être **inférieurs** à ceux des sujets normaux à cause du développement carieux.

En effet, la xérostomie induite par les rayons entraîne des changements au niveau de la micro flore orale au profit des bactéries **cariogènes**. L'établissement et la progression des caries radiques se fait si vite, que les dents affectées sont perdues, **avant** qu'une maladie parodontale ne s'installe.

4. Impact du stress sur les tissus parodontaux

Il paraît nécessaire d'aborder un point primordial chez les patients atteints de cancer: **l'aspect psychologique**.

Ces maladies, par l'annonce du diagnostic, les traitements lourds et l'évolution, sont souvent angoissantes pour le patient, qui va être confronté à un haut niveau de stress, voire pour certains, un état **dépressif**.

Le stress est un état psychologique causé par un stimulus négatif physique, mental, émotionnel ou externe, qui tend à troubler le bon fonctionnement de l'organisme, qui tente, lui, de l'éviter naturellement.

4.1 mécanismes physiologiques impliqués lors du stress

Le stress va produire **deux effets moléculaires et endocriniens (5)** majeurs:

- il diminue la capacité du système immunitaire, via **l'axe hypothalamus -hypophyse-cortex surrénalien (Figure 43)**. Les réponses induites par le stress sont transmises à cet axe, qui entraîne la libération de **corticostéroïdes** au niveau du cortex via la CRP (corticotrop releasing hormone), relarguée au niveau de l'hypothalamus, et l'ACTH, (adrenocorticotrop hormone), relarguée au niveau de l'hypophyse.

Les **glucocorticoïdes** incluent le cortisol, produisant une action immunosuppressive par des effets bien spécifiques à de multiples niveaux:

- * diminution des taux de lymphocytes, monocytes et éosinophiles,
- * diminution des fonctions comme le chimiotactisme, la sécrétion et dégranulation,
- * inhibition de la cascade de réponses immunitaires en inhibant la présentation antigénique par les macrophages,
- * inhibition de la production de cytokines (IL-1, IL-6, TNF,..)
- * dépression de l'immunité sécrétoire IgG, de la fonction neutrophile, mécanismes importants lors de la protection contre l'infection par les parodontopathogènes.

Cet effet pourra expliquer l'augmentation de la susceptibilité à la maladie parodontale (**5, 65**), avec installation d'une infection parodontale **destructrice**.

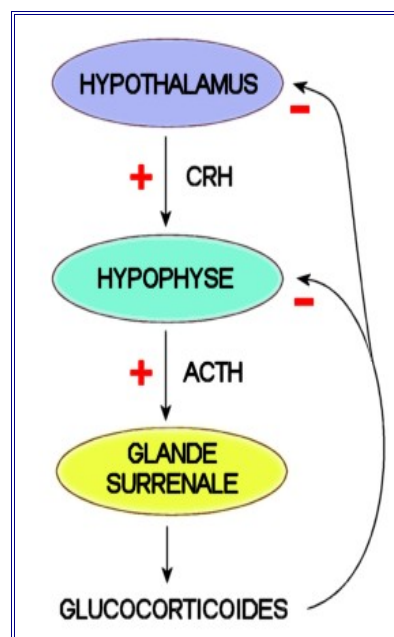


Figure 43: le système endocrinien avec l'axe hypothalamus -hypophyse- cortex surrénalien

L'activation prolongée de cet axe peut être préjudiciable à la santé et produire un lien entre stress mental et maladie physique.

- par l'activation du **système nerveux sympathique**, le stress entraîne l'activation du **système nerveux hypothalamique**, produisant un relargage d'hormones actives, telles que les **cathécolamines**. Ces hormones contribuent également à diminuer la réponse immunitaire et les sécrétions salivaires.

Le stress peut également entraîner des **changements de comportement** (début de tabagisme, alimentation,...), des habitudes masochistes comme les morsures labiales, le grincement des dents (5).

Les événements affectifs négatifs, comme la maladie, peuvent également entraîner des **comportements oraux à risque**, comme une détérioration de l'hygiène bucco - dentaire, du tabagisme, qui sont deux facteurs déterminants très importants dans la parodontite.

Il a été montré que chez les personnes subissant un grand stress, le taux de cortisol est supérieur à celui chez les fumeurs (65) (déjà augmenté par rapport à la normale).

4.2 effets du stress sur le parodonte

La maladie parodontale n'affecte pas tous les sujets de la même façon .

Certains présentent une **prédisposition** au développement de la maladie. Parmi les facteurs de risque, on peut citer le diabète, les conditions systémiques (neutrophilie), ainsi que le **stress** (5).

Cette maladie, d'étiopathogénie complexe, reste une **inflammation chronique** due à des **micro-organismes sous – gingivaux** (*Pg*, *Aa*, *Pi*). Son apparition et son évolution peut être influencée par des facteurs systémiques et locaux. Cependant, les mécanismes expliquant la possible relation entre le stress et la maladie parodontale ne sont pas encore totalement compris.

Une étude de Akcali et coll.. (2012) (5) tente de comprendre ces effets. Le stress influencerait le développement de la maladie parodontale par différents mécanismes comme la modification de la

réponse inflammatoire et le changement de la composition du biofilm microbien dentaire.

Un concept **d'endocrinologie microbienne**, énoncé en 1993 (5), suppose que plusieurs bactéries peuvent utiliser les hormones produites par l'hôte pour promouvoir leur croissance et le développement de maladies infectieuses. Les hormones induites par le stress ont un effet différent dépendant de l'espèce bactérienne. Par exemple, la noradrenaline diminue la croissance de *Pg* et *Aa* mais augmente la croissance d'autres bactéries comme *Eikenella corrodens*.

Des études ont mis en évidence la **relation** entre stress psychologique et maladie parodontale, et ont montré que les patients soumis à un stress ou une baisse de moral, comme les patients atteints de maladie, sont **plus susceptibles** de développer une perte d'**attache clinique et une perte d'os alvéolaire** (118, 127 , 169). On peut expliquer cette action par le fait que la psyché, le système nerveux, le système endocrinien (brain- neuro- endocrin system) sont liés de manière **bidirectionnelle** au système immunitaire. Le relâchement d'hormones du stress peut être préjudiciable aux défenses de l'hôte et aider à la croissance d'organismes opportunistes au niveau du sillon gingival.

Ce lien est d'ailleurs illustré dans le cas de la GUN (gingivite ulcéro nécrotique), où le stress et les facteurs émotionnels jouent un rôle dans son étiologie.

En conclusion, le stress, rajouté aux nombreuses médications, va fragiliser la bonne santé parodontale du patient. Une surveillance accrue sera à effectuer sur ces patients, tant pour prévenir l'initiation d'une maladie parodontale, que l'exacerbation de lésions préexistantes.

5. Impact de la malnutrition sur le parodonte

Avant de clore cette partie, il paraît nécessaire d'aborder la malnutrition, et plus particulièrement la **dénutrition** du patient cancéreux (71).

Le terme dénutrition désigne un **déficit en énergie, protéines, vitamines et/ou minéraux**

spécifiques. Dans ce cas précis, elle peut être due à la pathologie elle-même, ou aux effets secondaires des traitements.

En effet, **40 à 80%** des patients cancéreux souffrent d'un état de dénutrition pouvant aller jusqu'à la cachexie.

Cette dénutrition est due à la fois à:

- **diminution des apports** due à plusieurs facteurs:
 - * **au cancer même**: un phénomène d'aversion alimentaire peut être présent chez les patients, lié à la stimulation de l'aréa postrema proche du centre du vomissement,
 - * les **traitements** comme la chimiothérapie entraînent des complications (infections orales, mucite,...) qui peuvent se manifester par des **douleurs orales** très importantes, qui vont **gêner** la prise alimentaire. De plus, les nausées et **vomissements** générés par le traitement contribuent également à limiter l'apport
 - * **la dépression réactionnelle**, accompagnant souvent la maladie, tend également à diminuer les apports
- **augmentation des dépenses**
 - * **Les dépenses** énergétiques peuvent être **augmentées** chez ces patients par une perturbation du métabolisme des glucides, lipides et protéines.

La prise en compte de cette dénutrition sera **partie intégrante** du traitement du patient.

Du côté dentaire, cette dénutrition va avoir un **impact** sur la bonne santé des tissus oraux.

Le régime alimentaire, la nutrition et la salive ont une influence significative sur la formation, la composition et la maturation de la plaque dentaire (facteur étiologique de la maladie parodontale).

5.1. Effets de la dénutrition au niveau du système immunitaire (48)

En réponse aux **parodontopathogènes**, les leucocytes (polynucléaires neutrophiles) produisent des oxydants, des protéines et autres facteurs de destruction.

L'**équilibre** entre ces facteurs et les micro organismes détermine l'**étendue** les lésions parodontales.

Lors de dénutritions, on observe une **diminution tissulaire** marquée de substances nutritives **anti oxydantes**, ainsi qu'une diminution des **protéines de la phase aigüe**. Ces protéines ont un rôle pour favoriser la cicatrisation. La dénutrition entraîne également une **altération de la production de cytokines**, ainsi qu'une **inversion** du rapport LT helper/ LT suppresseur.

On note aussi un **déséquilibre hormonal**, avec un taux élevé de cortisol libre dans la salive, ainsi qu'un **trouble** de l'intégrité des muqueuses. Tous ces facteurs ont une **influence défavorable** sur le pronostic de la maladie parodontale.

5.2 Effets sur la salive

La salive est un des facteurs les plus importants, qui joue un rôle de balance au niveau de la cavité buccale. Comme il a déjà été développé, par ses fonctions anti microbiennes et de de lubrification, elle joue un rôle crucial dans **l'initiation et la progression** aussi bien des maladies carieuses que parodontales.

Pendant le stade de la colonisation des micro - organismes au niveau de la cavité buccale, les anticorps et autres facteurs protecteurs (dérivés de la salive entre autres) entravent l'adhésion bactérienne et favorisent un équilibre entre les micro - organismes.

Beaucoup d'études ont montré que le volume, les propriétés antibactérienne et physico chimique de la salive sont affectés par la dénutrition (96). Chez ces individus, on observe une **diminution du flot** salivaire, une **modification** de la composition avec diminution de plusieurs protéines dont l'IgA et l'amylase.

Leur diminution, ainsi que celle de la protéine agglutinante de bactéries, contribuent à promouvoir la **formation de plaque** dentaire.

5.3. Effets sur le parodonte (71, 96, 149)

Chez un individu sain, il y a un équilibre entre les défenses immunitaires (composants spécifiques et non spécifiques tels que les barrières muqueuses anatomiques, les sécrétions salivaires,..) de l'hôte et les parodontopathogènes potentiels: **pacte mutuel de non agression.**

Une diminution de la nutrition diminue l'immunité et entraîne des dommages progressifs au niveau des muqueuses, en diminuant la résistance à la colonisation et à l'infection par les pathogènes.

Chez ces patients, on observe une prévalence plus élevée de micro - organismes potentiellement **pathogéniques, surtout les anaérobies.**

Les anaérobies les plus isolés sont: *porphyromonas gingivalis*, *fusobacterium nucleatum*, *actinomyces israelii*, *prevotella intermedia* et les *spirochetes*. Ces anaérobies gram – vont avoir une capacité à stimuler les défenses de l'hôte, responsables d'un breakdown au niveau parodontal.

De plus, la malnutrition diminue la réponse aux drogues anti – néoplasiques, la tolérance du patient aux traitements et allonge son hospitalisation lors de la chimiothérapie.

Une malnutrition sévère peut entraîner la mise en place d'une alimentation parentérale, ce qui augmente les complications infectieuses, l'hyperglycémie et diminue le taux d'albumine au niveau du sérum.

On a donc un effet négatif sur la gencive et les tissus parodontaux en général .

III. LA PRISE EN **CHARGE DE CES** **PROBLEMES** **PARODONTAUX**

1. détection de ces atteintes dans le diagnostic précoce des hémopathies

Comme nous l'avons étudié dans la deuxième partie, les hémopathies malignes peuvent revêtir au niveau buccal des **aspects variés**, selon le type d'affection considérée (leucémie, lymphome) et la physiologie pathologique qui lui est associée.

Des manifestations buccales liées à la maladie peuvent être observées par le chirurgien dentiste lors d'un examen clinique rigoureux et méthodologique, permettant parfois d'aboutir à un diagnostic précoce de l'hémopathie. Il en découlera l'instauration rapide d'un traitement, qui permettra d'optimiser les chances de guérison du patient, notamment dans le cas de cancers agressifs (leucémie aigüe).

Ces manifestations ne sont **en aucun cas pathognomoniques**, et devront toujours être replacées dans leur contexte clinique et surtout biologique. En effet, seul le laboratoire donnera le diagnostic de l'hémopathie (**175**).

A l'issue de l'anamnèse du patient et de l'examen clinique, le chirurgien dentiste pourra être à même de proposer des hypothèses diagnostiques, confirmées ou non par les **examens complémentaires**. En fonction de l'hypothèse, le nombre d'examens complémentaires à pratiquer pourra donc être restreint (**intérêt économique**).

Le dentiste peut observer des signes cliniques en bouche, traduisant un trouble local ou général. Les signes cliniques sont une manifestation objective d'une pathologie révélée par le praticien au patient, à opposer aux symptômes qui sont une description subjective faite par le patient au praticien d'une manifestation de cette même pathologie.

L'examen du patient doit être mené de manière **méthodique** avec une démarche diagnostique spécifique qui se déroule toujours de cette manière:

1) anamnèse

- motif de consultation du patient: doléances,
- antécédents généraux, médicaux du patient: cancer antérieur, âge, traitements,
- antécédents dentaires, locaux:
 - * date d'apparition de la lésion,
 - * circonstances (suite d'un traumatisme, blessure),
 - * évolution: volume, ramollissement, localisation, saignement, envahissement, sensibilité,
- signes fonctionnels: douleur, dysphagie, hémorragie (gingivale,..), sensibilité, trismus,..
- signes généraux: hyperthermie, asthénie, pâleur, anorexie,..

2) examen clinique

- exobuccal: état physique général et psychologique . Certains signes peuvent traduire une hémopathie sous - jacente:

- * pâleur faciale évoquant une anémie
- * adénopathies cervicales: attention: un problème dentaire n'explique pas toujours l'apparition d'une adénopathie. Il faut toujours penser à une étiologie systémique, en fonction des territoires drainés au niveau des chaînes ganglionnaires atteintes.

Une inspection à la recherche d'une tuméfaction, ou de tout autre signe clinique, ainsi qu'une palpation bimanuelle des éventuelles tuméfactions, doit aussi être réalisée.

– endobuccal:

- inspection visuelle: état dentaire, hygiène bucco dentaire, état du parodonte,
- palpation pour apprécier la consistance d'une tuméfaction (ferme, dure, élastique), d'une ulcération,
- évaluation de l'état parodontal: sondage.

3) examens complémentaires

NFS, biopsies, bilan de l'hémostase, OPT, scanner, rétro alvéolaire...

Afin d'illustrer ces propos et d'appliquer cette démarche diagnostique, nous allons présenter plusieurs cas cliniques.

a. Cas clinique numéro 1 (41)

Une jeune femme de 22 ans se présente aux urgences dentaires, en se plaignant de douleurs gingivales, avec présence d'ulcérations depuis quatre jours et dont l'intensité augmente.

- **A l'examen général**, la patiente ne présente pas de fièvre, ni d'antécédents de malaise, mais se plaint d'un état léthargique.

Aucun antécédent de traumatisme gingival ni d'épisodes antérieurs d'ulcération orales. La patiente fume occasionnellement du cannabis, est sous contraceptif oral, mais ne présente, à part cela, aucun problème de santé général.

- **A l'examen extra oral**, on note la présence d'adénopathies cervicales

- **A l'examen intra oral**, on observe:

- une **tuméfaction** gingivale au niveau vestibulaire (**Figure 44**) et lingual de la mandibule droite
- la présence de **pétéchies** au niveau de la gencive marginale de cette zone,
- une large zone **d'ulcération (Figure 45)**, s'étendant en apical de la racine de la 46, avec des débris nécrotiques entourés d'une marge érythémateuse,
- pas de plaque ni de tartre,
- à la radio rétro alvéolaire et à l'OPT: **aucune lésion au niveau dentaire.**

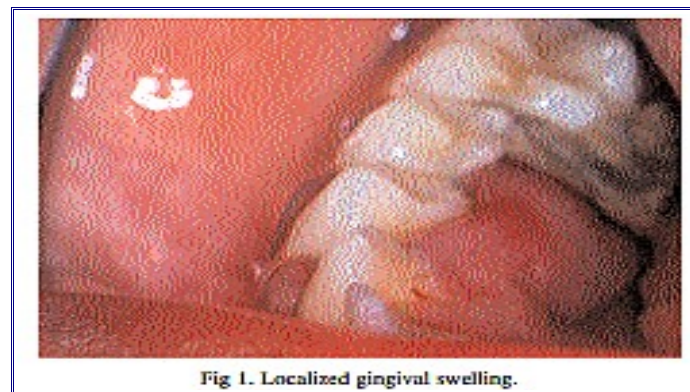


Figure 44: tuméfaction gingivale localisée (41)

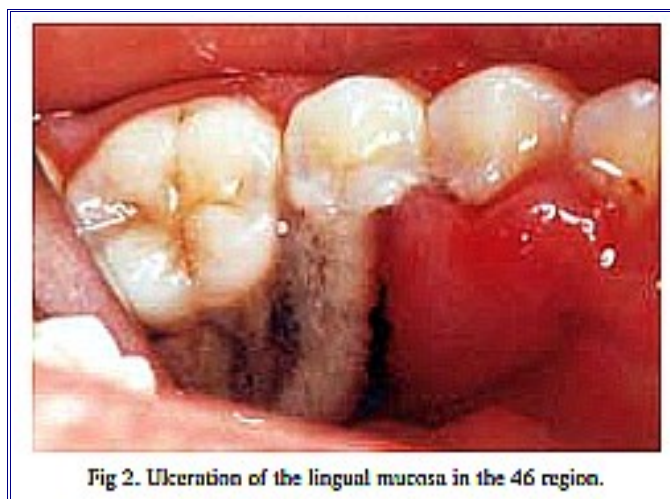


Figure 45: ulcération au niveau de la muqueuse linguale dans la région de la 46 (41).

Un diagnostic provisoire de GUN est posé: on prescrit des antalgiques et des bains de bouche à base de chlorexidine (traitement symptomatique).

Le lendemain matin, la patiente revient consulter, car la douleur ne cesse d'augmenter et le traitement symptomatique reste sans effet. Quel est le diagnostic?

Démarche diagnostique:

Lors d'une GUN, des facteurs **favorisants** peuvent exister.

Cette patiente est jeune, elle peut donc être soumise aux stress des examens. Cependant, le facteur déclenchant reste la **plaque dentaire**, absente chez cette patiente.

Une **cause générale** doit être alors recherchée, surtout qu'un phénomène nécrotique buccal chez un jeune peut souvent être le signe d'un cancer sous - jacent (leucémie par exemple).

Les **diagnostics différentiels** possibles sont:

- une GUN: éliminée en raison de l'absence de plaque,
- une infection au VIH,
- une leucémie aigüe.

Le diagnostic (8) entre VIH et hémopathie doit être posé, sachant que les pétéchies (**Figure 46**) orientent plutôt vers un trouble de la crase sanguine avec thrombocytopénie, donc plutôt vers l'hémopathie.

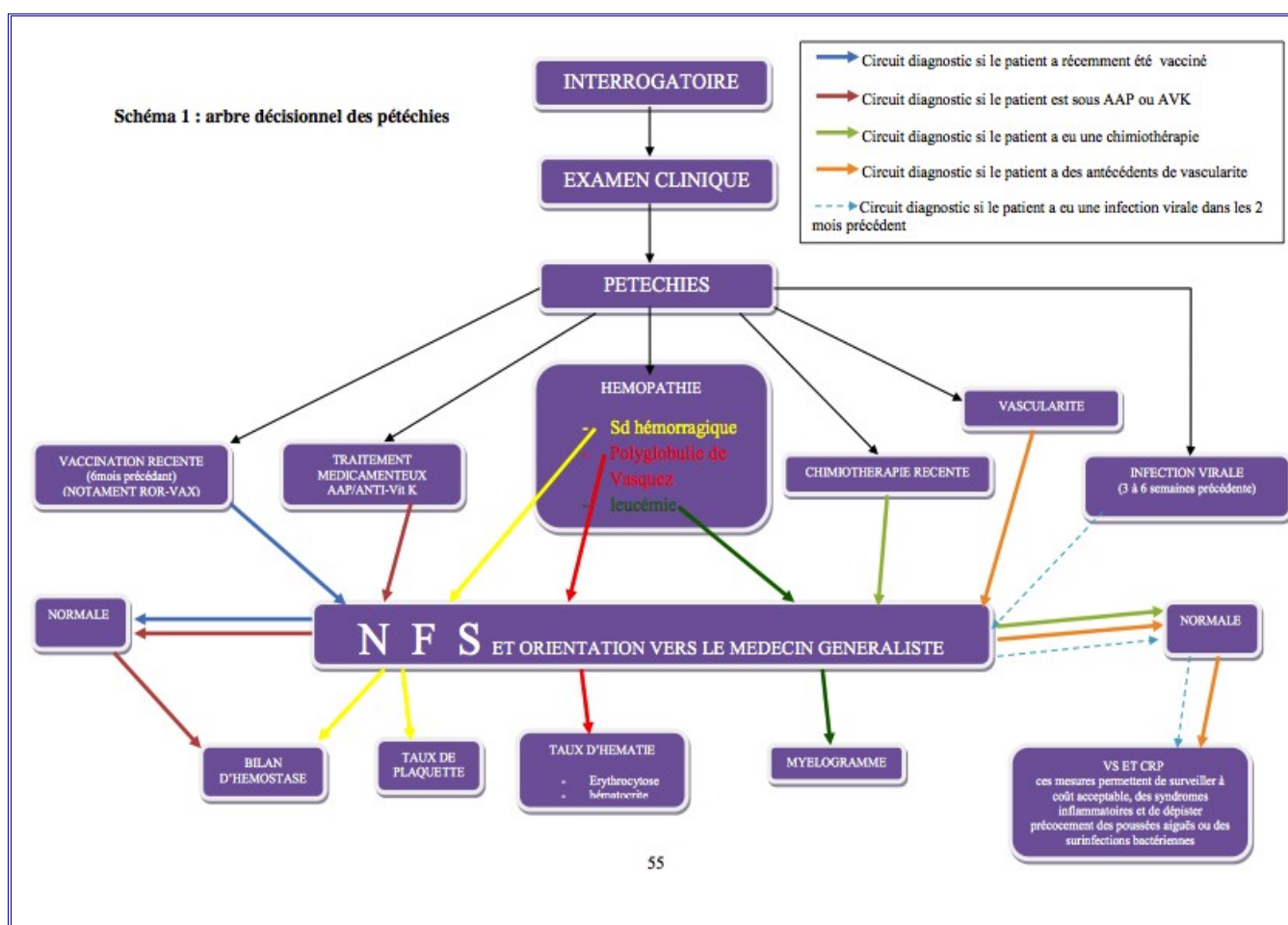


Figure 46: arbre décisionnel devant des pétéchie (8)

La prescription de la NFS par le praticien apportera le diagnostic et permettra une prise en charge rapide du patient.

Pour cette patiente, l'examen sanguin a révélé une **leucémie aigüe** avec présence d'anémie et de thrombocytopénie. Cette dernière a été adressée immédiatement en hématologie.

b. cas clinique numéro 2 (105) (présenté au 54ème congrès de la SFMBCB, 2011)

Une patiente de 60 ans est adressée pour un détartrage à la suite d'une gingivite hémorragique.

- **A l'anamnèse**, la patiente se plaint d'un saignement buccal, surtout gingival, évoluant depuis quelque temps, et qui l'a amené à consulter.

La patiente ne présente aucun antécédents médicaux particuliers .

-**l'examen général exo - buccal** révèle des hématomes sur la face interne des membres supérieurs

- **A l'examen intra - oral,** on observe des pétéchies sur la muqueuse buccale, une ulcération hémorragique sur la face interne des joues et une salive sanguinolente

Un arbre décisionnel existe (**Figure 47**), pour faciliter le diagnostique différentiel du praticien.

Schéma 5 : arbre décisionnel d'une gingivorragie

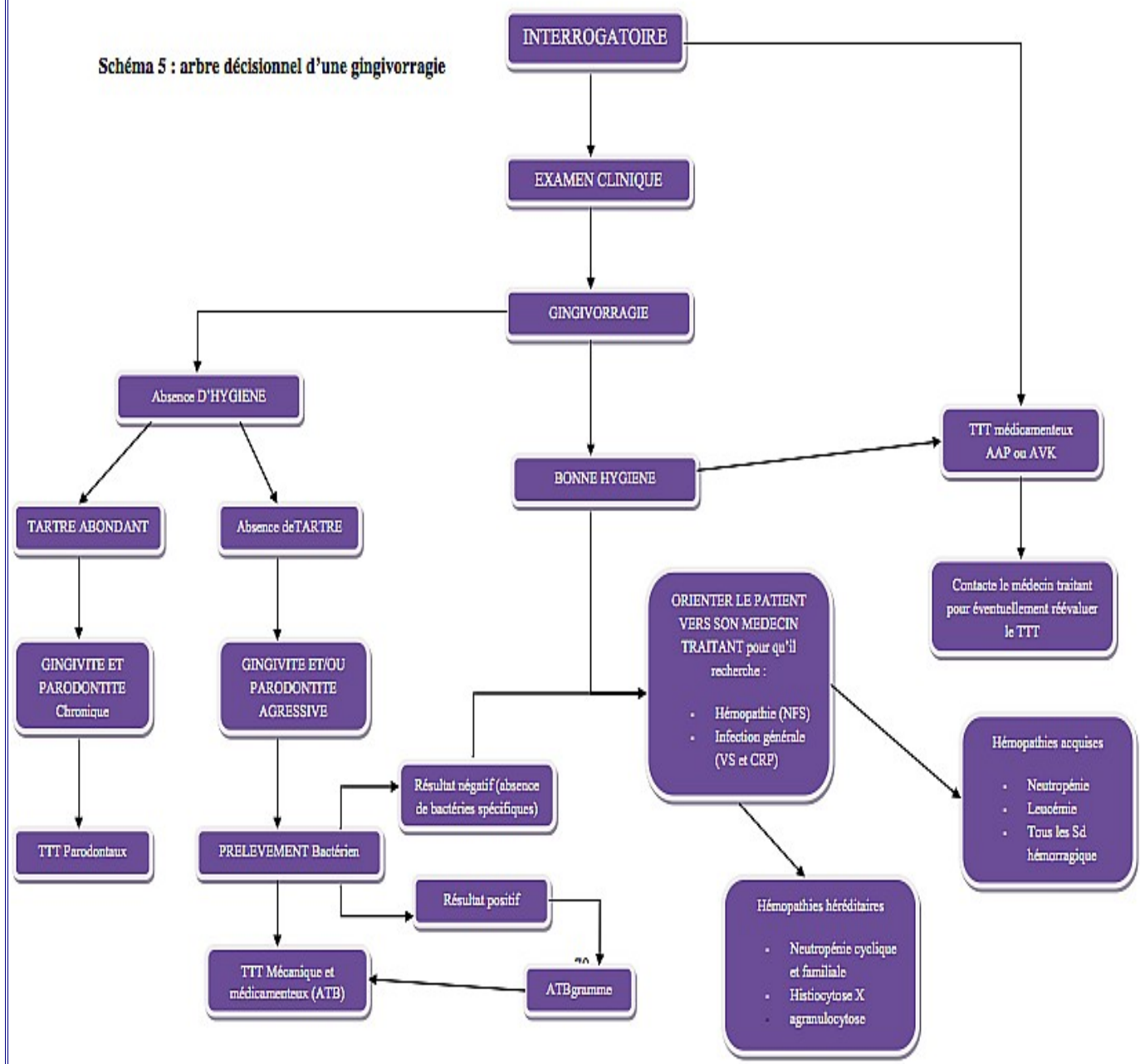


Figure 47: arbre décisionnel devant une gingivorragie (8)

Dans ce cas, la présence d'hématomes au niveau des bras, de pétéchies buccales, en plus des gingivorragies, évoquent tout de suite un **trouble général de la coagulation**, avec probablement une anomalie au niveau des plaquettes.

La patiente doit être adressée au plus vite en hématologie pour un bilan sanguin complet (NFS). Il s'est avéré que la patiente souffrait de leucémie aigüe.

c. cas clinique numéro 3 (120)

Un homme de 26 ans se présente en urgence, avec pour motif de consultation une tuméfaction gingivale au niveau mandibulaire gauche.

-A l'anamnèse et à l'examen extra - oral, on apprend que:

- cette tuméfaction s'est développée **après un traitement parodontal** reçu un mois auparavant, constitué d'un détartrage et d'un surfaçage. Au niveau buccal, il y avait beaucoup de tartre et de plaque, des poches de 4 à 5mm mais aucune douleur ni gonflement. Du métronidazole a été prescrit (200 mg 3 fois par jour pendant 5 jours). Une semaine après, le patient est revenu avec une gencive hypertrophiée et des dents mobiles. Il a alors été retraité par un surfaçage et une nouvelle initiation au contrôle de plaque.
- L'examen physique révèle un patient **fébrile**, susceptible aux malaises, aux maux de tête. De plus, une asymétrie faciale et des adénopathies cervicales et sous mandibulaires fermes sont notées.
- Le patient est séropositif au VIH

-A l'examen intra - oral on observe:

- des ecchymoses au niveau de la muqueuse buccale,
- la gencive gonflée au niveau des dents postérieures (**Figure 48**)
- un saignement au sondage, mais les poches parodontales sont de très faible profondeur voir quasiment nulles, alors que toutes les molaires sont mobiles .

Ce paradoxe doit tout de suite évoquer une autre cause qu'une maladie parodontale

- une ulcération au niveau mandibulaire droit,
- **A l'examen radiologique**, on note une augmentation de l'espace ligamentaire et une perte de la amina dura

Le diagnostic final de lymphome de Burkitt est posé au moyen d'une biopsie.

Attention aux patients VIH lors du diagnostic différentiel: prédisposé aux lymphomes non hodgkiniens comme le Burkitt, il faut alors rechercher en bouche la présence du VIH avec présence d'autres lésions élémentaires comme un erythème linéaire gingival ,

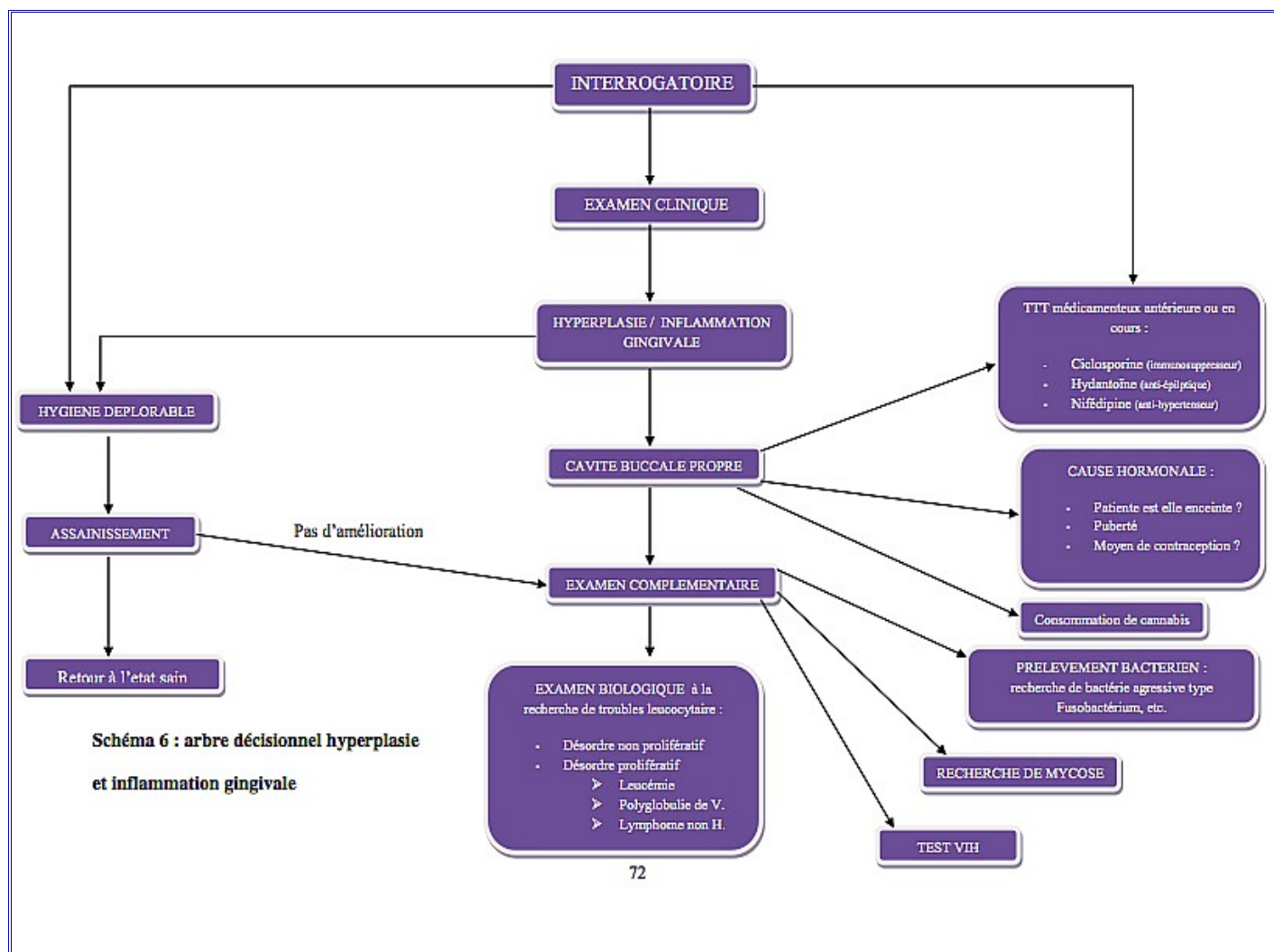


Figure 48 : arbre décisionnel devant une hyperplasie gingivale (8)

2. prise en charge parodontale avant la mise en place des traitements

Que le patient subisse une chimiothérapie, avec ou sans prise de biphosphonates, une radiothérapie ou, comme c'est le plus souvent le cas en onco-hématologie, une association des deux, un **bilan dentaire et parodontal** (10, 42, 50, 60, 186) préalable avant l'instauration du traitement est

primordial, voire systématique.

En effet, selon le National Institute of Health, les maladies parodontales avancées, au même titre que les caries sont considérées chez le patient immuno déprimé comme des **foyers d'infections systémiques (7)**.

Ainsi, nous avons décrit que les patients avec une maladie parodontale avaient plus de risque de bactériémie que les patients sans problèmes parodontaux.

De ce fait, une **évaluation du statut dentaire et parodontal**, ainsi que la mise en œuvre de **traitements** visant à les restaurer, sont donc à envisager **avant** la mise en place des médications anti cancéreuses, même s' ils ne sont toutefois pas toujours réalisables (**68, 125**).

En effet, dans certains cas notamment lors de leucémie aigüe, il peut être trop risqué de retarder l'instauration de la chimiothérapie au profit de la remise en état dentaire, lorsque le pronostic vital est en jeu. Les soins s'effectueront alors en **accord avec l'hématologue** pendant les intervalles entre les cures.

2.1 évaluation dentaire initiale du patient

Elle se base sur trois étapes:

- **historique médical du patient**: type de cancer, type de protocole choisi, médication,...
- **historique dentaire**,
- **examen oral**: évaluation de l'hygiène bucco - dentaire, des dents, du parodonte

L'évaluation du parodonte repose sur:

- * l'évaluation de la gencive: rougeur, gonflement, saignement, en gardant toujours à l'esprit que l'état gingival peut être le reflet de l'hémopathie,
- * sondage,
- * bilan radiologique.

Ce bilan permet d'apprécier la profondeur des poches et la perte d'attache déjà présente permettant d'**apprécier l'avancée de la maladie parodontale**.

C'est lors de cette étape qu'il est également important d'informer le patient sur les effets

(réversibles) endo - buccaux pendant et après les traitements.

2.2 établissement d'un bon contrôle de plaque

Une bonne hygiène bucco - dentaire aide à **diminuer les complications** infectieuses parodontales pendant les traitements anti cancéreux agressifs (chimiothérapie intensive, greffe de cellules souches).

L'importance de la **prophylaxie orale** pour diminuer les infections et les complications d'origine parodontale a déjà été prouvée (47) .

Dans leur étude, Ellegaard et coll. (47) montre qu'un contrôle de plaque hebdomadaire permet de **diminuer l'inflammation gingivale** chez les patients neutropéniques mais également à **diminuer l'occurrence d'ulcères** au niveau de la muqueuse orale.

Pendant la chimiothérapie, l'inflammation des muqueuses est diminuée, ou peut passer **inaperçue**; les réponses sont donc diminuées au niveau gingival et parodontal. Cette absence de signes cliniques peut alors **masquer** une infection parodontale sous - jacente. Le contrôle de plaque doit alors être encore **plus rigoureux**.

Il reste à montrer que ces mesures sont suffisantes pour prévenir n'importe quelle dégradation parodontale.

Pour de De Beule et coll. (42), ces mesures préventives appliquées permettraient d'éviter une dégradation parodontale mesurable au bout d'un délai de 12 mois y compris en cas de maladies parodontales pré-existantes.

Une bonne hygiène bucco - dentaire passe par:

- l'établissement d'une bonne technique de brossage avec une brosse à dent adaptée,
- l'utilisation des moyens de brossage inter dentaires: brossettes, fil dentaire,
- l'utilisation de bain de bouche à base de clorexhidine ou de solution bicarbonatée.

Quelquefois cependant, le statut hématologique du patient est déjà affaibli par l'hémopathie elle même lors du diagnostic. Le patient est alors déjà thrombopénique et neutropénique, ce qui entraîne un saignement des gencives rendant la méthode conventionnelle de **brossage impossible**.

Ce dernier doit donc être remplacé par un **écouvillonnage** des gencives à l'aide de compresses imbibées de solution antiseptique.

Les appareils orthodontiques doivent être **déposés**, puisqu'ils entraînent une irritation supplémentaire des muqueuses et compliquent le contrôle de plaque.

2.3 évaluation du statut parodontal et mise en état parodontal

En plus de la remise en état dentaire, la remise en état d'une bonne santé parodontale est **primordiale** (42, 50, 68, 77).

Ainsi depuis 2004, notamment dans le cas de greffe de cellules souches, les examens intra - oraux sont **nécessaires** et le traitement parodontal/ dentaire est **coordonné** avec la pré greffe.

Bien qu'il n'y ait pas beaucoup d'études sur le risque / bénéfice ou sur le ratio coût/bénéfice, on a pu tout de même montrer que le traitement parodontal est bénéfique, s'il est **réalisé avant** les traitements, notamment avant les hautes doses de chimiothérapie, comme dans le cas de greffes de cellules souches.

Le traitement parodontal permet de **diminuer l'inflammation** gingivale (134) et la profondeur des poches, en retirant le biofilm; l'établissement d'une bonne hygiène - bucco dentaire permet, quant à lui, de prévenir la **recolonisation** bactérienne (21).

De plus, il permet de **prévenir** les cas d'exacerbations aiguës des sites parodontaux préexistants chez les patients présentant une parodontite chronique et pouvant se produire lors des périodes de neutropénies.

– **sondage**

Il permet de poser le **diagnostic** de maladie parodontale, ainsi que la sévérité de celle ci, en fonction de la profondeur et du nombre de sites atteints.

Pendant la neutropénie, le sondage, ou autres procédures utilisés pour le diagnostic parodontal, sont à éviter, ce qui veut dire que l'évaluation pré - traitement est **critique**.

– **traitement initial**

Il consiste en:

- un détartrage minutieux,
- un surfaçage radiculaire en cas de poches parodontales, associé à une irrigation sous gingivale en 24 heures (**Tableau 3**)
- l'extraction des dents douteuses avec des poches parodontales très profondes (supérieures à 6mm) ou très mobiles, dont le pronostic à long terme est compromis (faible support osseux, mobilité de niveau 3,..).

Parodontologie	Profondeur des poches \leq 6 mm	Elimination minutieuse et complète des dépôts sous-gingivaux (scaling et root planing)
	Profondeur des poches $>$ 6 mm	Avulsion, le cas échéant sous couverture antibiotique
	Atteinte de furcation de degré I	Elimination minutieuse et complète des dépôts sous-gingivaux (scaling et root planing), le cas échéant sous couverture antibiotique
	Atteinte de furcation de degré II ou III	Avulsion, le cas échéant sous couverture antibiotique
	Hygiène bucco-dentaire	Evaluation, le cas échéant motivation et instruction sur les liens entre les effets secondaires buccaux et l'intensité de l'hygiène buccale

Tableau 3: conduite à tenir en parodontologie avant l'instauration d'un traitement anti cancéreux (60).

A ce traitement parodontal s'ajoute évidemment le traitement dentaire, notamment des caries, avec les soins conservateurs.

Ce traitement initial est idéalement à réaliser **avant** la chimiothérapie ou la greffe, puisqu'une fois le traitement instauré, il faudra attendre que le patient possède un taux de globules blancs normal, qui réapparaît **2 à 3 semaines après** la cure de chimiothérapie et quelques jours avant la nouvelle cure.

Cependant, quand les conditions générales du patient ne permettent pas le report du démarrage de la chimiothérapie (leucémie aigüe), il n'y a **pas de traitement parodontal planifié avant l'achèvement** de la chimiothérapie d'induction (**Figure 49**). Le traitement parodontal s'envisage alors **entre la phase de consolidation et la phase d'induction**.

Il en est de même lorsque l'état hématologique du patient au moment du diagnostic est tel, que la neutropénie et la thrombocytopénie déjà installées rendent **impossible** la réalisation de ces traitements.

Il est plus facile de réaliser les soins lors d'une greffe, puisque ce traitement est en général planifié à l'avance laissant plus de temps au praticien pour réaliser les soins, que lors d'une chimiothérapie initiée dans l'urgence (**66, 180**).

Cette prise en charge avant les traitements permet donc:

- de **diminuer les complications** orales, notamment les infections bactériennes,
- **diminuer** l'incidence et la sévérité des **mucites**,
- **prévenir** une future bactériémie ou septicémie.

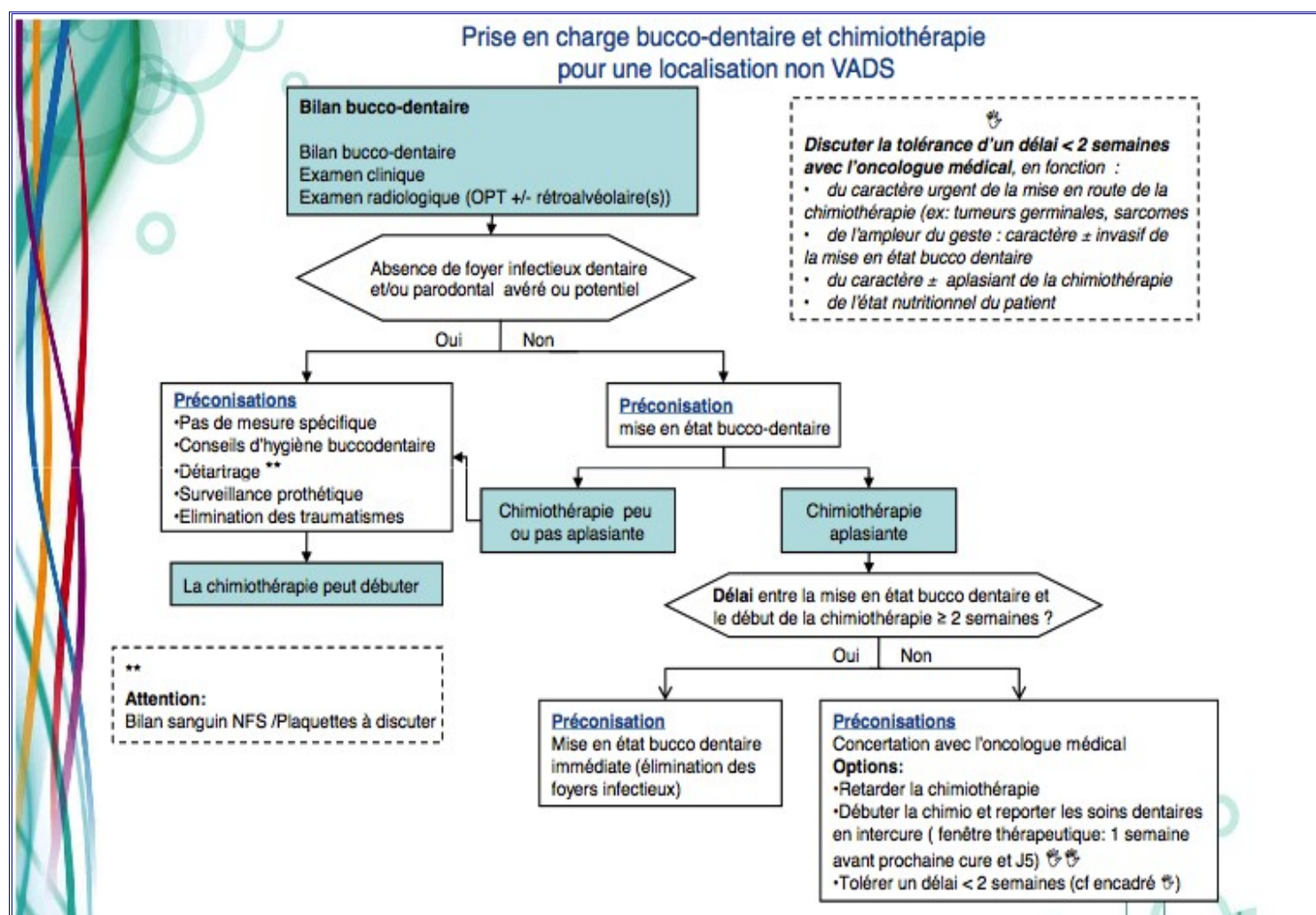


Figure 49: prise en charge bucco dentaire lors de l'instauration d'une chimiothérapie (139)

La diminution de l'inflammation gingivale et la maintenance de l'état parodontal sont à effectuer **pendant toute la durée du traitement (68, 139).**

Une protection antivirale peut être associée avec la prescription d'Aciclovir, ou d'analogues de l'Aciclovir (voir partie suivante).

Pour la prise en charge des manifestations parodontales précoces des hémopathies, la mise en place d'un traitement adapté restaurant un bon **équilibre sanguin** entraîne généralement la résolution des lésions. Un traitement **symptomatique** à base d'antalgiques, de bain de bouche antiseptique ou d'antibiotiques, peut être installé en attendant la résolution, par exemple lors d'une GUN.

3. prise en charge des atteintes parodontales survenant au cours des traitements

3.1 prise en charge de la maladie parodontale

3.1.1. maintien de l'hygiène bucco - dentaire

Lorsque le patient est thrombopénique, le brossage est remplacé par un **écouvillonnage** avec une compresse imbibée de solution bicarbonatée, associée parfois à un antifongique (nystatine, amphotericine B) ou à un anesthésique (xylocaine).

Les bains de bouche alcoolisés sont **proscrits** et remplacés par une alternance de gluconate de chlorexidine et de mélange bicarbonate/ amphotericine B (action antifongique).

Les lésions dues au méthotrexate peuvent être rincées avec un bain de bouche à basse d'acide folique.

3.1.2 soins parodontaux (50, 52, 60, 77, 186)

Pendant les traitements, les soins vont dépendre de **l'état hématologique** du patient, ainsi que de la nature de l'acte dentaire/parodontal pratiqué.

Lors de neutropénie, le traitement est symptomatique car tout acte est proscrit jusqu'à l'augmentation des éléments figurés du sang . Il consiste donc en:

- une administration d' **antibiotiques**, dans le cas d'abcès parodontaux par exemple,
- une administration **d'antibiotiques et l'extraction** en urgence de la dent causale. En cas de taux de plaquettes < 50000/mm³, une transfusion plaquettaire peut être envisagée en accord avec l'hématologue avant l'acte. L'extraction doit être réalisée au moins trois jours avant le début d'une nouvelle cure sous antibiotiques si le taux de PNN<1000/mm³

Entre deux cycles de chimiothérapie, les soins sont **sous le contrôle de la NFS (Figure 50):**

Partie III- La prise en charge de ces problèmes parodontaux

- taux de polynucléaires neutrophiles $>1000/\text{mm}^3$, sinon antibiotiques prescrits de toute manière systématiquement dans le cas d'actes chirurgicaux nombreux;
- taux de plaquettes $>75000/\text{mm}^3$. Si le taux est compris entre $40000/\text{mm}^3$ et $75000/\text{mm}^3$, on peut recourir ou non à une transfusion de plaquettes.

Quand le taux est $<40000/\text{mm}^3$, les soins sont reportés.

Des antibiotiques, antifongiques et antiviraux sont évidemment prescrits **en cas d'infections**.

Cependant il faut être prudent dans la prescription et toujours se référer à l'avis de l'hématologue, car de **nombreuses interactions** sont à redouter:

- activité du méthotrexate diminuée avec utilisation des pénicillines et des corticoïdes
- activité du méthotrexate augmentée avec les tétracyclines

En cas de traitement, il est réalisé **entre les cures (92)**.

Le traitement parodontal pendant les intervalles de chimiothérapie ne diminue pas seulement le risque d'infection systémique, mais aussi l'utilisation d'antibiotiques.

Ceci a un **intérêt médicalement économique**, et permet aussi de lutter contre le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques .

Chez les patients immunodéprimés, notamment les patients greffés, ce type d'infection aux bactéries multi - résistantes peut être fatal.

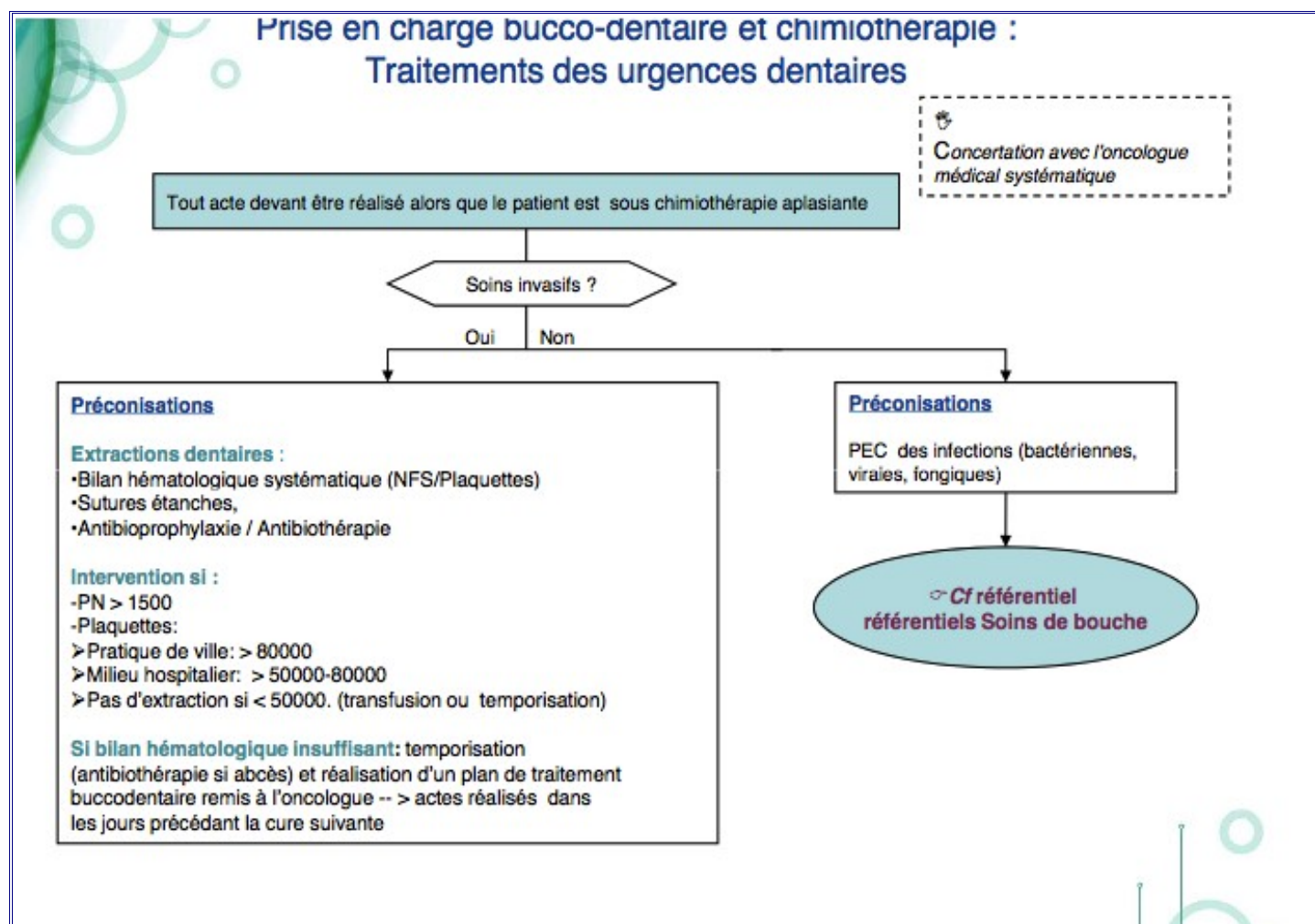


Figure 50: prise en charge bucco dentaire des patients sous chimiothérapie (139)

3.2 prise en charge de l'hypertrophie gingivale médicamenteuse

Se manifestant dans un délai de **1 à 3 mois après** l'instauration du traitement médicamenteux, l'hyperplasie gingivale peut être source de difficulté pour le contrôle de plaque, d'inconfort, de douleurs et de gêne esthétique.

Souvent, l'hygiène bucco dentaire est une **faible priorité** pour les patients transplantés, et, lorsqu'ils consultent, c'est généralement plus pour une gêne fonctionnelle ou esthétique. L'intervention du chirurgien dentiste est donc **primordiale**, afin d'améliorer, entre autres la qualité de vie du patient (**12, 176, 183**).

Il convient tout d'abord d'effectuer le **diagnostic positif** de l'HG, qui repose essentiellement sur:

- l'interrogatoire médical du patient (greffe antérieure?, médicaments?),
- l'examen intra buccal.

Un **diagnostic différentiel** doit être alors établi avec d'autres hypertrophies d'origines différentes: neurofibromatose, lésions dues aux troubles hormonaux (grossesse, puberté,...), manifestation d'une hémopathie (voir deuxième partie).

Une fois le diagnostic posé, il faut alors évaluer cliniquement **l'étendue de l'HG** selon une classification simplifiée (index d'Aas, 1963 (**12**))

- **degré 0**: absence de signes d'hypertrophie gingivale,
- **degré 1**: hypertrophie gingivale limitée aux papilles inter – dentaires,
- **degré 2**: augmentation du volume gingival impliquant les papilles et la gencive marginale,
- **degré 3**: hypertrophie recouvrant les 2/3 des couronnes cliniques.

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte permettra de choisir la thérapeutique **la plus adaptée**.

Il est important de garder à l'esprit que le patient sous ciclosporines est un patient **polymédiqué**: une évaluation de son état de santé et une étroite **collaboration** avec son médecin traitement avant tout traitement dentaire sont primordiales.

De plus, l'immunosuppression induite par la médication, notamment les hautes doses de corticostéroïdes, impose une **antibiothérapie prophylactique** 1 heure avant la réalisation d'un acte sanglant impliquant une bactériémie. Elle se base sur les recommandations de l'AHA (American Heart Association) concernant la prophylaxie de l'endocardite infectieuse à savoir (**60**) :

- 2g d'amoxicilline ou en cas d'allergie aux Beta lactamines,
- 600mg de clindamycine (DALACINE®),
- 1g de pristinamycine (PYOSTACINE®).

Elle est suivie en générale par une **antibiothérapie préventive** poursuivie une semaine après l'acte, en raison de l'état diminué du patient.

La thérapeutique dentaire va s'articuler autour de deux grands axes:

- un traitement non chirurgical,
- un traitement chirurgical.

3.2.1 traitement parodontal non - chirurgical (seul ou combiné avec le traitement chirurgical)

3.2.1.1. contrôle de l'inflammation

L'inflammation gingivale est un co-facteur essentiel de l'HG, et son implication dans la pathogénèse de cette dernière a été prouvée (**12, 176**).

En effet, une **association** entre inflammation gingivale, plaque bactérienne et hypertrophie gingivale, a été enregistrée, puisqu'on a remarqué que les patients incapables de maintenir un environnement buccal sans plaque ont l'HG la plus prononcée.

Cependant, l'interaction précise entre ces drogues et le processus inflammatoire reste peu claire, et chez certains patients, le contrôle de l'inflammation ne **suffit pas** à diminuer l'occurrence ou la récurrence de l'HG. Cette régression incomplète souligne **l'implication d'autres facteurs** dans la pathogénèse de l'HG.

Néanmoins, **l'élimination des facteurs locaux aggravants**, notamment du tarte qui est un facteur de rétention de la plaque, par un traitement parodontal initial, suivi d'une maintenance efficace tous les 3 mois, est un **préalable essentiel** au traitement de l'HG et doit, même si il n'est pas suffisant à lui seul, **toujours précéder** une intervention chirurgicale.

Ce traitement initial parodontal se compose:

- d'une initiation du patient au bon **contrôle de plaque** et à une bonne hygiène bucco – dentaire, au moyen d'une brosse à dent et d'un brossage adapté, complété par les moyens habituels d'hygiène inter proximal (fil dentaire, brossettes inter dentaires). Cette hygiène bucco - dentaire est parfois difficile à obtenir par le patient lorsque l'HG est telle qu'elle recouvre une large totalité des couronnes dentaires. Cette étape peut être complétée par l'introduction de bains de bouche à base de chlorexidine à 0,2%.

- d'une élimination du tarte supra gingival au moyen d'un **détartrage**,
- d'une élimination du tarte infra gingival au moyen d'un **surfacage radiculaire** à l'aide d'instruments manuels ou ultrasoniques.

Ce contrôle de l'inflammation, facteur important de récurrence, passe également par la **suppression de tous foyers infectieux existants**.

Ainsi, une maladie parodontale préexistante doit absolument **être traitée**, avec un traitement initial, complété ou non par une chirurgie parodontale à lambeaux en cas de poches résiduelles.

L'efficacité du traitement parodontal non chirurgical dans la prise en charge de l'hyperplasie gingivale est bien établie (12).

Selon Aimetti et coll., au niveau histologique, il permet de limiter l'infiltrat inflammatoire et de diminuer la prolifération des fibroblastes (4),

3.2.1.2. modification du traitement médicamenteux

Là encore, un dialogue avec le **médecin traitant** et l'hématologue est nécessaire, puisque ce sont eux qui décideront ou non de la substitution de la drogue causale par de nouvelles drogues (Tacrolimus: Prograf®), tout en gardant une efficacité thérapeutique similaire pour le patient.

En général après substitution de la ciclosporine, une **résolution partielle ou totale** peut être observée **2 à 8 semaines après**. Il a été montré que le Tacrolimus diminue la sévérité de l'HG ainsi que les besoins en chirurgie. Il améliore donc l'HG mais ne la **résout pas toujours** complètement puisque tous les patients ne répondent pas favorablement aux changements de médicaments, surtout ceux présentant des lésions **anciennes** en bouche depuis de nombreuses années.

3.2.1.3. antibiothérapie systémique

Plusieurs auteurs évoquent l'utilisation de l'AZYTHROMYCINE (86) dans le traitement de l'HG lié à la ciclosporine, en complément des autres traitements (pendant 5 jours à raison de 250 à 500mg/jour(12)).

Cet antibiotique semble **diminuer les symptômes cliniques**, sans modifier les taux sanguins de

ciclosporine avec plusieurs actions:

- **une action anti inflammatoire gingivale** par son action anti bactérienne
- **une action anti proliférative** par:
 - * diminution de la prolifération des fibroblastes gingivaux,
 - * augmentation de la dégradation du collagène notamment en améliorant l'activité de MMP-2 au niveau des fibroblastes gingivaux.

Ces effets nécessitent encore des investigations supplémentaires, mais on sait que cet effet anti -prolifératif est d'autant plus efficace que le médicament est prescrit **dès les premiers signes** d'HG.

3.2.2. traitement chirurgical

La chirurgie parodontale est indiquée lorsque l'HG persiste, malgré le contrôle de plaque et la substitution par d'autres drogues. Elle dépend également de la sévérité (gêne à l'élocution ou à la mastication) et de l'ancienneté de l'HG.

Différentes techniques chirurgicales existent (12, 40, 99) :

- **gingivectomie à biseau externe 45°(technique conventionnelle)** (Figure 51)

Elle est indiquée (25, 183):

- lors d'HG de **faible étendue** (moins de 6 dents),
- lorsqu'on possède d'une quantité de tissu kératinisé (gencive attachée) **suffisante**.

Attention, si la gencive est fine, car il y a un risque de fenestration gingivale sur l'os alvéolaire.

L'excision reste un défi puisqu'au niveau de l'HG, on note une augmentation de la vascularisation.

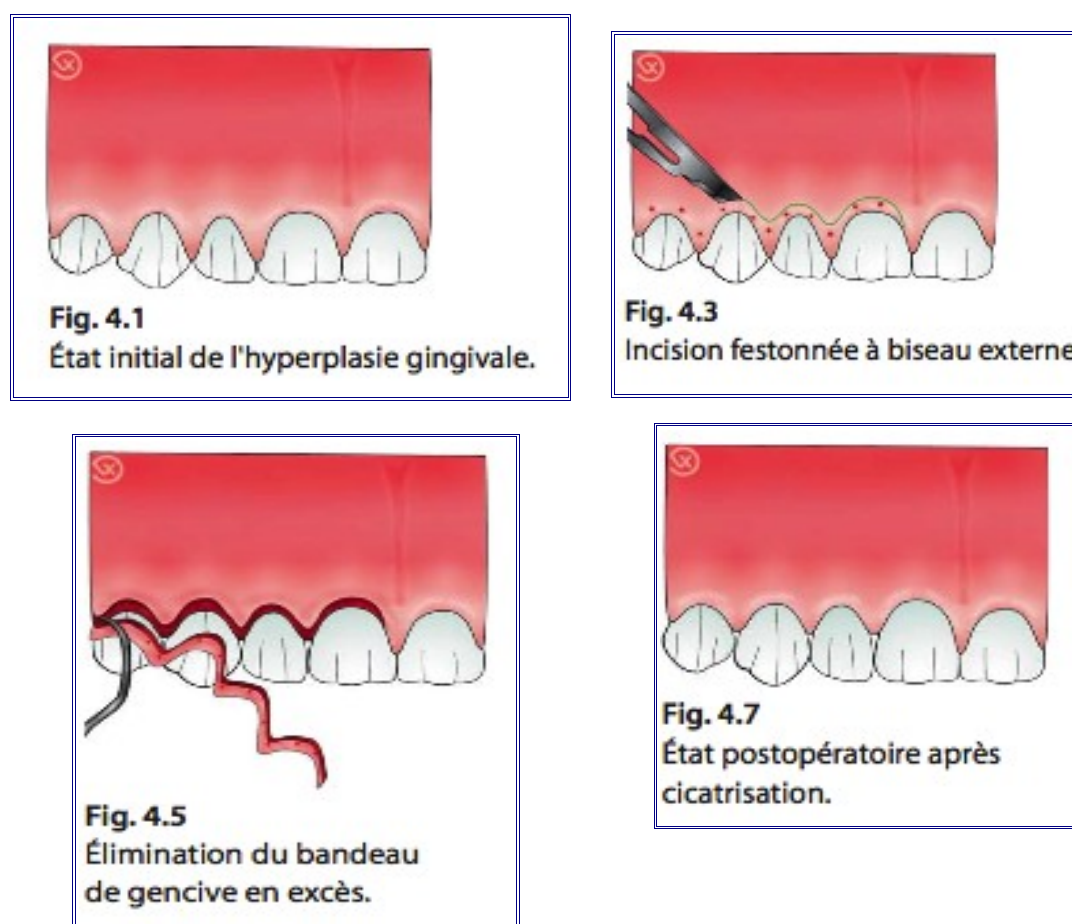


Figure 51: prise en charge de l'HG par gingivectomie à biseau externe (183).

Du fait que les proliférations parodontales induites par le traitement sont très bien vascularisées, l'ablation chirurgicale provoque en général des **hémorragies extrêmement importantes** (12, 60). Les **saignements** per opératoires occasionnés sont très gênants, puisqu'ils entraînent une mauvaise vision lors de la chirurgie. Le risque de saignement post opératoire est également non négligeable. (d'où le port d'une gouttière compressive en résine acrylique après l'intervention). Ces pertes sanguines importantes peuvent parfois, dans de rares cas, aller jusqu'à entraîner une transfusion sanguine.

La cicatrisation de **seconde intention** est généralement plus longue et douloureuse que lors d'un lambeau. Pour s'affranchir de ces effets indésirables, cette chirurgie peut être réalisée à l'aide d'un laser à tissus mous grâce à ces propriétés hémostatiques (60) ou au bistouri électrique.

– **gingivectomie à biseau interne associé à un lambeau parodontal (Figure 52)**

Elle est indiquée dans les cas de grande étendue, selon les considérations anatomiques locales. Elle permet de diminuer les sites opératoires et de faire d'éventuelles corrections osseuses (183).

Le lambeau permet une fermeture berge à berge, ce qui permet une cicatrisation de **première intention** et une réduction des douleurs post opératoires (25). De plus, il permet de retirer plus de tissu interproximal que lors de la gingivectomie classique.

Le traitement chirurgical permet de réduire significativement l'HG, mais les **réurrences** sont **fréquentes**, surtout si la molécule responsable est toujours prescrite.

La récurrence peut être **rapide** dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention. Sachant que l'inflammation gingivale est un facteur important de récurrence, un bon contrôle de plaque, associé à une maintenance tous les 3 mois, est obligatoire.

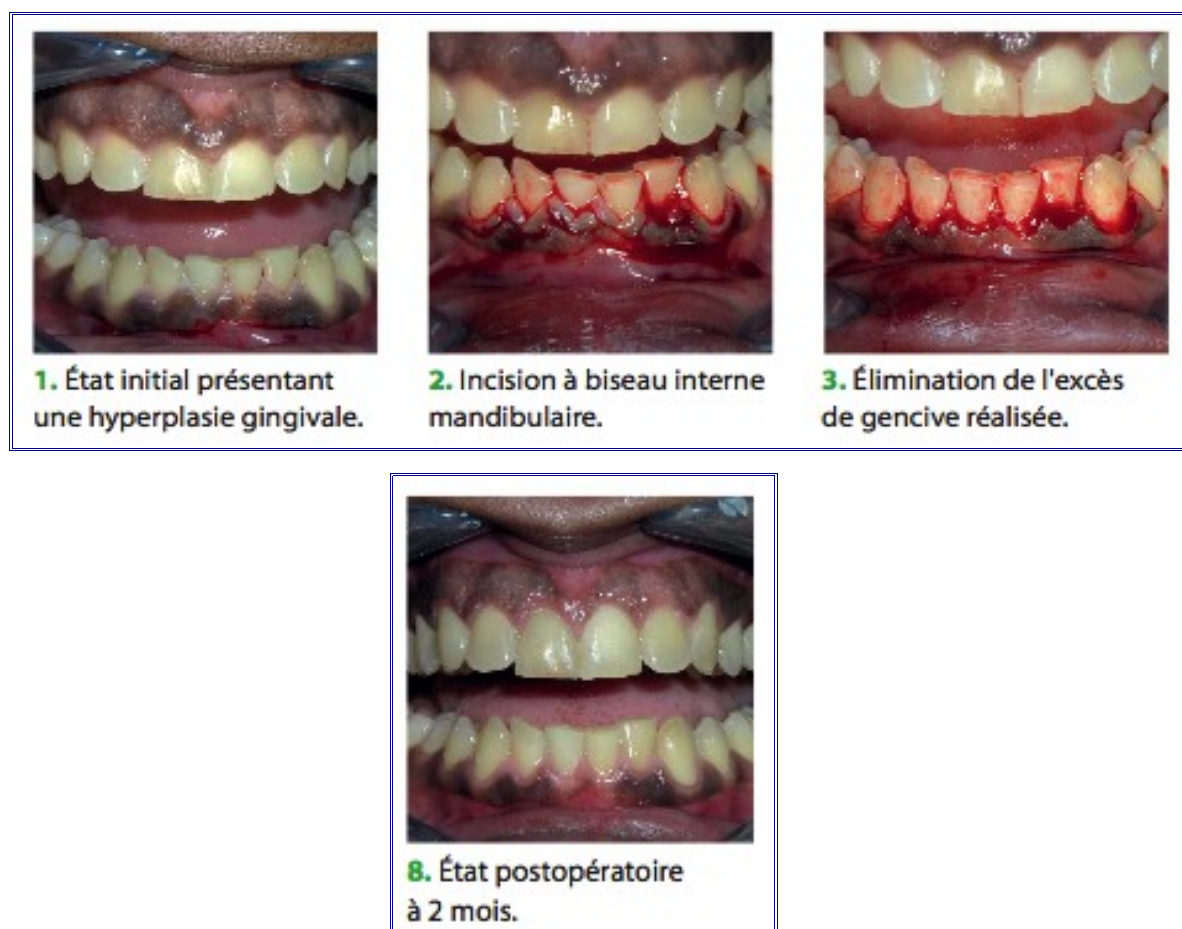


Figure 52: prise en charge de l'HG par gingivectomie à biseau interne (183)

– **place du laser CO² dans la chirurgie**

Des études récentes étudient l'effet du laser dans le traitement de l'hyperplasie médicamenteuse (**40, 69, 142**).

Un étude traite d'une approche chirurgicale combinant gingivectomie conventionnelle et laser CO₂ (**40**). Après une incision à biseau externe effectuée au laser, l'excédent de gencive est retiré avec des curettes classiques. L'hémostase et les contours finaux de la gencive sont ensuite obtenus avec le laser. On observe un épithélium kératinisé au bout de 2 à 3 semaines.

L'utilisation du laser possède des **avantages**:

- une meilleure cicatrisation,
- sa faible énergie de pénétration qui diminue les douleurs post opératoires par effet thermal
- la fréquence des récives diminue quand l'HG traitée est d'origine médicamenteuse (le cas ici), ce qui suggère une réponse spécifique à cette modalité de traitement
- une diminution des saignements post chirurgicaux et pendant la chirurgie, grâce à son côté hémostatique

La récurrence de l'hyperplasie gingivale, plus fréquente lors de la gingivectomie externe conventionnelle que lors des deux autres techniques, peut être attribuée aux effets de la ciclosporine sur une surface plus étendue et non cicatrisée, exposée sans protection dans le milieu buccal.

Cela peut laisser penser que l'occurrence d'un saignement gingival peut être le **précurseur** du développement d'une HG.

3.3. prise en charge de l'ostéochimionécrose

Plus le traitement de biphosphonates est prescrit au long cours, plus le risque d'ostéochimionécrose augmente.

3.3.1 aspect clinique et stade d'OCN

L'aspect clinique de l'OCN a une ressemblance frappante avec l'ORN, avec la présence d'un os exposé, accompagné éventuellement de séquestres (**Figure 53**), et ne répondant pas au traitement chirurgical conventionnel (**123, 177**).

Les signes typiques sont des **douleurs, un gonflement, une infection des tissus mous**, une perte des dents, une fistule.

Les autres symptômes sont une difficulté de manger, de parler, la présence d'un trismus, une halitose, des abcès récurrents. Les signes ou symptômes, qui peuvent apparaître avant l'apparition clinique de l'OCN, sont un **changement au niveau de la santé parodontale**, des ulcères qui ne guérissent pas, une perte de dents ou une infection des tissus mous inexpliquée.

Au **niveau radiographique**, l'altération n'est pas évidente jusqu'à implication osseuse, puisque dans les stades précoces de l'OCN, on ne note pas de changement au niveau de la radio rétro alvéolaire ou de l'OPT.

Une fois l'os touché, on peut observer une sclérose voire une **perte de la lamina dura, ainsi qu'une augmentation de l'espace ligamentaire** (surtout visible au niveau des molaires).



Figure 53: ostéonécrose extensive au niveau du maxillaire droit avec un large séquestre (58)

Il convient tout d'abord de poser le diagnostic de l'OCN et de déterminer le stade. Cette évaluation permettra de choisir la thérapeutique la mieux adaptée (**58, 133**).

- **stade 1**: os nécrotique exposé asymptomatique sans infection

* 1a: exposition osseuse <1cm et non douloureuse

- * 1b: exposition osseuse > 1 cm et non douloureuse
- **stade 2: douleurs et infections**
 - *2a: exposition osseuse < 2cm
 - * 2b: exposition osseuse > 2 cm
- **stade 3: os nécrotique** exposé avec douleurs, infection, et fracture pathologique, ou fistule extra orale, ou ostéolyse, ou ces 3 facteurs associés
 - * 3a: exposition osseuse >3cm
 - * 3b: exposition osseuse avec fracture pathologique

Deux grands types de traitements existent:

3.3.2. traitements préventifs

Jusqu'à ce que l'on ait une meilleure compréhension du rôle des biphosphonates dans la physiopathologie de l'OCN, les mesures préventives restent très importantes.

Elles consistent en:

- un **bon maintien** de l'hygiène bucco - dentaire
- un **examen dentaire minutieux** et l'extraction des dents douteuses, avec un temps nécessaire de cicatrisation avant l'instauration du traitement,
- **des contrôles réguliers**, une maintenance pour les maladies parodontales,
- **la contre indication formelle** de pose d 'implant

Une période de latence existe, de 4 à 6 semaines après le début du traitement par biphosphonates en IV et la formation de l'OCN.

Pendant cette période, les soins dentaires de routine, comme les extractions, la chirurgie mineure et la thérapie parodontale, peuvent être réalisés avec un **faible risque d'OCN**. Un examen minutieux

doit être réalisé, afin que toutes les procédures invasives soient réalisées dans cette période.

Après 6 mois de BP en IV, le risque de développer une OCN **augmente significativement**.

A ce moment , **toute procédure invasive doit être évitée**. Si l' extraction est inévitable, une couverture **antibiotique**, comme les pénicillines, doit être prescrite avant la procédure (2G pendant 7 jours à commencer 48 heures avant le geste). De plus, une **fermeture muqueuse primaire** du site d'extraction au moyen de lambeaux doit être privilégié lors de l'extraction ainsi que l'utilisation d'antiseptiques en per et post op.

C'est pour cette raison que le **bilan bucco dentaire** (avec extraction des dents douteuses) **avant l'instauration** du traitement est **primordial**, afin d'éviter toute extraction une fois le patient sous biphosphonates.

Le traitement parodontal se résume à une **approche non chirurgicale**, les lambeaux étant formellement **contre indiqué** chez ces patients, suivie par une réévaluation six semaines après (73).

3.3.3. traitements curatifs

Il n'existe pas pour l'OCN de traitements effectifs (123) (traitement conservateur médicaux, chirurgie, oxygénothérapie hyperbare, laser thérapie, ozone thérapie,...)

- pour les patients en stade 1 ou 2: l'approche est **conservatrice** avec deux buts:
 - prévenir la progression des lésions,
 - limiter les complications dues aux infections chroniques.

Pour le **stade 1**, des bains de bouche à base de chlorexidine 0,12% sont préconisés, trois fois par jour sans aucun autre traitement.

Pour le **stade 2**, on effectue un débridement superficiel et conservateur du séquestre, une irrigation locale avec la povidone iodée, des bains de bouche hebdomadaire de chlorexidine à 0,12% trois fois par jour, ainsi que des antibiotiques pour traiter l'infection secondaire, et un contrôle de la douleur.

Le débridement consiste à **éliminer l'os mort**, qui agit comme un matériau étranger.

Ainsi ces parties nécrotiques sont des constantes sources d'irritation pour les tissus mous et doivent être enlevées. Il peut être difficile d'obtenir des limites marginales avec un **os viable saignant**, car les os des mâchoires sont métaboliquement endommagés par les biphosphonates. C'est pour ces

raisons qu'un traitement chirurgical agressif doit être reporté, si possible.

Pour traiter l'infection, l'administration **d'antibiotiques en per os ou en intra veineux** fait appel:

- aux penicillines, clindamycine, amoxicilline, aythromicine,
- au traitement antifongique avec Nystatine oral suspension 7 à 10 jours ou antiviral comme aciclovir

Avec cette approche, **90% des patients ont un état stable**, sans douleur avec une bonne qualité de vie.

L'administration à long terme d'antibiotique est très efficace pour contrôler la progression de la maladie (53).

Dans le cas où l'OCN est associée (88) à des implants dentaires, l'antibiothérapie à long terme doit être envisagée en **première intention** (DOXICYCLINE par exemple en raison de sa grande affinité pour l'os). Les implants ne seront déposés **qu'en cas d'échec du traitement médicamenteux**.

- **pour les patients en stade 3:** une résection avec une reconstruction de l'os est souvent nécessaire.

A cause du risque d'échec de chirurgie, le patient doit être informé. En général, la résection est limitée à l'os marginal (alvéolaire), avec mise en place d'un **facteur de croissance**. Dans certains cas, une résection plus large doit être envisagée, avec mise en place de plaques en titane.

L'efficacité de la thérapie d'oxygène hyperbare est **incertaine**.

L'ozone thérapie et le laser possèdent des propriétés antimicrobiennes, néoangiogéniques et de biostimulation.

Le laser à faible intensité augmente la réparation et est associé à une chirurgie conservatrice.

L'ozone thérapie peut être utilisée pendant et après la chirurgie, puisqu'elle stimule la prolifération cellulaire et la guérison des tissus mous.

Arrêter les biphosphonates n'accélère pas la cicatrisation, car les BP sont déjà soudés à l'os. Ces derniers n'étant pas métabolisés, on en trouve donc une haute concentration au niveau de l'os.

3.3.4. place du PRF (plaquettes riches en fibrine) dans le traitement de l'OCN

3.3.4.1. brefs rappels sur le PRF

La cicatrisation des tissus est médiée **par une suite d'événements** intra et extra cellulaires, régulés eux même par des protéines.

Les plaquettes sont les **premiers éléments** impliquées dans la cicatrisation, à travers la formation du clou plaquettaire et le relâchement de facteurs de croissance, qui initient la cicatrisation.

Le PRF décrit pour la première fois par Choukroun et coll..est la seconde génération de concentrés plaquettaires (35).

Ces concentrés en plaquettes sont obtenus par centrifugation, à partir d'un prélèvement sanguin autologue ce qui permet d'enlever les autres composants du sang, comme les globules rouges, blancs,... La concentration de plaquettes **très supérieure** à la normale permet la cicatrisation et la libération de facteurs de croissance au niveau du site, où le PRF est introduit (dans notre cas au niveau de la lésion de l'OCN).

3.3.4.2. utilisation dans le cadre de l'OCN (68, 111, 187)

Comme il n'existe pas de consensus pour la prise en charge de l'OCN, des études cherchent un protocole chirurgical qui favorise à la fois la cicatrisation osseuse et muqueuse, avec un procédé utilisant des facteurs de croissance comme le **PRF**

Le PRF a de **nombreux avantages**:

- action de multiples facteurs de croissance,
- augmentation de la vascularisation, favorisant l'angiogénèse,
- produit autologue: biocompatible, produit sûr
- augmentation du recrutement des fibroblastes et des macrophages et induction de la synthèse de collagène et de protéoglycane,
- augmentation de la capacité de régénération de l'épithélium,
- augmentation de la croissance et la prolifération des ostéoblastes, qui permet la régénération osseuse.

Lors de la chirurgie, on réalise la résection de l'os nécrotique, infecté, avec une extraction éventuelle de la dent causale. La résection marginale de l'os nécrotique s'effectue avec un piézetome, et la surface osseuse est couverte avec une fraction PRGF et une membrane résorbable (**Figure 54**). Les sutures sont réalisées avec un lambeau muco périosté, qui permet de fermer de manière **étanche** le site d'intervention (**111**).

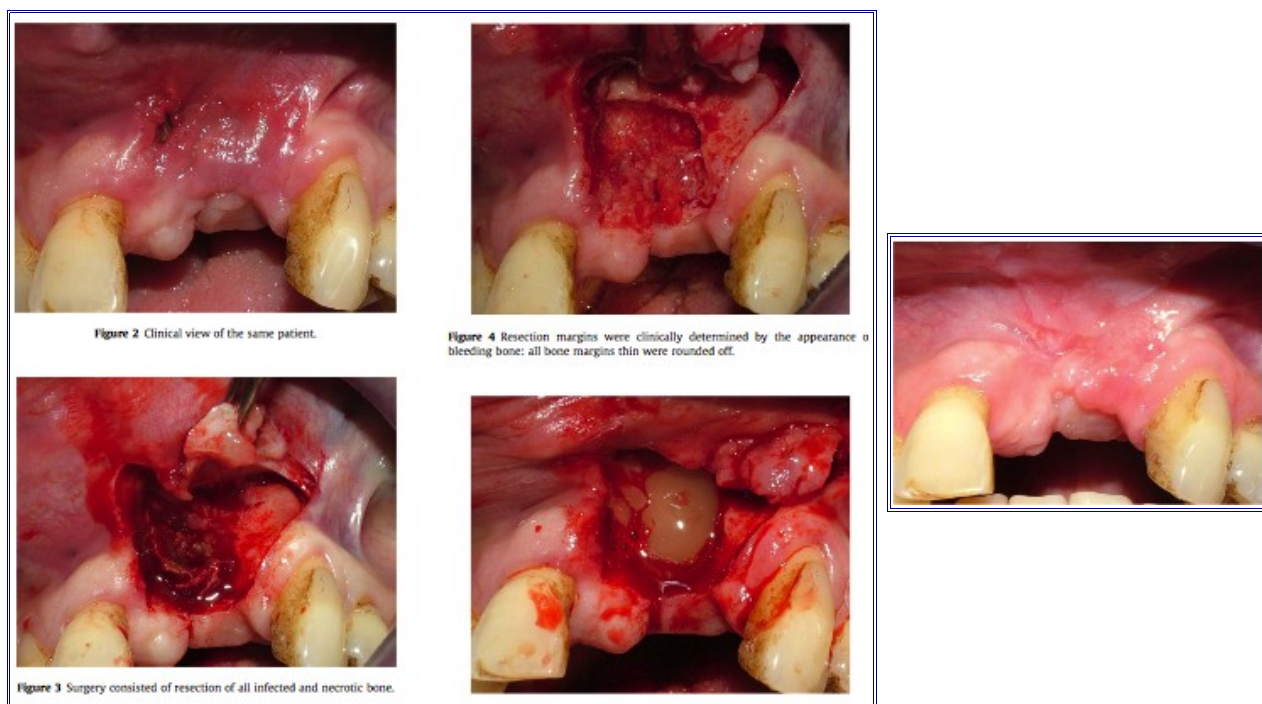


Figure 54: chirurgie lors d'une ostéonécrose avec résection osseuse et mise en place de PRF (111)

On peut également utiliser le PRF, lors de l'extraction d'une dent (**67**) chez un patient à risque d'OCN, en comblant l'alvéole vacante .

Récemment, des cas d'OCN ont été décrits chez des patients cancéreux traités avec d'autres médicaments, comme des anti-angiogéniques et une nouvelle classe d'agents anti résorption. Le chirurgien dentiste va donc être de **plus en plus** confronté à ce type de problème.

3.4. prise en charge de la GVHD orale

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) est une situation **complexe** pour le chirurgien dentiste, puisqu'il doit, à la fois connaître les effets secondaires dus à la chimiothérapie, à l'irradiation corporelle totale, à l'immunosuppression, ainsi que ceux dus à la GVHD (**119, 178**).

La connaissance de ces effets va lui permettre de les prévenir, mais également de les rechercher.

La prise en charge de la GVHD permet de **diminuer les effets secondaires** de l'hyposialie, de surveiller l'évolution des lésions lichénoïdes et de dépister l'apparition de lésions tardives.

Les soins oraux sont une **composante importante dans le traitement** de la GVHD chronique.

Le traitement de la GVHD oral a plusieurs buts:

- **améliorer les symptômes** (douleurs, sécheresse, sensibilité),
- **maintenir les fonctions orales** (alimentation),
- **restaurer l'intégrité muqueuse** en traitant symptomatiquement les lésions ulcéreuses.

La GVHD chronique affecte souvent plusieurs organes: un traitement **systémique** souvent à base de haute dose de corticoïdes est alors requis, quand plusieurs organes sont touchés.

Cependant, la GVHDo est souvent **réfractaire** à ces thérapies systémiques et un traitement complémentaire **topique** est alors nécessaire.

Lorsque la GVHDc affecte seulement la muqueuse orale, les traitements topiques peuvent alors

permettre de prévenir les effets secondaires associés aux traitements systémiques.

3.4.1. prise en charge de la mucite (voir 3.6.)

3.4.2. traitement topique des lésions de la muqueuse orale (10, 52, 102)

Les préparations topiques à base de **stéroïdes** sont les piliers du traitement local de la GVHDo bien que ces drogues ne soient pas, à la base, spécialement connues pour cette indication. Cet autre emploi entraînera d'ailleurs des effets secondaires indésirables au niveau systémique.

D'autres topiques non stéroïdiens et des immunomodulateurs locaux sont également utilisés.

Un traitement **symptomatique** topique de la douleur et de l'inconfort est souvent utilisé en complément, au moyen d'anesthésiques locaux.

- **stéroïdes topiques**

utilisés pour la GVHDo, ils sont également utilisés dans le cadre d'autres pathologies comme le lichen plan buccal par exemple

- budenoside: faible biodisponibilité quand il est absorbé au niveau de la muqueuse buccale, ce qui réduit les effets systémiques,

- dexaméthasone en bain de bouche: il entraîne une rémission complète ou partielle, avec peu d'effets secondaires,

- tacrolimus topique,

- ciclosporine topique en bain de bouche,

- azathioprine topique en bain de bouche ou gel,

- thalidomide topique.

- **anesthésie topique**

Lors de la GVHD, la muqueuse est souvent douloureuse, ce qui entraîne une diminution de l'hygiène bucco - dentaire du patient et **augmente le risque de maladie parodontale**. Face à cette douleur, différents traitements existent:

- anesthésiques locaux: lidocaïne, tétracaïne, benzocaïne en spray, gels ou bains de bouche.

La lidocaïne visqueuse est la préparation la plus utilisée

- l'utilisation de laser CO² permet de diminuer la douleur lors de GVHD sévère

3.4.3 prise en charge de l'hyposialie

- application de **pilocarpine**: sialogogues qui stimulent la sécrétion salivaire (Salagen),
- **salive artificielle**,
- **stimulation** des glandes salivaires avec chewing gum sans sucre.

En améliorant cette xérostomie, on facilite la déglutition, donc l'alimentation, en diminuant parallèlement la colonisation bactérienne de la cavité buccale.

3.4.4. maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire

Une **bonne hygiène bucco dentaire** est très importante pour minimiser au maximum les facteurs locaux aggravants les symptômes oraux. Les soins bucco-dentaires sont essentiels pour prévenir les infections dentaires ou des muqueuses, qui sont toujours une source de danger chez le patient immunodéprimé.

Lors de GVHD, les douleurs buccales associées à la xérostomie entraînent une **diminution** de

l'hygiène bucco dentaire associée à un risque augmenté de carie et de maladie parodontale.

L'utilisation de **bain de bouche à base de gluconate de chlorexidine**, en plus des soins bucco dentaires, permet de diminuer les complications orales. Très utilisé, il permet la formation d'une barrière protectrice constituée d'une membrane blanchâtre, qui résulte de la coagulation du sérum et des protéines salivaires. Cette barrière diminue la sévérité des ulcérations orales, et offre en plus des propriétés anti bactériennes et anti fongiques.

3.4.5. prévention d'une seconde tumeur

Les survivants au long terme de HSCT ont un risque élevé de développement secondaire de cancer notamment de carcinome épidermoïde de la muqueuse orale. Ce risque est encore augmenté, lorsque la HSCT est associée à une GVHD chronique.

Devant toute lésion suspecte, une biopsie de la muqueuse est à effectuer.

3.5 prise en charge des complications infectieuses

Le succès du traitement préventif/ curatif des infections orales chez le patient cancéreux repose sur trois critères:

- identification du patient à risque,
- sélection des patients pour les mesures prophylactiques,
- diagnostic des infections et antibiothérapie empirique.

a. identification du patient à risque

Il est important de déterminer avant les traitements anti cancéreux, qui sont les patients à risque d'infections locales et systémiques.

Les patients à risque d'infections locales sont ceux présentant un **mauvais état bucco dentaire**, des lésions apicales, une parodontite avancée.

Les patients à risque d'infections systémiques sont ceux présentant un taux de polynucléaires **neutrophiles bas** ou une tendance à la **réactivation de l'HSV**.

Le risque que l'infection se développe est établi quand les neutrophiles sont $<500/\text{mm}^3$ et dramatiquement augmenté quand les neutrophiles sont $<100/\text{mm}^3$.

b. sélection des patients pour la mise en place de mesures préventives

L'élimination de tous les foyers infectieux bucco dentaires et le maintien de l'intégrité des muqueuses, première ligne de défense, sont importants chez tous les patients.

La prévention d'une brèche permet de réduire le risque de translocation de bactéries de la cavité buccale vers le sang donc vers la septicémie. Les boissons chaudes et les plats trop chauds seront donc à éviter afin de prévenir toute brûlure ou stress éventuel pour la muqueuse.

Quand le taux de neutrophiles est bas ($<500/\text{mm}^3$), une **antibioprophylaxie fongique** systémique peut être instaurée afin de réduire le risque de candidoses et autres infections fongiques. **L'antibiotique de référence est le fluconazole (94).**

Le risque de réactivation de l'HSV est plus élevé chez les patients avec un taux **d'IgG** (immunoglobulines G) **anti HSV** >10000 (réalisé avec le test ELISA). Chez ces patients, une infection avec réactivation est à craindre chez plus de **80%** des patients sans la mise en place d'un traitement préventif.

Une prophylaxie antivirale à base **d'aciclovir** sera donc instaurée, et le plus souvent limitée seulement à ce groupe de patients à risque.

c. diagnostic des infections

Le diagnostic d'une infection est basé sur:

- les indices cliniques,
- les investigations micro biologiques.

Les biopsies peuvent être utiles, mais peuvent être rarement obtenues (état hématologique du patient trop risqué). **Des échantillons sanguins sont obligatoires** pour l'isolation d'un micro organisme à l'origine d'une infection systémique chez les patients immunodéprimés.

Le traitement des infections orales chez ces patients fait appel le plus souvent à des agents **systémiques**. Une antibiothérapie **probabiliste** sera donnée, en attendant le résultat des prélèvements. En général, lors d'infections orales d'origine bactérienne, elle est basée sur des pénicillines, associées ou non à du métronidazole, qui assure l'effet contre les anaérobies pénicillino résistantes.

Attention à ne pas donner des antibiotiques, qui favorisent une nouvelle colonisation buccale par une **micro flore non endogène**, par suppression de la flore normale. Les infections à micro organismes non endogènes sont en général plus difficiles à traiter et plus sévères.

3.5.1. prise en charge des infections virales (52, 72, 74)

3.5.1.1. prise en charge de l'HSV1

Survenant de novo ou aggravant la mucite, la prise en charge de l'HSV repose sur une approche préventive et curative.

L'infection survient dans la phase d'ulcération de la mucite, entraînant la formation de vésicules, qui aggravent la sévérité de la mucite et donc augmentent les risques de fièvre et de bactériémie.

La mise en place d'une **prophylaxie antivirale** est nécessaire avant le début de la chimiothérapie

pour les patients à risque (voir précédemment).

Le diagnostic de l'HSV1 repose principalement sur:

- une sérologie,
- un prélèvement.

Chez l'immunodéprimé, le traitement de l'herpès repose sur **l'ACICLOVIR**, ou son dérivé à la biodisponibilité orale améliorée: le **VALACICLOVIR**.

L'administration et la posologie vont dépendre de la sévérité des lésions :

- pour une lésion simple: ACICLOVIR 200 à 800mg cinq fois par jour pendant 5 à 10 jours,
VALACICLOVIR 500mg à 1g deux fois par jour pendant 5 à 10 jours.
- pour une lésion extensive: ACICLOVIR en intra veineux.

Chez ce type de patient, on peut être amené à rencontrer des souches de virus présentant une mutation sur la thymidinekinase, indispensable à l'action de l'aciclovir, rendant ainsi ces **souches résistantes (109)**.

On peut alors employer des **substances directement actives mais plus toxiques**, comme le foscavir ou cidofovir . Cependant ce phénomène reste rare.

3.5.1.2. prise en charge du VZV

La plupart des antiviraux utilisés pour le traitement de l'infection au VZV(**112**) sont des analogues nucléosides, avec un antiviral de référence: l'Aciclovir.

Actuellement, de nouveaux antiviraux sont développés pour surmonter la faible biodisponibilité orale de l'ACV. Comme pour le cas de l'herpès, on assiste au développement de souches résistantes aux agents anti viraux.

- traitement de la varicelle chez l'immunodéprimé

Il repose sur: - **l' ACICLOVIR** en IV. On assiste à une inhibition rapide et efficace avec administration de 500mg/m²/jour toutes les 8 heures, avec 1 heure d'infusion pendant 7 jours.

- la **VIDARALINE**, aussi efficace chez l'immunodéprimé

- traitement du zona

- pour les patients à haut risque de dissémination: Aciclovir en IV 5 à 10mg/kg toutes les 8 heures, pendant 7 jours, ou 2 jours après la fin de formation de nouvelles lésions.

- Pour les patients à faible risque de dissémination orale: Aciclovir en per os

3.5.1.3. prise en charge du CMV

Il n'existe malheureusement pas de vaccin efficace contre le CMV. Le principal antiviral utilisé est le **ganciclovir**. Cependant le CMV peut y devenir résistant. On utilisera alors le foscarnet, seul traitement efficace lors de résistance(**51, 150**).

3.5.1.4. prise en charge de l'EBV

Comme nous l'avons décrit, la LOC touche d'abord les bords de langue, mais dans certains cas, des sites muqueux peuvent être affectés.

Il n'existe **pas de thérapie universelle**, mais cette lésion est efficacement traitée avec une haute dose orale de valaciclovir .

Une thérapeutique topique, comme 25% de podophylline seule, ou avec 5% d'aciclovir topique, est très efficace également.

3.5.2. prise en charge des candidoses

Deux modes d'administration peuvent être utilisés:

- les antifongiques **topiques**

Ils entraînent moins d'effets secondaires et d'interactions avec les drogues cytotoxiques utilisées, avec toutefois une efficacité inconstante.

En première ligne, on utilise des pastilles de Nystatin, qui répondent à l'indication d'une candidose oro pharyngée modérée.

Cependant, le patient peut rencontrer des difficultés à les utiliser, avec des traumatismes, notamment lors d'une hyposalivation associée. On préférera alors des bains de bouches, solutions de rinçage à base de nystatine. Chez l'immunodéprimé, on n'utilise pas ces traitements et on a recours directement aux traitements systémiques.

– les antifongiques systémiques

Ils sont indiqués dans le cas de candidoses modérées à sévères, et peuvent être très bénéfiques lorsque l'hyposalivation est un facteur contribuant à l'infection.

On utilise en première intention principalement le fluconazole systémique (Diflucan®), en per os (200mg le premier jour, puis 100 à 200mg/jour pendant 14jours) mieux toléré que l'itraconazole. Attention, car l'utilisation à long terme de ce médicament peut entraîner l'apparition de souches résistantes. Lors de résistance au fluconazole, on utilisera alors l'itraconazole à raison de 200mg/jour (en 1 ou 2 prises) pendant 14 jours.

3.5.4 prise en charge des infections bactériennes

Les infections orales des muqueuses, causées par *Fusobacterium nucleatum* (FN), Aa, *Prevotella*, lorsqu'elles sont localisées, sont traitées par une combinaison de pénicilline et de métronidazole, avec des bains de bouche de chlorexidine.

3.6. prise en charge de la mucite (52, 59, 131, 138, 146)

Comme nous l'avons vu dans les précédentes parties, la mucite est une source de **douleur importante** chez les patients cancéreux, et constitue un site favorable pour la colonisation et la prolifération des bactéries, en particulier des **bacilles à gram négatif** (en augmentation lors de la chimiothérapie).

Elle est également le **prédicateur** de la toxicité gastro intestinale de la mucite et sert donc de facteur limitant pour le traitement.

Les douleurs qu'elle entraîne peuvent être une source de malnutrition, pouvant justifier une alimentation parentérale du patient pendant le temps de sa résolution, avec un risque d'infections

plus fréquentes, dû à l'utilisation de ce type de dispositifs intra veineux centraux. De façon générale, la mucite augmente la morbidité .

La prise en charge de la mucite s'articule autour de **deux grands axes: prévention et traitement**.

En raison de l'absence d'un consensus établi, chaque centre hospitalier ainsi que les centres de lutte contre le cancer (CCL) ont mis en place leur **propre protocole** de prise en charge de la mucite (90).

3.6.1. prévention de la mucite chimio induite

On ne s'intéressera, dans le cadre du traitement des hémopathies malignes, qu'à la mucite chimio induite, le traitement de radiothérapie n'étant pas dirigé au niveau de la cavité buccale.

De nombreuses recommandations ont été éditées; dans le cadre de ce travail nous utiliserons la principale, rédigée par le groupe **MASCC/ISOO** (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology) en 2004 (révisée en 2007: Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal injury).

Lorsque le patient commence un traitement à risque de mucite, plusieurs mesures sont à instaurer: (85, 185)

- **mise au point bucco dentaire avec élimination des foyers infectieux potentiels;**
- **hygiène buccale irréprochable:**

Les soins de bouche de base permettent de diminuer la flore orale microbienne, les douleurs et les saignements. Ils permettent également de prévenir les complications dentaires (caries, gingivite) et de prévenir les infections. Pour la désinfection, ne pas utiliser de chlorexhidine, mais de la povidone iodée

- **mise en place de bain de bouche au bicarbonate:**

Au départ, on recommandait l'utilisation de bain de bouche à base de chlorexhidine et de

Partie III- La prise en charge de ces problèmes parodontaux

nystatine. La chlorexidine connue pour ses propriétés fongiques et bactéricides, permettait la formation d'une barrière protectrice, sous forme d'une membrane blanchâtre grâce à la coagulation du sérum et des protéines salivaires. Plusieurs problèmes découlent de ces deux composants:

- * la chlorexidine n'est pas recommandée selon la MASCC/ISOO pour la prévention de la mucite, et interagit avec la nystatine. Elle augmente l'hygiène bucco dentaire, diminue les candidoses, mais ne réduit ni l'incidence, ni la sévérité des mucites

- * la nystatine est inutile en prévention et contient beaucoup de sucres

Il a été démontré que **«l'action mécanique du gargarisme prime sur le produit utilisé »**.

Le bicarbonate permet donc:

- * de dissoudre le mucus et les débris,

- * une action hydratante et nettoyante,

- * en modifiant le pH de la cavité buccale, une diminution du risque d'infection fongique.

– Utilisation de la cryothérapie orale: ice chips (172)

Elle diminue le flux sanguin au niveau de la muqueuse, donc diminue l'exposition de la muqueuse aux drogues, ce qui entraîne une diminution de l'incidence et de la sévérité de la mucite.

Cette cryothérapie **par vasoconstriction** diminue la toxicité des agents associés aux dommages de la muqueuse, en réduisant la production de médiateurs chimiques. Avec les agents possédant une demi vie courte, comme le Melphalan ou le 5FU, cette technique est très efficace.

La technique consiste à sucer des glaçons, pendant un temps donné selon l'agent employé:

- ***Pour le 5-Fu**: sucer des glaçons pendant 30 minutes, en commençant 5 minutes avant l'administration.

- ***Pour le Melphalan**: sucer des glaçons pendant 60 minutes, en commençant 15 minutes

avant l'administration.

Cette technique en général **bien tolérée** par les patients, peut entraîner des effets indésirables, comme des sensations d'engourdissement dues au froid notamment dans le cas des durées d'une heure, ce qui peut entraîner un problème de compliance chez certains patients.

Elle est surtout recommandée lors du recours à des **hautes doses de Melphalan** et dépend du protocole utilisé au niveau du centre de soins.

– **Utilisation de laser à faible puissance: hélium-néon(He/Ne $\lambda=632,8\text{nm}$) ou diode ($\lambda=650$ à 905nm)**

Plusieurs études ont montré son intérêt, aussi bien au niveau préventif que curatif, dans le traitement des mucites. Il favorise la cicatrisation, diminue la douleur et l'inflammation par :

* son action directe sur le système énergétique mitochondrial,

*la diminution de production des radicaux libres,

*l'activation de la transformation des fibroblastes en myofibroblastes.

Les paramètres d'utilisation ne sont toutefois pas encore validés (type de laser, longueur d'onde, ...).

– **Palifermine (Kepavance®)**

La palifermine est un analogue recombinant du facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF 1). Cette super classe de facteurs de croissance a une capacité de protection tissulaire, notamment par ses effets anti apoptotiques, ou en stimulant la génération de cytokines anti inflammatoires telles que IL-13.

Ces dernières diminuent la production du TNF, qui joue un rôle clé dans la pathogénèse de la mucite. Elle permet ainsi de réduire l'incidence, la sévérité et la durée de la pathologie, chez des patients atteints d'une hémopathie maligne et traités par une chimiothérapie, avant une autogreffe de cellules souches. Son utilisation a montré une diminution de l'utilisation des opioïdes par voie parentérale.

La MASCC/ISOO recommande: 60µg/Kg/j. 3 jours avant le traitement de conditionnement et 3 jours après la greffe.

Quelques points négatifs sont à noter:

*coût, thérapie en IV,

* toxicités cutanées et orales, arthralgies, dysthésie,

* son utilisation n'est pas recommandée pour les tumeurs solides (lymphomes), en raison du risque de prolifération tumorale

– **Caphosol**

C'est une solution sursaturée en phosphate de calcium . Elle supporte le processus inflammatoire et procure une source de phosphate pour réparer la cellule. C'est l'une des 11 interventions préventives retenues par la revue Cochrane en 2009 parmi 33 propositions.

Elle est enregistrée en Belgique comme dispositif médical, et tend à se démocratiser en France mais coûte très cher (90).

Son utilisation dépend du protocole utilisé par le centre local des soins.

– **Prévention de la xérostomie**

Une bonne hydratation orale avec prise d'eau, l'utilisation de salive artificielle (Aequasyl®) ou agonistes cholinergiques (gel orobalance), comme la pilocarpine 5mg (Salagen®), pour stimuler la production de salive, aide à préserver l'intégrité muqueuse.

– **hydratation des lèvres et conseils diététiques (régime non cariogène)**

3.6.2. traitements curatifs de la mucite (85)

Les précédents traitements mis en place lors de la prévention sont à **continuer**, notamment les bains

de bouche bicarbonatés et l'hygiène bucco dentaire drastique.

Les lésions ulcératives prédisposent le patient à développer une infection bactérienne, virale ou fongique. L'**intervention thérapeutique au stade ulcératif** est donc critique pour éviter une infection concomitante, d'où l'importance de prévenir la colonisation bactérienne au moyen d'une **hygiène bucco dentaire parfaite**. Un bon contrôle de plaque permet ainsi d'éviter les irritations de la muqueuse. Pour le moment aucune médication n'a prouvé avec succès éliminer la mucite.

Deux traitements s'ajoutent:

- **traitement d'infections éventuelles** (voir précédemment),
- **traitement de la douleur**: pour soulager le patient et augmenter sa qualité de vie. Le contrôle de la douleur, pour une bonne alimentation, est une part importante de la stratégie de traitement de la mucite.

* local: anesthésiques topiques, bains de bouche à base de morphine.

Ces bains de bouche pourraient être proposés à certains patients avec une mucite très invalidante. Trois articles traitent ce sujet et ce traitement est cité dans la recommandation MASCC. On utiliserait des bains de bouche à 2mg/ml (2‰), qui soulageraient plus les douleurs nociceptives que les douleurs neuropathiques.

* systémique: opioïdes (douleur sévère) ou non opioïdes selon les 3 stades de l'OMS

3.6.3. autres traitements non recommandés par la MASCC ([131](#))

D'autres traitements, semblant prometteurs, avaient été évalués et se sont montrés finalement insuffisants en résultat:

- GM-CSF en bain de bouche : non recommandé (II, grade C),
- Pentoxifylline : non recommandé (II, grade B),
- Bains de bouche « Miracles » (Magic Mouthwashes) . Ces solutions orales contenant des composants variés comme la diphenhydramine, la lidocaïne, la nystatine n'ont pas montré d'efficacité suffisante dans la prévention de la mucite,

- Anesthésiques topiques – pas d'évidence d'efficacité et / ou de sécurité,
- Bains de bouches à base d'allopurinol.

Avec la cryothérapie, ces interventions diminuent la toxicité des drogues sur les muqueuses. Utilisés 4 à 6 fois par jour, ces bains de bouche permettent de prévenir la mucite surtout lors d'action comme le 5FU

- l'utilisation de glutamine orale.

La réduction de l'incidence et de la sévérité des mucites, notamment après une greffe de cellules souches, est la **prochaine étape cruciale** dans la prise en charge dentaire du patient cancéreux.

Une multiplicité d'agents testés dans l'espoir de protéger la muqueuse gastro intestinale montre l'importance de ce problème. Cependant, **aucun agent n'a démontré ces bénéfices, bien qu'un certain nombre montre des promesses cliniques et nécessite des études ultérieures.**

3.7. Implantologie et chimiothérapie

En onco hématologie, le traitement de référence reste la chimiothérapie.

Certaines études se sont penchées sur l'effet de la chimiothérapie et l'ostéo intégration (**101**).

La chimiothérapie, après la mise en place d'un implant, aurait un **petit effet sur l'ostéo intégration** et le taux de survie de ce dernier. Cet effet est variable et dépend du statut immunitaire du patient, ainsi que de la micro flore péri implantaire.

Cet effet, associé à l'immunodépression du patient, entraîne une augmentation du taux d'échec, ce qui contre indique la pose d'implant.

Les recommandations générales pour la pose d'implant préconisent donc:

- une bonne hygiène bucco dentaire, régulière autour des implants déjà posés,
- le report de la pose d'implant après la fin de la chimiothérapie, lorsque les valeurs sanguines seront revenues à la normale.

4. Prise en charge au long cours des patients

4.1. Surveillance des complications tardives

Le chirurgien dentiste occupe une place à part entière dans le **suivi au long cours** de ces patients, notamment dans la prise en charge précoce de complications tardives.

- **Chez les patients greffés**, ou ayant subi une radiothérapie au niveau cervical, (incluant la mandibule) > 30 Gy, un suivi tous les 4 à 6 mois doit être réalisé.

Cette surveillance a plusieurs buts:

- détection d'une GVHD orale pouvant traduire une GVHD chronique. Une prise en charge adaptée des complications, comme la xérostomie ou des lésions lichénoïdes, doit être effectuée.
 - un examen clinique rigoureux de ces mêmes lésions est primordial, car il existe un risque augmenté de survenue d'un carcinome épidermoïde. Une biopsie doit donc être effectuée au moindre doute
- Pour les patients ayant reçu de la **chimiothérapie** et /ou une irradiation corporelle totale, un suivi est nécessaire, notamment chez les enfants, pour observer le développement dentaire (racines raccourcies avec un apex émoussé,..) et appréhender les futures agénésies ou microdonties. Un plan de traitement et une réhabilitation prothétique pourront donc déjà être planifiés. Une visite **tous les**

3 mois, puis tous les 6 mois, est conseillée.

- Pour les **patients sous biphosphonates**, cette surveillance permet de repérer la survenue d'une OCN, devant toute modification de la muqueuse chez le patient ou au moindre symptôme bucco dentaire (mobilité, fistule,...).

Enfin le **risque de récidence** doit toujours rester en tête du praticien, avec un examen clinique rigoureux lors de chaque visite, avec palpation des aires ganglionnaires et biopsie devant toute lésion suspecte en bouche.

4.2 surveillance et maintenance parodontale

Une maintenance régulière, avec un détartrage de routine **tous les 6 mois** est idéale surtout dans le cas des patients sous biphosphonates, pour prévenir l'éventuelle survenue d'une OCN.

Dans le cas d'une extraction, un **protocole particulier** doit être appliqué:

- extraction la plus atraumatique possible,
- évitement des vasoconstricteurs,
- régularisation de la crête osseuse,
- utilisation d'antiseptiques (chlorexidine) en per et post op,
- réalisation d'un lambeau d'épaisseur partielle si nécessaire, pour refermer de manière hermétique le site d'extraction et sutures étanches,
- une couverture antibiotique à large spectre (par exemple à base d'amoxicilline et d'acide

Partie III- La prise en charge de ces problèmes parodontaux

clavulanique comme l'Augmentin® à) est prescrite (de J-1 jusqu'à la cicatrisation complète),

- maintien du traitement par biphosphonates.

Dans certains cas, des patients présentant une parodontite chronique n'ont pas pu bénéficier d'une remise en état parodontal, par faute de temps (urgence d'instaurer le traitement) ou par défaut de diagnostic (signes cliniques frustes sous chimiothérapie).

Chez ces patients, on peut observer une **progression des lésions parodontales**, avec des phases **d'exacerbations aigües** sous forme d'abcès.

Une prise en charge parodontale sera donc à effectuer avec:

- un traitement initial: initiation au contrôle de plaque, détartrage, surfaçage, extraction des dents trop atteintes,
- associé ou non à une prise d'antibiotiques comme le métronidazole (en cas d'abcès associés),
- suivi ou non d'une chirurgie parodontale en cas de poches parodontales résiduelles.

Une fois les valeurs sanguines revenues à la normale (plaquettes, neutrophiles,..), il n'y a pas de contre indications à la chirurgie parodontale, sauf pour les biphosphonates, où la contre indication est absolue.

Chez les patients greffés, avec d'autres médicaments associés à la ciclosporine, une antibioprophylaxie du risque infectieux doit être envisagée éventuellement, suivie d'une antibiothérapie, sur une semaine par exemple en cas de pose d'implants.

4.3. place de l'implantologie chez ces patients

D'après la littérature, les patients soignés dans le cadre de ces hémopathies malignes présentent une **perte précoce** des dents, ainsi qu'un nombre de dents **plus faible** en bouche que celui de patients n'ayant pas subi de traitement.

La thérapie implantaire va donc trouver toute sa place, une fois un plan de traitement prothétique optimal établi. En effet, une **évaluation complète** de l'état buccal, un examen clinique rigoureux et le choix d'un type de réhabilitation prothétique sont des préalables à toute chirurgie .

Il faut toujours garder en mémoire que la **prothèse guide l'implantologie**.

Chez les enfants, l'implant peut être posé dès l'évolution complète du maxillaire, sans limite d'âge et avec un risque minimal. L'évolution de la mâchoire finit en général à 14-18 ans. En deçà de cette limite d'âge, une solution provisoire, au moyen d'une plaque amovible partielle en résine, sera indiquée.

Des réponses tissulaires au niveau osseux et au niveau des tissus mous suivent la mise en place d'un implant dentaire et sont contrôlées par:

- des facteurs de cicatrisation (cytokines, chemokines, facteurs de croissance),
- des facteurs bio mécaniques,
- des facteurs métaboliques (hormones, régime,..).

La maintenance à long terme d'un interface rigide entre l'implant et l'os, nécessaire à une bonne ostéo- intégration, demande un constant remodelage osseux.

A cause de cette complexité de réponse tissulaire, l'ostéo-intégration et la maintenance des implants dentaires peuvent être **influencées par plusieurs facteurs, notamment les maladies systémiques (9, 171)**.

Partie III- La prise en charge de ces problèmes parodontaux

Les implants sont considérés comme indiqués chez des patients dont l'état de santé est jugé «raisonnable», un bon état bucco dentaire (notamment parodontal), qui désirent le remplacement d'une dent manquante et qui ont suffisamment d'os.

Le but de notre examen clinique et de l'anamnèse est donc de définir ce qu'est ce qu'un état de santé «raisonnable», puisqu'en implantologie, la sélection du patient et l'indication clinique optimisent le succès du résultat final.

Différents types de patients vont se présenter en fonction de l'hémopathie traitée.

4.3.1 Patients sous biphosphonates

Les patients traités pour un myélome multiple subissent l'injection en intra veineux de biphosphonates.

Lors de la pose d'un implant, des séries de changements métaboliques surviennent autour de l'os, entraînant la formation d'un lien intime entre l'implant et l'os intrinsèque (**93, 145, 154**).

Si l'os entourant l'implant comporte une concentration moyenne à élevée de BP, le turn over cellulaire et le remodelage indispensables à la bonne ostéo intégration sont empêchés . Une OCN peut se développer alors autour de l'implant (**74, 78**).

Cette classe d'agents est donc une **contre indication absolue à l'implantologie**, même si le patient est guéri de son cancer ou en rémission prolongée (**88, 123**).

4.3.2 patients ayant subi une greffe de cellules souches

Les patients greffés sont sous immunosupresseurs au long cours comme la ciclosporine ce qui est en général une contre indication à l'implantologie.

Une étude sur des lapins a été réalisée afin d'évaluer l'influence de la ciclosporine sur la qualité de l'os autour des implants (**141**). Des injections de ce produit ont été réalisées trois mois après la pose

d'implants. Les résultats de l'analyse osseuse montrent un changement «dramatique» de l'os avec passage d'une corticale dense à une perte de trabéculations osseuses. L'étude suggère donc un effet négatif de la ciclosporine sur l'os, avec un risque de perte de l'implant à plus ou moins long terme.

Cependant, l'évaluation et la prise en charge de candidats à l'implantologie avec des conditions médicales **compromises continuent d'évoluer**.

La littérature est encore très fruste sur ce sujet, mais un cas de pose d'implants chez une patiente ayant subi une greffe de cellules souches pour une LLC est relaté (37).

Cette patiente de 29 ans a développé une GVHD chronique sévère suite à la greffe, avec de multiples complications orales, qui l'ont amené à un édentement complet mandibulaire. Avant sa maladie, elle présentait une denture intacte et une bonne hygiène bucco dentaire.

Le choc psychologique est donc très important pour ces patients et leur demande d'une réhabilitation prothétique fixée compréhensible et justifiée .

Avant de pouvoir bénéficier d'implants, une prothèse amovible complète mandibulaire est réalisée pendant la phase d'achèvement des traitements. La patiente se plaint cependant d'un manque de tenue de la prothèse.

Finalement cinq implants mandibulaires ont été posés après confirmation de la rémission de la leucémie et de la résolution de la GVHD chronique.

Trois ans après, cette patiente a toujours sa restauration prothétique sur ces cinq implants sans qu'aucune complication n'ait été relevée.

L'implantologie chez des patients avec un diagnostic de leucémie venant d'être établi ou **sous traitement est contre indiquée**.

Cependant ceux en rémission ou en guérison peuvent être sélectionnés pour bénéficier de l'implantologie, sous réserve d'un **bilan sanguin «normal»** , ne montrant aucun signe de récurrence cancéreuse.

Une **antibioprophylaxie** préventive est toujours donnée à ces patients puisqu'ils sont considérés comme à risque infectieux avéré en raison de leurs traitements. Elle suit les recommandations de la AHA (voir troisième partie) et est poursuivie, après la pose d'implant, par une antibiothérapie de 6 jours minimum.

Un lambeau muco périosté de pleine épaisseur doit être réalisé, afin de refermer le site

d'intervention de manière hermétique jusqu'à l'ostéo intégration, au moyen de points de suture discontinus.

L'utilisation d'implants dont la connexion pilier/implant n'est pas sous gingivale est à préférer (37).

La pose d'implant chez les greffés est donc possible, mais après la fin de la chimiothérapie et la prise de greffe.

De plus, certains patients greffés peuvent souffrir de xérostomie; la prothèse implantaire est donc le seul moyen efficace d'obtenir une réhabilitation stable (9).

4.3.3. patients ayant subi de la radiothérapie(26)

Comme nous l'avons vu, les patients atteints d'hémopathies malignes subissent rarement des doses supérieures à 50 Gy, et, grâce aux nouvelles techniques de radiothérapie, l'irradiation de la mandibule, lors d'irradiation cervicale, est rare.

Dans le cas d'une irradiation en mantelet au niveau mandibulaire, il est important de **prendre contact avec le radiothérapeute**, pour disposer des champs d'irradiation et décider ou non d'une implantation en secteur irradié.

La pose d'un implant au niveau d'un champ irradié se fait au **cas par cas**, et tient compte du rapport risque / bénéfice pour le patient.

4.3.4. patients ayant subi de la chimiothérapie

Chez les patients en rémission ou en guérison avec des examens biologiques normaux (NFS correcte), il n'existe **pas de contre indications à l'implantologie**.

Il faut toujours être prudent chez des patients de 50 ans ou moins, ayant subi de la chimiothérapie à

haute dose associée et/ou des corticoïdes à haute dose (greffe de cellules souches) pour le traitement d'une hémopathie dans l'adolescence ou entre 20 et 30 ans.

En effet, ils peuvent présenter une **ostéoporose précoce induite par la corticothérapie au long cours (126)**, même au niveau des mâchoires, qui entraîne une faible densité osseuse.

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette, caractérisée par une perte de masse osseuse et des détériorations de la micro architecture osseuse entraînant une augmentation de la fragilité osseuse, avec une susceptibilité à la fracture.

Certaines drogues cytotoxiques utilisées dans le cadre des traitements, peuvent entraîner une ostéoporose secondaire chez les patients.

Il y a actuellement une supposition que l'ostéoporose peut affecter la réussite de l'ostéo intégration de l'implant, tant au niveau maxillaire que mandibulaire. Une faible densité osseuse serait pointée comme une raison possible de non intégration .

Nous ne sommes donc pas sûrs du succès de la thérapie implantaire qui peut être attendue chez des patients atteints d'ostéoporose.

Certains auteurs suggèrent que le risque d'échec est plus élevé, tandis que d'autres montrent qu'aucune relation n'a été établie entre densité minérale osseuse et risque d'échec implantaire (taux de réussite élevé >99%).

Cette ostéoporose a des implications parodontales dues:

- à la relation entre maladie parodontale et ostéoporose,
- à la thérapie mise en place: vitamine D, biphosphonates oraux, hormono thérapie.

4.3.4.1. relation entre ostéoporose et maladie parodontale

Une relation a été trouvée entre ostéoporose et maladie parodontale, bien que des facteurs de confusion jouent un rôle significatif et limitent la compréhension de cette relation (126)

Des associations entre ostéoporose, perte d'attache clinique et récessions gingivales ont été

répertoriées. A l'opposé, d'autres études trouvent un faible lien entre perte d'attache et densité osseuse.

Outre ces études contradictoires, une étude récente suggère que la diminution de la densité osseuse est un **facteur de risque pour la maladie parodontale** plutôt qu'un facteur causal (plaque bactérienne).

D'autres études sont donc nécessaires pour savoir si ce lien est véritablement fondé, mais il faudra donc toujours vérifier le statut parodontal de ces patients atteints d'ostéoporose, afin d'être sûr de poser l'implant dans des conditions optimales.

4.3.4.2. traitement de l'ostéoporose

Les patients atteints d'ostéoporose sont souvent traités par biphosphonates, mais généralement par **voie orale**.

De la même famille que ceux injectés en IV pour le traitement du myélome, ils ont le même mode d'action au niveau des os des mâchoires, mais leur concentration moindre rend le risque d'ostéonécrose **beaucoup plus faible**.

Une étude récente de Duarte et coll. (45) montre que l'Alendronate pourrait prévenir l'influence de la déficience en oestrogènes sur la guérison osseuse autour d'implants en titane.

Cependant, des cas d'OCN chez des patients sous BP oraux ont déjà été reportés (88).

Il est toujours conseillé de se mettre en **relation avec le prescripteur initial** des biphosphonates puisque que lui seul, avec un argument tomодensitométrique, décidera de l'utilité de poursuivre le traitement.

En effet, ce n'est **jamais au chirurgien dentiste** de prendre cette décision et les BP oraux ne doivent jamais être arrêtés lorsque celui ci souhaite effectuer un geste invasif.

Selon les recommandations ADA de Hellstein et coll. de 2011 (73), tout patient avec un foyer infectieux (notamment parodontal) doit être traité même si il existe un risque d'OCN car les risques

et conséquences d'un non traitement sont susceptibles d'induire une OCN.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de données permettant de contre indiquer les implants dentaires chez le patient ostéoporotique sous BP oraux, mais des précautions lors de sa mise en place devront être prises (antibiotiques à large spectre 48 heures avant et jusqu'à cicatrisation complète, sutures étanches, PRF,..). L'ancienneté du traitement (supérieur ou inférieur à deux ans) sera aussi un élément décisionnel pour la pose d'implant. (73)

En dessous de 2 ans de traitement, il n'y a aucun d'OCN reporté. Le patient sous biphosphonates est un patient comme les autres et la prescription d'une antibio-prophylaxie pour un acte de chirurgie intéressant le tissu osseux doit être motivée **par le risque d'infection** et non par le traitement sous biphosphonates (73).

Au dessus de 2 ans, des cas ont été reporté et une **surveillance accrue** est nécessaire. Il faudra donc tenir compte de **l'ancienneté du traitement** (précautions et attention particulières lors des traitements de 4 à 5ans) et de la **capacité de cicatrisation** du patient évaluée, par exemple lors de l'extraction d'une dent (73).

Les implants sont donc possibles sous biphosphonates oraux puisqu'aucune relation n'a pu être prouvée entre leur prise et l'échec implantaire (188).

De même, l'injection en IV, une fois par an, de biphosphonates (Aclasta®) dans le cadre du traitement de l'ostéoporose, **ne contre indique plus la pose d'implant**.

Il faudra toujours se rappeler que le patient ostéoporotique a un risque plus élevé de maladie parodontale et que les patients avec une **maladie parodontale ont un risque plus élevé de développer une OCN sous BP**.

L'implantologie pourra donc être possible, après une bonne évaluation du parodonte (notamment du niveau osseux).

Une **ostéoporose très avancée** sera, en revanche, une contre indication à l'implantologie puisqu'une faible densité osseuse est pointée comme une cause possible de non intégration implantaire.

CONCLUSION

Le chirurgien dentiste est impliqué à part entière dans la prise en charge des patients atteints d'hémopathies malignes, du diagnostic au suivi au long cours.

Toutefois, son rôle et l'impact des maladies parodontales sur l'état de santé générale du patient cancéreux, déjà affaibli, reste sous-estimé.

L'agressivité de ces pathologies oblige parfois à un traitement rapide, afin d'optimiser les chances de guérison. Dans ces cas, la consultation dentaire peut être réalisée de manière superficielle et le bilan parodontal n'est pas toujours effectué.

Le diagnostic parodontal n'étant pas posé avant la mise en place des traitements, le patient est exposé à un risque plus important de septicémie, de fièvre inexpliquée ou d'exacerbations parodontales.

Une consultation dentaire minutieuse, avec un examen clinique rigoureux, un bilan radiologique et parodontal complet, doit être systématiquement réalisée.

Le suivi du patient pendant le traitement et la prise en charge des lésions buccales iatrogènes sont également essentiels pour ne pas augmenter la morbidité chez les patients malades, notamment ceux en état de dénutrition intense.

L'intégration du chirurgien dentiste dans la prise en charge pluri-disciplinaire du malade et une bonne collaboration avec les autres acteurs de santé(médecin, oncologue,...) sont donc essentielles.

La réhabilitation dentaire de ces patients impose une anamnèse et des précautions de réalisation.

L'essor de l'implantologie a permis de faciliter cette restauration de l'intégrité dentaire. Il faut cependant toujours garder en mémoire que tous les patients malades ou guéris de ces affections ne peuvent y avoir recours (injection de biphosphonates en intra veineux). Une sélection de ces patients pour optimiser les chances de succès est donc nécessaire.

Des progrès sont encore à faire, notamment dans la compréhension et la prise en charge de

Conclusion

l'ostéochimionécrose, qui reste une des complications les plus redoutées et les plus graves.

Malgré tout, les nombreuses recherches en cours, notamment sur la mucite, témoignent de la prise de conscience de l'importance d'un bon état dento- parodontal pour l'équilibre de la santé générale .

TABLE DES ABREVIATIONS

AA: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

BP: biphosphonates

CMV: *cytomégalovirus*

CSH: cellules souches hématopoïétiques

EBV: *virus Epstein Barr*

FN: *Fusobacterium nucleatum*

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

GUN: gingivite ulcéro nécrotique

GVHD: graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte)

GVHDa: maladie du greffon contre l'hôte aigüe

GVHDe: chronic graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte chronique)

GVHDo: oral graft versus host disease (maladie du greffon contre l'hôte orale)

HG: hypertrophie gingivale

HSV: virus herpes simplex

ICT: irradiation corporelle totale

IRMT: radiothérapie à intensité modulable

IV: intraveineux

LLA: leucémie aigüe lymphoblastique

LLC: leucémie lymphoïde chronique

MM: myélome multiple

NFS: numération de formule sanguine

LMNH: lymphome malin non hodgkinien

LH: lymphome hodgkinien

LOC: leucoplasie orale chevelue

OCN: ostéochimionécrose

PRF: plaquettes riches en fibrine

PG: *Porphyromonas Gingivalis*

PI: *Prevotella Intermedia*

VZV: *virus varicelle-zona*

ICONOGRAPHIE

Figures:

Figure 1: Les deux principales propriétés des cellules souches hématopoïétiques

Figure 2: L'hématopoïèse et ses différentes lignées cellulaires

Figure 3: Structure moléculaire des biphosphonates

Figure 4: Distribution de dose en « color wash » d'une irradiation corporelle totale réalisée par modulation d'intensité par la tomothérapie hélicoïdale chez un patient où le volume cible était la moelle osseuse

Figure 5: Vascularisation au niveau du desmodonte.

Figure 6: Photographie au microscope optique d'un parodonte de singe montre la richesse vasculaire et les nombreuses anastomoses vasculaires.

Figure 7: Drainage lymphatique du parodonte.

Figure 8: Légère gingivite avec rougeur des papilles interdentaires

Figure 9: Cas d'une gingivite ulcéro nécrotique avec nécrose des papilles interdentaires associée à la formation de cratères recouverts d'une pseudo-membrane grise

Figure 10: Pétéchies gingivales avec saignement gingival spontané secondaire à une thrombocytopénie

Figure 11: Hypertrophie gingivale lors d'une LLC due à l'infiltration gingivale par cellules leucémiques.

Figure 12: Hypertrophie gingivale chez un patient atteint de LLA.

Figure 13: Augmentation importante du volume gingival avec présence d'ulcérations lors d'une LLC

Figure 14: Tuméfaction gingivale lors d'un Lymphome de Burkitt

Figure 15: Tuméfaction gingivale étendue de la première prémolaire mandibulaire au trigone rétromolaire

Figure 16: Tuméfaction gingivale lors d'un myélome multiple

Figure 17: large ulcération palatine lors d'une LLC

Figure 18: *Présence de gingivorragies lors d'une LLA*

Figure 19: *Classification des différents grades de mucite*

Figure 20: *Physiopathologie de la mucite par Sonis*

Figure 21: *Présence de pseudo membranes pouvant être retirées par un grattage doux*

Figure 22: *Gencive rouge très enflammée lors d'une candidose érythémateuse chez un porteur de prothèse complète*

Figure 23: *la lésion montre une large ulcération mucco-gingivale recouverte par une pseudo membrane violacée*

Figure 24: *Gingivostomatite herpétique primaire: érythème et multiples ulcères sur la gencive*

Figure 25: *Ulcère herpétique bien démarqué au niveau de la muqueuse palatine `*

Figure 26: *Vésicules et érosions sur la gencive inférieure lors d'un zona*

Figure 27: *Ulcère gingival lors d'une infection par le cytomégalo virus*

Figure 28: *Photographie clinique d'un cas sévère de stomatite*

Figure 29: *Ostéonécrose maxillaire chez un patient traité pour un myélome multiple*

Figure 30: *Ostéonécrose de la mandibule chez un patient traité par biphosphonates en IV pour une lésion maligne*

Figure 31: *Ulcération gingivale supérieure droite avec exposition des implants*

Figure 32: *Ostéonécrose débutant au niveau d'implants*

Figure 33: *Mode d'action des immunosuppresseurs*

Figure 34: *Hyperplasie gingivale chez un patient prenant de la ciclosporine depuis 6 mois*

Figure 35: *Hypertrophie gingivale chez un patient de 50 ans sous ciclosporine avec un aspect inflammatoire des lésions*

Figure 36: *Graft Versus Host Disease chez un patient ayant subi une greffe de cellules souches*

Figure 37: *Classification de la sévérité de la GVHDo selon le NIH*

Figure 38: *Lésions lichénoïdes lors d'une GVHD orale au niveau de la face interne de la joue*

Figure 39: *Lésions lichénoïdes au niveau des tissus gingivaux*

Figure 40: Sévères récessions gingivales au niveau maxillaire

Figure 41: Sévères récessions gingivales au niveau mandibulaire

Figure 42: Vue d'une radiographie panoramique montrant des racines résorbées en forme de V avec une perte d'os alvéolaire associée au niveau mandibulaire

Figure 43: Système endocrinien

Figure 44: Tuméfaction gingivale localisée

Figure 45: Ulcération au niveau de la muqueuse linguale dans la région de la 46

Figure 46: Arbre décisionnel devant des pétéchies

Figure 47: Arbre décisionnel devant une gingivorragie

Figure 48: Arbre décisionnel devant une hyperplasie gingivale

Figure 49: Prise en charge bucco dentaire lors de l'instauration d'une chimiothérapie

Figure 50: Prise en charge bucco dentaire des patients sous chimiothérapie

Figure 51: Prise en charge de l'HG par gingivectomie à biseau externe

Figure 52: Prise en charge de l'HG par gingivectomie à biseau interne

Figure 53: Ostéonécrose extensive au niveau du maxillaire droit avec un large séquestre

Figure 54: Chirurgie lors d'une ostéonécrose avec résection osseuse et mise en place de PRF

Tableaux:

Tableau 1: Classification des biphosphonates

Tableau 2: Comparaison des effets des biphosphonates au niveau de l'os alvéolaire par rapport aux os longs

Tableau 3: Conduite à tenir en parodontologie avant l'instauration d'un traitement anti cancéreux

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdullah, B. H. Yahya, H. I. Kummoona, R. K. Hilmi, F. A. Mirza, K. B.

Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia.

J Oral Pathol Med. 2002; 31(1):55-8.

2. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, Bezouglaia O, Dry SM, Tetradis S.

Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat.

J Bone Miner Res. 2011; 26(8):1871-8

3. Ahossi V, Boisramé -Gastrin S, Perrot G

Lymphomes non hodgkiniens à localisation mandibulaire: à propos de deux observations.

Med Buccale Chir Buccale 2006; 12: 21-29

4. Aimetti M, Romano F, Marsico A, Navone R.

Non-surgical periodontal treatment of cyclosporin A-induced gingival overgrowth: immunohistochemical results.

Oral Dis. 2008; 14(3): 244-250

5. Akcali A, Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL, Buduneli N.

Periodontal diseases and stress: a brief review

J Oral Rehabil. 2013; 40(1):60-8

6. Aker F, Magera J, Vernino A.

Notes on treating a case of acute lymphocytic leukemia resembling necrotizing ulcerative gingivitis: a case history.

Quintessence Int Dent Dig. 1978; 9(3):51-2

7. Akintoye SO, Brennan MT, Graber CJ, McKinney BE, Rams TE, Barrett AJ, Atkinson JC.

A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients .

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 94(5):581-588

8.Ali Mohammed

Manifestations buccales des hémopathies: diagnostic précoce [en ligne] .Thèse de chirurgie dentaire.Université de Nantes 2011

Disponible sur:<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=8acfa780-e40c-45e8-8ac8-b6993b09901d> (consulté le 10 octobre 2012)

9.Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D

Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss.

Clin Oral Implants Res., 2008; 19(7):670-676.

10.American Academy on Pediatric Dentistry Clinical Affairs Committee;American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs

Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation .

Pediatr Dent. 2008-2009; 30(7 Suppl):219-25

11.Andriani A, Petrucci MT, Caravita T, Montanaro M, Villivà N, Levi A, Siniscalchi A, Bongarzone V, Pisani F, De Muro M, Coppetelli U, Avvisati G, Zullo A, Agrillo A, Gaglioti ;D
Evolution of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective multicentric study .

Blood Cancer J. 2012; 2(3):e62

12.Andrieux C, Bidault P.

Hypertrophie gingivale médicamenteuse.

Rev Odont Stomat 2010; 39:302-311

13.Angst PD, Dutra DA, Moreira CH, Kantorski KZ.

Gingival inflammation and platelet count in patients with leukemia: preliminary results.

Braz Oral Res. ,2011; 25(6):544-549

14.Argiriadou AS, Sardella A, Demarosi F, Carrassi A.

Gingival lesions in a patient with chronic oral graft-versus-host disease: a case report .

J Clin Periodontol. 2003; 30(4):375-378.

15.Arul AS, Verma S, Ahmed S.

A clinical and fine needle aspiration cytology study of gingiva in acute leukemia.

Dent Res J (Isfahan), 2012 ;9(1):80-85.

16.Ashok L, Sujatha GP, Hema G.

Estimation of salivary amylase and total proteins in leukemia patients and its correlation with clinical feature and radiographic finding.

Indian J Dent Res., 2010; 21(4):486-490

17.Auclerc G., Khayat D.

Révision accélérée en hématologie. 2ème ed.

Paris : Maloine, 1990

18.Balci YI, Tavit B, Karabulut E, Kuskonmaz B, Kucukbayrak O, Akyol F, Hascelik G, Cetin M, Uckan D.

Cyclosporine level at the second hour in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients.

Exp Clin Transplant. 2011; 9(5):329-335

19.Barasch A, Coke JM.

Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health.

Periodontol 2000 2007 ; 44:44-54

20.Barrett, A. P.

Gingival lesions in leukemia. A classification.

J Periodontol, 1984; 55(10): 585-588

21. Bercy, Tennenbaum.

Parodontologie du diagnostic à la pratique. page 199

Paris : De Boeck Université, 1996

22.Bergmann OJ.

Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies.

J Clin Microbiol. ,1988; 26(10):2105-2109

23. Bernard J., Levy JP, Vavet .

Hématologie.

Paris : Masson 1996:7-22

24. Bouziane A., Benrachadi L.

Maladies hématologiques : manifestations parodontales et prise en charge.

Rev Odontostomatol, 2002; 21:299-320

25. Borghetti A, Monnet- Corti V.

Chirurgie plastique parodontale 2ème édition;

Edition CdP 2008, page 27

26. Bornstein M, Filippi A, Boser D.

Radiothérapie de la région cervico-faciale: conséquences intra-orales précoces et tardives.

Rev Mens Suisse Odontostomatol. 2001; Vol 111: 1

27. Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE.

Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation.

Br Dent J. 2009; 207(9):E17; discussion 428-429

28. Braun E, Iacono VJ.

Bisphosphonates: case report of nonsurgical periodontal therapy and osteonecrosis.

Int J Periodontics Restorative Dent., 2006; 26(4): 315-319

29. Brouet JC.

Leucémies lymphoïdes chroniques.

Rev Prat, 2001 ;51(20):2231-2234

30. Carmagnola D, Celestino S, Abati S

Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: a pilot study .

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008; 106(6):e10-15

31. Chauvergne J, Hoerni B.

Chimiothérapie anticancéreuse.

Paris : Masson, 1998

32.Cheng A, Daly CG, Logan RM, Stein B, Goss AN.

Alveolar bone and the bisphosphonates.

Aust Dent J. 2009; 54 Suppl 1:S51-61

33.Chung SW, Kim S, Choi JR, Yoo TH, Cha IH.

Osteolytic mandible presenting as an initial manifestation of an adult acute lymphoblastic leukaemia

Int J Oral Maxillofac Surg. 2011; 40(12):1438-1440

34.Choquet S.

L'hématologie : réussir l'internat.

Paris : Ellipses; 2007

35.Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM.

Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. ,2006; 101(3):e56-60.

36.Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ.

Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells.

Bone. 2008; 42(5):848-860

37.Curtis JW Jr.

Implant placement and restoration following bone marrow transplantation for chronic leukemia: a case report.

Int J Oral Maxillofac Implants. 1996; 11(1): 81-86

38.Da Fonseca MA, Hong C

An overview of chronic oral graft-vs-host disease following pediatric hematopoietic stem cell transplantation

Pediatr Dent., 2008; 30(2):98-104

39.Da Fonseca MA, Murdoch-Kinch CA

Severe gingival recession and early loss of teeth in a child with chronic graft versus host disease: a case report

Spec Care Dentist., 2007; 27(2):59-63

40.Darbar UR, Hopper C, Speight PM, Newman HN

Combined treatment approach to gingival overgrowth due to drug therapy

J Clin Periodontol., 1996; 23(10):941-944

41.Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES

Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service.

Aust Dent J.,2003; 48(3):195-197

42.De Beule, F.Bercy, P.Ferrant, A.

The effectiveness of a preventive regimen on the periodontal health of patients undergoing chemotherapy for leukemia and lymphoma.

J Clin Periodontol, 1991; 18(5): 346-347

43.Djouadi

Les leucémies [en ligne]

Disponible sur <http://www.docstoc.com/docs/120833277/7-6-7Pr-Djouadi-Les-leucemies> (consulté le 7 décembre 2012)

44.Djuric M, Jankovic L, Jovanovic T, Pavlica D, Brkic S, Knezevic A, Markovic D, Milasin J.

Prevalence of oral herpes simplex virus reactivation in cancer patients: a comparison of different techniques of viral detection

J Oral Pathol Med., 2009; 38(2):167-173.

45.Duarte PM, de Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nociti FH Jr

Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats

J Periodontol., 2005; 76(1):107-114

46.El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA.

Assessment of oral complications in children receiving chemotherapy

J Clin Pediatr Dent., 2007; 31(4):267-273.

47.Ellegaard, B.Bergmann, O. J.Ellegaard, J.

Effect of plaque removal on patients with acute leukemia.

J Oral Pathol Med, 1989; 18(1): 54-58

48.Enwonwu CO.

Cellular and molecular effects of malnutrition and their relevance to periodontal diseases

J Clin Periodontol. 1994; 21(10):643-657

49.Epstein, J. B.Lunn, R.Le, N.Stevenson-Moore, P.

Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.,1998; 86(6):673-677

50.Epstein, J. B.Stevenson-Moore, P.

Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer .

Oral Oncol. 2001; 37(8): 613-619.

51.Epstein J, Scully C.

Cytomegalovirus: a virus of increasing relevance to oral medicine and pathology

J Oral Pathol Med. 1993; 22(8):348-353.

52.Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Wilkins A, Chavarria MG, Myint H

Advances in hematologic stem cell transplant: an update for oral health care providers

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2009; 107(3):301-312

53.Facon T, Yakoub-Agha, Leleu X.

Myélome multiple.

Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 2003 ; 13014E10

54.Ferland JP.

Macroglobunémie de Waldenström.

Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 1992; 13013E10

55. Ferme C, Reman O.

Lymphome de Hodgkin de l'adulte.

Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 2004; 13016A05

56.Fellah Julien.

L'hématopoïèse [en ligne]

Disponible sur:http://adrien.six.online.fr/IF/Documents/IF2011_IIfa_print.pdf (consulté le 15 août 2012)

57.Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G

Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment.

J Clin Periodontol. 2005; 32(11): 1123-1128

58.Ficarra G, Beninati F.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects

Head Neck Pathol., 2007; 1(2):132-140

59.Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N.

Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment

Bone Marrow Transplant. 2003; 31(1):1-10

60.Folwaczny, Hickel

Aspects de la prise en charge médico-dentaire des patients immunosupprimés 2e partie

Rev Mens Suisse Odontostomatol, 2001 ; Vol 111: 11

61.Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P

The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases
J Periodontol., 1992; 63(4):310-316

62.G. K. Aka Kouakou, R. K Ouattara B. B. M. Harding-Kaba, S.A. Gadegbeku.

Bulles buccales hémorragiques révélatrices d'une leucémie lymphoïde chronique chez un adulte. A propos d'un cas.

Rev. Ivoir. Odonto-Stomatol. 2006, vol. 8, n° 1 pp. 27-31

63.Gleeson P.

Spontaneous gingival haemorrhage: case report

Aust Dent J., 2002; 47(2):174-175.

64.Gomes, M. F.Kohlemann, K. R.Plens, G.Silva, M. M.Pontes, E. M.da Rocha, J. C.

Oral manifestations during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a case report.
Quintessence Int, 2005; 36(4): 307-313

65.Goyal S, Jajoo S, Nagappa G, Rao G

Estimation of relationship between psychosocial stress and periodontal status using serum cortisol level: a clinico-biochemical study

Indian J Dent Res., 2011; 22(1):6-9

66.Gürkan C, Ozcan M, Karakuş O, Zincircioğlu G, Arat M, Soydan E, Topcuoglu P, Gürman G, Bostancı H.

Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogenic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen

Int J Dent Hyg. 2012

67.Han-Hsing Lin1, Michael Perrino DDS2, Gregory Bunza DDS, MS, MPA3

Placement of Growth Factor in Dental Extraction Sites in Patients Receiving IV Bisphosphonate Therapy

Columbia Dental Review 2008-2009 ;Volume 13

68.Haytac MC, Dogan MC, Antmen B.

The results of a preventive dental program for pediatric patients with hematologic malignancies
Oral Health Prev Dent. 2004; 2(1):59-65

69.Haytac CM, Ustun Y, Essen E, Ozcelik O

Combined treatment approach of gingivectomy and CO2 laser for cyclosporine-induced gingival overgrowth

Quintessence Int. 2007; 38(1):e54-9.

70.Haytac MC, Antmen B, Dogan MC, Sasmaz I.

Severe alveolar bone loss and gingival hyperplasia as initial manifestation of Burkitt cell type acute lymphoblastic leukemia

J Periodontol. 2003; 74(4):547-51

71.Hèbuterne Xavier.

Prise en charge nutritionnelle des malades cancéreux [en ligne].Hôpital de l'Archet, Nice

Disponible sur: <http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/> (consulté le 23 octobre 2012)

72.Heimdahl A.

Prevention and management of oral infections in cancer patients

Support Care Cancer. 1999; 7(4):224-8.

73.Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H;

American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents
Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs

J Am Dent Assoc. 2011; 142(11):1243-51.

74.Herpes viridae [en ligne] .

Faculté de médecine de Rennes. 2010

Dispoible sur :http://facmed.univ-rennes1.fr/index.php/ressources_auteur.php?aut=M.%20Michelet%20C.(consulté le 14 octobre 2012)

75.Herve P, Plouvier E, Tiberghien P, Cahn JY.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en hématologie.
Encycl Méd Chir 1998; 13060A10.

76.Hiroki A, Nakamura S, Shinohara M, Oka M

Significance of oral examination in chronic graft-versus-host disease
J Oral Pathol Med. 1994; 23(5):209-15.

77.Holmstrup, P.Glick, M.

Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient .
Periodontol 2000. 2002 ;28:190-205

78.Hou, G. L.Huang, J. S.Tsai, C. C.

Analysis of oral manifestations of leukemia: a retrospective study.
Oral Dis. 1997; 3(1):31-8

79.Huchet Aymeric.

Nouvelles techniques en radiothérapie [en ligne].Service d'Oncologie et de Radiothérapie de l'Hôpital Saint André, 2007

Disponible sur:

<http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/documents/ARCHIVES/2007/151207/AHuchet.pdf> (consulté le 15 octobre 2012)

80.Hutton A, Bradwell M, English M, Chapple I

The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma
Int J Paediatr Dent. 2010; 20(1):15-23

81.INSERM Expertise collective

Trasnplantations d'organes Quelles voies de recherche? [en ligne]

Disponible sur http://www.inserm.fr/content/.../transplantation_d'organes_vers_final.pdf (consulté le 10 décembre 2012)

82.IRMT

La radiothérapie par modulation d'intensité [en ligne]

Disponible sur <http://www.creatis.insa-lyon.fr/rio/Présentations?action=AttachFile>. (consulté le 24 octobre 2012)

83.IRSN

La radiothérapie [en ligne]

Disponible sur: http://www.irsn.fr/FR/base_de_connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/Pages/sommaire.aspx (consulté le 24 octobre 2012)

84.Junquera L, Gallego L, Pelaz A.

Multiple myeloma and bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible associated with dental implants

Case Rep Dent. 2011; 2011:568246

85.Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology.

Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis

Cancer. 2007; 1;109(5):820-31

86.Kim JY, Park SH, Cho KS, Kim HJ, Lee CK, Park KK, Choi SH, Chung WY.

Mechanism of azithromycin treatment on gingival overgrowth

J Dent Res. 2008; 87(11):1075-9.

87.Lartigau Eric

Radiothérapie oncologique: concepts, techniques et applications cliniques.

Edition John Libbey Eurotext ;2009

88.Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants

J Oral Maxillofac Surg. 2010 ; 68(4):790-6

89.Laskaris G.

Atlas des maladies buccales.

Paris : Flammarion 1997:226-244.

90.La mucite buccale [en ligne] , livret

Disponible sur:<http://www.mouthsmadegood.com/fr-fr/nurse-resources/Livret%20Mucite%20Nov%202010.pdf> (consulté le 3 octobre 2012)

91.Lindhe J.

Clinical Periodontology and Implant Dentistry Fifth Edition volume 1

2008, pages 43-48

92.López Begonya Chaveli , Carmen Gavalda Esteve, Ma Gracia Sarrión Pérez. .

Dental treatment considerations in the chemotherapy patient.

J Clin Exp Dent. 2011; 3(1):e31-42.

93.Madrid C, Sanz M.

What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review

Clin Oral Implants Res. 2009; 20 Suppl 4:87-95.

94.Majorana A, Schubert MM, Porta F, Ugazio AG, Sapelli PL

Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management

Support Care Cancer. 2000; 8(5):353-65

95.Manganaro AM, Phillips KM.

Rapidly growing periodontal enlargement

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 89(5):535-8

96.Manohar S. Poojari M.D.S.

Malnutrition and its Effects on Oral Tissues and Dentition Indian

Journal of Dental Education 2011; Vol 4 N°3-4

97.Martinelli-Klay, C. P.Martinelli, C. R.Martinelli, C.Dias, J. B.Cheade, T. C.Lombardi, T.

Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the gingiva initially misdiagnosed as dental abscess .

Quintessence Int. 2009; 40(10):805-8.

98.Martino R, Rámila E, Capdevila JA, Planes A, Rovira M, Ortega Md, Plumé G, Gómez L, Sierra J

Bacteremia caused by Capnocytophaga species in patients with neutropenia and cancer: results of a multicenter study

Clin Infect Dis. 2001; 15;33(4):E20-2

99.Mavrogiannis M, Ellis JS, Seymour RA, Thomason JM

The efficacy of three different surgical techniques in the management of drug-induced gingival overgrowth

J Clin Periodontol. 2006; 33(9):677-82

100.Mawardi H, Giro G, Kajiya M, Ohta K, Almazrooa S, Alshwaimi E, Woo SB, Nishimura I, Kawai T

A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw

J Dent Res. 2011; 90(11):1339-45

101.McDonald AR, Pogrel MA, Sharma A.

Effects of chemotherapy on osseointegration of implants: a case report

J Oral Implantol. 1998; 24(1):11-3.

102.Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, Lee SJ, Lawitschka A, Elad S; International Consensus Conference on Clinical Practice in cGVHD

Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD

Clin Oral Investig. 2011; 15(2):127-39

103.Meurman, J. H.Gronroos, L.

Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections

Oral Oncol. 2010; 46(6): 464-467

104.Meyer U, Kleinheinz J, Handschel J, Kruse-Lösler B, Weingart D, Joos U

Oral findings in three different groups of immunocompromised patients

J Oral Pathol Med. 2000; 29(4):153-8 OK

105.Mezghiche, Lattafi

Que peut cacher une hémorragie buccale? [en ligne]A PROPOS de deux cas cliniques 54ème congrès de la SFMBCB, 03004 (2011)

Disponible sur [http:// www.sfmcb-congres.org/articles/sfmcb/pdf/.../sfmcb-03004.pdf](http://www.sfmcb-congres.org/articles/sfmcb/pdf/.../sfmcb-03004.pdf) (consulté le 11 novembre 2012)

106. Mehtaab, Hoffbrand AV.

Hématologie.

Bruxelles : De Boeck ,2003

107.Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST.

Oral complications in the treatment of cancer patients

Oral Dis. 2011; 17(6):550-9

108.Milstein DM, Bezemer R, Lindeboom JA, Ince C.

The acute effects of CMF-based chemotherapy on maxillary periodontal microcirculation

Cancer Chemother Pharmacol. 2009; 64(5):1047-52

109.Moses SE, Osborne W, Valappil M, Collin M, Lee D, Waugh S, Jackson G, Parry CM, Crowley B

Extensive oral herpes simplex virus type 1 infection in a haematopoietic stem cell transplant recipient not responding to aciclovir

J Clin Virol. 2011; 52(2):67-9

110.Mozzati M, Martinasso G, Maggiora M, Scoletta M, Zambelli M, Carossa S, Oraldi M, Muzio G, Canuto RA

Oral mucosa produces cytokines and factors influencing osteoclast activity and endothelial cell proliferation, in patients with osteonecrosis of jaw after treatment with zoledronic acid.

Clin Oral Investig. 2012

111.Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M.

Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases

Oral Oncol. 2012 ; 48(5):469-74

112.Mustafa MB, Arduino PG, Porter SR.

Varicella zoster virus: review of its management

J Oral Pathol Med. 2009; 38(9): 673-688.

113.Myoken Y, Sugata T, Fujita Y, Asaoku H, Fujihara M, Mikami Y.

Fatal necrotizing stomatitis due to *Trichoderma longibrachiatum* in a neutropenic patient with malignant lymphoma: a case report

Int J Oral Maxillofac Surg. 2002; 31(6):688-91

114.Najafi Sh, Tohidastakrad Z, Momenbeitollahi J

The long-term effects of chemo radiotherapy on oral health and dental development in childhood cancer

J Dent (Tehran). 2011; 8(1):39-43

115.Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB

Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103(1):48-59

116.Nasim VS, Shetty YR, Hegde AM

Dental health status in children with acute lymphoblastic leukemia

J Clin Pediatr Dent. 2007; 31(3):210-3.

117.Nastro Siniscalchi E, Cutroneo G, Catalfamo L, Santoro G, Allegra A, Oteri G, Cicciù D, Alonci A, Penna G, Musolino C, Saverio De Ponte F, Anastasi G, Favaloro A

Immunohistochemical evaluation of sarcoglycans and integrins in gingival epithelium of multiple myeloma patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw

Oncol Rep. 2010; 24(1):129-34

118.Ng SK, Keung Leung W

A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss

Community Dent Oral Epidemiol. 2006; 34(4):252-66.

119.Nedir, Helg, Bischof, Samson.

Manifestations stomatologiques de la GVHD et leurs traitements

Acta Med Dent Helv. 1999; Vol 4: 11

120.Nittayananta W, Apinawatavorngul S, Chungpanich S, Pongpanich S,Kietthubthew S

Burkitt-like lymphoma presenting as a periodontal disease in AIDS patients: a report of two cases
Oral Dis. 1998; 4(4):281-4.

121.Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G.

Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma

Eur J Oral Sci. 2004; 112(1):8-11.

122.Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Krasuska-Sławińska, Dembowska-Bagińska B, Gozdowski D, Daszkiewicz P, Fronc B, Semczuk K.

Bacteria and Candida yeasts in inflammations of the oral mucosa in children with secondary immunodeficiency

J Oral Pathol Med. 2012; 41(7):568-76

123.Oliver R.

Bisphosphonates and oral surgery.

Oral Surgery 2009, Volume 2, Issue 2, 56–63

124.Orbak, R and Z.Orbak

Oral condition of patients with leukemia and lymphoma

J Nihon Univ Sch Dent. 1997; 39(2): 67-70

125.Otmani N, Nachef, Msefer Alaoui.

Management of dental treatment in children with acute leukaemia

Rev Odont Stomat 2004; 33:17-27

126.Otomo-Corgel J

Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy.

Periodontol 2000. 2012; 59(1):111-39

127.Padma R

Stress and periodontal disease

Annals & Essences of Dentistry 2011; Vol. - II Issue 4

128.Park YW.

Non-Hodgkin's lymphoma of the anterior maxillary gingiva Otolaryngol

Head Neck Surg. 1998; 119(1):146.

129.Pecontal N, Pecontal JM.

Chimiothérapie et complications buccales.

Chir Dent Fr 1992; 62(628): 85-89

130.Perrin, Thery

Gingivite ulcéro nécrotique [en ligne]

Disponible sur:<http://http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-dermatologie/Path%20Bucal/erosionsetulcerations/Cours/1002ico.asp> (consulté le 20 décembre 2012)

131.Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group.

Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines

Ann Oncol. 2011; 22 Suppl 6:vi78-84.

132.Petit Isabelle

Les cellules souches hématopoïétiques [en ligne] OK

Disponible sur [http:// carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=721](http://carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=721) (consulté le 05/12/12)

133.Petti S, Polimeni A, Berloco P, Scully C

Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients

Oral Dis. 2012; 19(1): 18-36

134.Porter, S. R.

Gingival and periodontal aspects of diseases of the blood and blood-forming organs and malignancy .

Periodontol 2000.1998; 18: 102-110.

135.Porter, S. R.Matthews, R. W.Scully, C.

Chronic lymphocytic leukaemia with gingival and palatal deposits.

J Clin Periodontol. 1994; 21(8): 559-561

136.Principes généraux de la chimiothérapie [en ligne]

Disponible sur http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct02.php
(consulté le 10 octobre 2012)

137.Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff AJ, Guiot HF, van der Velden U.

Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy.

Support Care Cancer. 2002; 10(6):466-73

138.Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A.

Oral mucositis

Oral Oncol. 2010; 46(6):452-6

139.Référentiel inter régionaux en soins oncologiques de support [en ligne]

Centre Alexis Vautrin

Disponible sur:http://www.afsos.org/IMG/pdf/Chimiothrapie_et_soins_buccodentaires-2.pdf
(consulté le 10 octobre 2012)

140.Reynolds, M. A.Minah, G. E.Peterson, D. E.Weikel, D. S.Williams, L. T.Overholser, C. D.DePaola, L. G.Suzuki, J. B.

Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy

J Clin Periodontol. 1989; 16(3): 185-189

141 Sakakura CE, Marcantonio E Jr, Wenzel A, Scaf G.

Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: a radiographic study in rabbits

Clin Oral Implants Res. 2007; 18(1): 34-39

142.Santi E, Bral M

Effect of treatment on cyclosporine- and nifedipine-induced gingival enlargement: clinical and histologic results

Int J Periodontics Restorative Dent. 1998; 18(1):80-5

143.Santos, F. A.Pochapski, M. T.Pilatti, G. L.Kozlowski, V. A., Jr.Goiris, F. A.Groppo, F. C.
Severe necrotizing stomatitis and osteomyelitis after chemotherapy for acute leukaemia

Aust Dent J. 2009; 54(3): 262-265

144.Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO.

Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis

Oral Dis. 2008; 14(3):277-85

145.Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecchi G, Odin G.

Maxillar osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment and dental implants

Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2007; 108(6):555-8

146.Scardina GA, Pisano T, Messina P

Oral mucositis. Review of literature

N Y State Dent J. 2010; 76(1):34-8.

147.Scheller EL, Baldwin CM, Kuo S, D'Silva NJ, Feinberg SE, Krebsbach PH, Edwards PC,
Bisphosphonates inhibit expression of p63 by oral keratinocytes,

J Dent Res. 2011; 90(7):894-9

148.Schelenz S, Abdallah S, Gray G, Stubbings H, Gow I, Baker P, Hunter PR

Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumors

J Oral Pathol Med. 2011; 40(1):83-9.

149.Schifferle RE.

Periodontal disease and nutrition: separating the evidence from current fads

Periodontol 2000. 2009; 50:78-89.

150.Schubert MM, Epstein JB, Lloid ME, Cooney E

Oral infections due to cytomegalovirus in immunocompromised patients

J Oral Pathol Med. 1993; 22(6):268-73

151.Sciubba JJ, Goldenberg D.

Oral complications of radiotherapy

Lancet Oncol. 2006; 7(2):175-83

152.Scully C, Sonis S, Diz PD

Oral mucositis

Oral Dis. 2006; 12(3):229-41.

153.Sepúlveda Tebache E, Brethauer Meier U, Jiménez Moraga M, Morales Figueroa R, Rojas Castro J, Le Fort Canales P

Herpes simplex virus detection in oral mucosa lesions in patients undergoing oncologic therapy

Med Oral. 2003; 8(5):329-3

154.Serra MP, Llorca CS, Donat FJ.

Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008; 13(12):E755-60.

155.Seymour RA

Effects of medications on the periodontal tissues in health and disease

Periodontol 2000. 2006; 40:120-9.

156.Seymour RA, Jacobs DJ.

Cyclosporin and the gingival tissues

J Clin Periodontol. 1992; 19(1):1-11

157.Seymour RA, Heasman PA

Drugs and the periodontium

J Clin Periodontol. 1988; 15(1):1-16

158. Société Française d'hématologie

La leucémie aigue lymphoblastique [en ligne]

Disponible

sur:http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Leucemieaigue_lymphoblastique.pdf
(consulté le 20 octobre 2012)

159.Société Française d'hématologie

Le lymphome folliculaire [en ligne]

Disponible sur:<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/LymphomeFolliculaire.pdf>
(consulté le 20 octobre 2012)

160.Société Française d'hématologie

La maladie de Hodgkin [en ligne]

Disponible sur: http://sfh.hematologie.net/fr/telechargements/Maladie_Hodgkin.doc (consulté le 20 octobre 2012)

161.Société Française d' hématologie

La leucémie lymphoïde chronique [en ligne]

Disponible sur :

http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Leucemie_lymphoidechronique.pdf (consulté le 20 octobre 2012)

162.Société Française d' hématologie

Le myélome multiple[en ligne]

Disponible sur <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/MyelomeMultiple.pdf> (consulté le 20 octobre 2012)

163.Société Francaise d'hématologie

La maladie de waldenström[en ligne]

Disponible sur <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/MaladiedeWaldenstrom.pdf>
(consulté le 20 octobre 2012)

164.Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA.

Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw

J Am Geriatr Soc. 2011; 59(12):2350-5

165. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case

Clin Oral Implants Res. 2009; 20(12): 1402-1408

166. Simon Z, Tar I, Gáll K, Ivancsó B, Szabó J, Illés A.

Late effect of the cervical irradiation on periodontal status and cariogen flora in hodgkin lymphoma patients

ISRN Hematol. 2011; 2011:823926.

167. Slots J, Rams TE

New views on periodontal microbiota in special patient categories

J Clin Periodontol. 1991; 18(6):411-20

168. Soga, Y. Yamasuji, Y. Kudo, C. Matsuura-Yoshimoto, K. Yamabe, K. Sugiura, Y. Maeda, Y. Ishimaru, F. Tanimoto, M. Nishimura, F. Takashiba, S.

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): 581-587

169. Solis AC, Lotufo RF, Pannuti CM, Brunheiro EC, Marques AH, Lotufo-Neto F.

Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors

J Clin Periodontol. 2004; 31(8):633-8

170. Sonis ST.

New thoughts on the initiation of mucositis

Oral Dis. 2010; 16(7):597-600

171. Sugerman PB, Barber MT.

Patient selection for endosseous dental implants: oral and systemic considerations

Int J Oral Maxillofac Implants. 2002; 17(2): 191-201

172.Svanberg A, Ohrn K, Birgegård G

Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition - a randomised controlled trial
J Clin Nurs. 2010; 19(15-16): 2146-2151

173.Svoboda JM, Dufour T.

Prophylaxie des parodontopathies et hygiène bucco-dentaire.
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23447E10, 2004

174.Szipirglas H, Ben Salma L

Pathologie de la muqueuse buccale.
Paris : Flammarion, 1997:226-244.

175.Szipirglas H, Lacoste JP.S

Manifestations buccales des hémopathies.
Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie-Odontologie,1994; 22-050-A-10

176.Thompson AL, Herman WW, Konzelman J, Collins MA.

Treating patients with drug-induced gingival overgrowth
J Dent Hyg. 2004; 78(4):12.

177.Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, Samson J, Lesclois P, Laredo JD, Namer M

Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis
Crit Rev Oncol Hematol. 2009; 71(1):12-21

178.Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A, Galimberti S, Arrigo C, Biagi E, Pignanelli M, Nicolini B, Rovelli

A.Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia
Bone Marrow Transplant. 1997; 20(10):865-9.

179.Urün Y, Can F, Barış E, Akbulut H, Utkan G, İçli F.

Primary extranodal non-hodgkin's lymphoma presenting as painful gingival swelling
Exp Oncol. 2012; 34(2):134-5.

180.Vasanthan, A.Dallal, N.

Periodontal treatment considerations for cell transplant and organ transplant patients.

Periodontol 2000 2007; 44: 82-102

181.Vasudevan Sanjay.

Rôle of saliva in periodontal health and disease- a review.

Annals and Essences of Dentistry; 2011 Vol.-III Issue4

182.Viera, N. T.Rojas-de-Morales, T.Navas, R. M.Zambrano, O. R.Paz-de-Gudino, M.

Gingivitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children and adolescents suffering from Leukemia 2004

Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2004; 9(5): 399-402; 396-398

183. Vigouroux F

Guide Pratique de chirurgie parodontale

Edition Masson, 2011, chapitre 4 page 91-100

184.Vilmer E, Dhedin N

Leucémie aiguë lymphoblastique.

Rev Prat 2002; 52(2):213-217.

185.Wertz

Soins de support en oncologie cliniques universitaires [en ligne] Saint Luc 14 février 2011

Disponible sur <http://ebookbrowse.com/soins-support-oncologie-14-02-2011-wertz-pdf-d206277113> (consulté le 20 octobre 2012)

186.Wong F, Toljanic JA

A survey of clinicians: prioritization of dental treatment in leukemia patients prior to chemotherapy

Int J Prosthodont. 2009; 22(3):303-6.

187.Wu CL, Lee SS, Tsai CH, Lu KH, Zhao JH, Chang YC

Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts

Aust Dent J. 2012; 57(2):207-12.

188.Zahid TM, Wang BY, Cohen RE.

Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants
J Oral Implantol. 2011; 37(3):335-46

189.Zak M, Spina AM, Spinazze RP, Perkinson WL, Spinazze DJ.

Bisphosphonates and the dental patient: Part 2
Compend Contin Educ Dent. 2007; 28(9): 510-515; quiz 516, 528

190.Zilli T, Miralbell R, Ozsahin M.

Total body irradiation: present and future
Cancer Radiother. 2009; 13(5):428-33

MOEHREL Bethsabée – Manifestations parodontales des hémopathies malignes lymphoïdes et leur prise en charge.

Nancy, 2013:230p.:57 ill.

Th.:Chir.Dent:Nancy:2013.

Mots clés: hémopathies malignes, parodonte, diagnostic précoce, complications

MOEHREL Bethsabée – Manifestations parodontales des hémopathies malignes lymphoïdes et leur prise en charge.

Th. Chir-Dent: Nancy:2013.

Les hémopathies malignes lymphoïdes sont des cancers du sang, dont la fréquence augmente chaque année. Ces affections entraînent des perturbations de la composition sanguine.

Par sa richesse vasculaire et lymphatique, le parodonte sera sensible aux variations des éléments figurés du sang. En conséquence, certaines modifications de son état pourront être décelées chez les patients malades, tant avant le diagnostic, que lors des traitements, ou du suivi au long terme.

Le maintien de son intégrité aura un impact important sur l'état de santé général du patient, et la prise en charge des complications dues aux traitements diminuera significativement la morbidité.

Nous aborderons dans cette thèse le rôle du chirurgien dentiste en tant qu'acteur du diagnostic précoce, la gestion des complications liées à la maladie et à ses traitements, ainsi que le suivi au long cours. La place de l'implantologie dans la réhabilitation dentaire de ces patients sera également évoquée.

JURY: Président : Monsieur P. AMBROSINI Professeur des Universités

Juge : Monsieur J-M. MARTRETTE Professeur des Universités

Juge : Monsieur N. MILLER Maître de Conférences des Universités

Juge : Madame J. GUILLET Assistant Hospitalo-Universitaire

Adresse de l'auteur: MOEHREL Bethsabée

38 rue Baudoche

57070 METZ