UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2020 2020 TOU3-3004

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie CASTELLAN

Le vendredi 24 janvier 2020

TOXICITES BUCCO-DENTAIRES DE L'HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME

Directrice de thèse : Docteur Caroline de BATAILLE

Co-directrice de thèse : Docteur Emmanuelle VIGARIOS

JURY

Président : Professeur Philippe POMAR

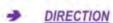
1^{er} Assesseur : Docteur Sara LAURENCIN

2^e Assesseur : Docteur Emmanuelle VIGARIOS

3^e Assesseur : Docteur Caroline de BATAILLE



Faculté de Chirurgie Dentaire



DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESSEURS DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGES DE MISSION

Mr Karim NASR (Innovation Pédagogique) Mr Olivier HAMEL (Maillage Territorial) Mr Franck DIEMER (Formation Continue) Mr Philippe KEMOUN (Stratégie Immobilière) Mr Paul MONSARRAT (Intelligence Artificielle)

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIF

Mme Muriel VERDAGUER

PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr. VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme VALERA, Mr. MARTY

Assistants : Mme BROUTIN, Mme GUY-VERGER
Adjoint d'Enseignement : Mr. DOMINE, Mme BROUTIN, Mr. BENETAH

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL, Mr. ROTENBERG,

Assistants Mme ARAGON, Mme DIVOL.

56.02 PRÉVENTION. ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET)

Professeurs d'Université : Mr. SIXOU, Mme NABET, Mr. HAMEL

Maître de Conférences : Mr. VERGNES, Assistant: Mr. ROSENZWEIG.

Adjoints d'Enseignement : Mr. DURAND, Mile. BARON, Mr LAGARD, Mme FOURNIER

Section CNU 57: Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (Mr. COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mr. BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN, Mme VINEL

Assistants: Mr. RIMBERT, Mme. THOMAS

Adjoints d'Enseignement : Mr. CALVO, Mr. LAFFORGUE, Mr. SANCIER, Mr. BARRE, Mme KADDECH

UNIVERSITÉ TOULOUSE III



DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE + Mr Jean-Philippe LODTER + Mr Gérard PALOUDIER Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

Mr Damien DURAN

> É

ÉMÉRITAT

Mme Geneviève GRÉGOIRE Mr Gérard PALOUDIER

CHIRURGIE ORALE

Professeurs d'Université : Mme COUSTY,

Maîtres de Conférences : Mr. CAMPAN, Mr. COURTOIS.
Assistants : Mr. COURTOIS, Mr. BENAT,

Adjoints d'Enseignement : Mr. FAUXPOINT, Mr. L'HOMME, Mme LABADIE, Mr. RAYNALDI, Mr. SALEFRANQUE

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : Mr. KEMOUN

Maîtres de Conférences : Mr. POULET, Mr BLASCO-BAQUE

Assistants: Mr. TRIGALOU, Mme. TIMOFEEVA, Mr. MINTY, Mme. BLANC

Adjoints d'Enseignement : Mr. FRANC, Mr BARRAGUE

Section CNU 58: Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (Mr ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : Mr. DIEMER

Maîtres de Conférences : Mr. GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
Assistants : Mme PECQUEUR, Mr. DUCASSE, Mr FISSE Mr. GAILLAC, Mme. BARRERE

Assistant Associé: Mme BEN REJEB,

Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. MALLET, Mr. HAMDAN

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : Mr. ARMAND, Mr. POMAR

Maîtres de Conférences : Mr. CHAMPION, Mr. ESCLASSAN, Mr. DESTRUHAUT

Assistants: Mr. EMONET-DENAND, Mr. LEMAGNER, Mr. HENNEQUIN, Mr. CHAMPION, Mme. DE BATAILLE

Adjoints d'Enseignement : Mr. FLORENTIN, Mr. GALIBOURG, Mr. GHRENASSIA, Mme. LACOSTE-FERRE,

Mr. GINESTE, Mr. LE GAC, Mr. GAYRARD, Mr. COMBADAZOU, Mr. ARCAUTE, Mr. SOLYOM,

Mr. KNAFO, Mr. HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme JONIOT. Mr. NASR. Mr. MONSARRAT
Assistants : Mr. CANCEILL, Mr. OSTROWSKI , Mr. DELRIEU,

Adjoints d'Enseignement : Mr. AHMED, Mme MAGNE, Mr. VERGÈ, Mme BOUSQUET

Mise à jour pour le 13 Novembre 2019

Remerciements

A ma maman, je mesure chaque jour la chance que j'aie de t'avoir à mes côtés. Tu es un exemple de force et de courage. Merci d'être toujours là pour moi et de m'accompagner dans les bons comme les mauvais moments de la vie. Ta présence m'est si précieuse.

A mon papa, je te suis tellement reconnaissante d'avoir maintenu l'équilibre de la famille dans les moments difficiles auxquels nous avons été confrontés. Ta réussite est un modèle pour moi. Merci de m'avoir transmis ta force de caractère, je suis fière d'être ta fille.

A mon petit frère Thomas, futur Président de la République. Si vite arrivé, nous avons formé un formidable duo d'inséparables. A présent, nous prenons des chemins différents mais je ne doute pas que notre complicité saura traverser le temps. J'attends impatiemment mon invitation à l'Elysée.

A Pierre-Alexandre, ton prénom suffirait à résumer mes années dentaires. Ensemble, nous avons su surmonter des épreuves et partager des moments de bonheur pour ne plus jamais se quitter. Merci pour ta patience et ton soutien sans faille. Que la suite de notre histoire soit notre plus beau voyage.

A mamie Jeany & papi Coco, il est loin le temps des dictées de mamie et des foots entre les arbres de papi... Maintenant, on parle de vos dents! Merci pour votre accompagnement.

A mes oncles et tantes,

Véronique & Jean-François, vous avez su me donner l'envie de marcher dans vos pas et j'espère devenir une dentiste comme vous l'avez été.

Erlinda & Jean-Pierre, merci pour votre bienveillance et votre soutien quelle que soit la distance.

A mes cousin(e)s, Aude, Simon, Florian, Jeoffrey & Gauvain, vous avez su montrer la voie de la réussite à vos petits cousins. Merci pour votre franchise et votre bonne humeur qui animent nos cousinades et en font d'exceptionnels moments de rire et de plaisir.

A Solange, ma marraine, merci pour ta générosité et ta présence. Malgré tous tes efforts pour sauver ma foi, tu auras au moins réussi à sauver le mien...

A Régis, des pistes de ski aux stages à l'hôpital en passant par les matchs au stadium, tu auras toujours su m'accompagner et me guider et je t'en remercie.

A ma belle-famille, merci pour votre gentillesse, nos moments partagés et de m'avoir fait découvrir un univers différent du mien.

A Maxime et Solène, notre amitié est née d'un petit coup de pouce de la faculté et aura été définitivement scellée par cette post-partiels un peu trop arrosée... Les souvenirs qu'il m'en reste n'étaient que les préludes de nos moments partagés. Vous aurez rendu mes années dentaires meilleures et je vous en remercie.

Aux copains du love, Marie, Francis, Mathieu et Thibaut, rois de la lourdeur et de la poésie, présidents de la bêtise humaine. Merci pour votre « tendresse » et vos blagues qui ne font pas de vague. Comptez sur moi, ma mauvaise foi perdurera.

A Emmeline, Mathilde et Sarah, tout a commencé à vos côtés. Si tout ne s'est pas passé comme on l'aurait souhaité, je suis fière de pouvoir toujours compter sur vous aujourd'hui. Merci pour nos moments partagés.

A Constance, à tes folles soirées qui auront rythmé les miennes et m'en laisseront des souvenirs impérissables, à Paule, à tes plongeons nocturnes si singuliers.

A Guylaine, merci pour ton aide durant ces 3 années de labeur et de m'avoir poussée à suivre cette voie (sans regret!).

Aux Docteurs Bergerin, Bou, Delafoy, Missud et à l'équipe de Balma Dentaire, pour vos conseils et/ou votre confiance à mes débuts.

Une pensée émue pour tonton Philippe, mamie Suzanne et papi Paul, avec qui j'aurais tant aimé partager ce moment.

À notre président du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe POMAR,

- Doyen de la Faculté de Chirurgie-Dentaire de Toulouse,
- Professeur des universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Lauréat de l'Institut de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale de la Salpêtrière,
- Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
- Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques,
- Colonel de réserve citoyenne du service de santé des armées (CDC-RC).

Nous sommes très honorés que vous ayez immédiatement accepté de présider ce jury de thèse.

Nous vous remercions pour l'enseignement que vous nous avez dispensé tout au long de nos années d'études.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur Sara LAURENCIN,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie-Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de participer à notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour la qualité de vos enseignements que nous avons pu apprécier tout au long de notre cursus universitaire.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

À notre co-directrice de thèse,

Madame le Docteur Emmanuelle VIGARIOS,

- Ex-Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier à l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopôle,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur d'Université de l'Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Praticien des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC).

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de codiriger cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir permis de traiter ce sujet qui nous tient à cœur, pour vos conseils et votre disponibilité.

Nous vous remercions également pour la qualité de vos enseignements que nous avons pu apprécier lors de nos dernières années d'études.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

À notre directrice de thèse,

Madame le Docteur Caroline de BATAILLE,

- Assistante Hospitalo-Universitaire à la Faculté de Chirurgie-Dentaire de Toulouse,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme d'études spécialisées en Médecine Bucco-Dentaire,
- Diplôme d'université de Prothèse Complète,
- Diplôme inter-universitaire en Soins Oncologique de Support,
- Diplôme universitaire sur les effets indésirables des thérapies anti-cancéreuses sur la peau, les phanères, les extrémités distales,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie-Dentaire.

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre patience, votre disponibilité et l'intérêt que vous avez exprimé pour ce sujet. Nous vous remercions également pour votre aide et votre confiance, sans lesquelles le résultat final ne serait ce qu'il est.

Nous espérons que cette thèse sera à la hauteur de vos attentes et de votre investissement.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A ma maman,

Table des matières

Int	rc	oductio	n	13
I.		Hormo	nothérapie adjuvante du cancer du sein chez la femme	. 14
	1.	Gén	éralités sur l'hormonothérapie	. 14
		1.1.	Œstrogènes	. 14
		1.2.	Principe et indications	. 15
	2.	Prin	cipales stratégies thérapeutiques actuelles de l'hormonothérapie adjuvante	16
		2.1.	Tamoxifène	16
		2.2.	Inhibiteurs de l'aromatase ou anti-aromatases	19
	3.	Cho	x de l'hormonothérapie adjuvante	. 23
		3.1.	Critères de choix	. 23
		3.2.	Chez la femme en pré ou péri-ménopause	. 25
		3.3.	Chez la femme ménopausée	. 26
	4.	Prin	cipaux effets indésirables généraux des traitements d'hormonothérapie adjuvante	. 27
II.		Toxicit	és bucco-dentaires de l'hormonothérapie adjuvante et soins de support	. 28
	1.	Toxi	cités parodontales	. 29
		1.1.	Maladie parodontale et facteurs de risque	. 29
		1.2.	Maladie parodontale et hormonothérapie	. 31
		1.3.	Ostéoporose, maladie parodontale et hormonothérapie	. 32
		1.4.	Répercussions parodontales et prise en charge	. 32
	2.	Toxi	cités salivaires	. 33
		2.1.	Modifications salivaires et répercussions bucco-dentaires	. 33
		2.2.	Modifications salivaires et hormonothérapie	35
		2.3.	Soins de support pour la prise en charge des modifications salivaires	36
	3.	Alté	rations du goût	. 37
		3.1.	Définition	. 37
		3.2.	Soins de support pour la prise en charge des altérations du goût	. 38
	4.	Imp	act sur la qualité de vie	39
III.		Actu	alité de la prise en charge et de la connaissance des chirurgiens-dentistes	. 41
	1.	Prise	e en charge des patientes	. 41
		1.1.	Suivi	. 41
		1.2.	Soins de prévention « Basic Oral Care »	. 41
	2.	Info	rmation des toxicités auprès des praticiens et des patientes	. 44
		2.1.	Connaissance des chirurgiens-dentistes sur les toxicités de l'hormonothérapie	. 44
		2.2.	Fiches d'information	. 45

Conclusion	46
Annexes	47
Bibliographie	53

Introduction

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France, dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis. Il représente la première cause de décès par cancer chez les femmes. (1)

Le taux de survie nette à 5 ans est estimé à près de 85%. Il s'est amélioré au fil des années grâce aux progrès thérapeutiques majeurs et à la mise en place de campagnes de prévention favorisant un diagnostic précoce. (1)

Cependant, les récidives à 5 ans sont fréquentes (2). Environ deux tiers des cancers du sein chez la femme se développent sous l'influence des hormones sexuelles. L'hormonothérapie adjuvante joue un rôle majeur dans la prévention des récidives des cancers hormonodépendants. De nombreuses patientes commencent chaque année un traitement d'hormonothérapie, associé ou non à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie.

A ce jour, les toxicités générales et orales de la chimiothérapie et de la radiothérapie ont été bien décrites. Les conséquences générales de l'hormonothérapie commencent à être bien déterminées mais il existe un réel manque d'informations et de connaissances sur ses toxicités bucco-dentaires. Ce traitement est administré pendant plusieurs années. L'ensemble de ces toxicités durent dans le temps et ont un impact considérable sur la qualité de vie des patientes.

Il apparaît important d'informer les patientes, les chirurgiens-dentistes ainsi que les autres professionnels de santé afin de proposer aux femmes atteintes du cancer du sein une prise en charge globale adaptée à leurs besoins.

Dans une première partie, nous définirons l'hormonothérapie, ses indications et ses thérapeutiques principales. Puis, nous nous intéresserons aux différentes toxicités bucco-dentaires qu'elle induit. Enfin, nous ferons un état des lieux sur les connaissances actuelles des chirurgiens-dentistes sur les toxicités bucco-dentaires et nous proposerons des fiches d'information : l'une destinée aux patientes et l'autre aux chirurgiens-dentistes.

I. <u>Hormonothérapie adjuvante du cancer du sein chez la</u> femme

1. Généralités sur l'hormonothérapie

1.1. Œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles essentielles dans la physiologie féminine qui interviennent dans la régulation de différents systèmes de l'organisme (reproducteur, squelettique, cardio-vasculaire et nerveux central). (3)

Ils exercent leur action en se liant aux récepteurs hormonaux présents à la surface de certaines cellules (4). Cette liaison entraîne la prolifération des tissus épithéliaux sensibles aux œstrogènes (5).

S'ils sont nécessaires pour la croissance et le développement tissulaires ainsi que pour différentes fonctions neuroendocriniennes, ils participent également à certains mécanismes de carcinogénèse (6). Il est établi que l'œstrogène est l'hormone principalement incriminée dans le développement et la récidive du cancer du sein (7).

Chez les femmes pré-ménopausées, les œstrogènes sont essentiellement produits par l'ovaire et contrôlés par les hormones hypophysaires : FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone). (6)

Chez les femmes ménopausées, la fonction ovarienne se met au repos ; les œstrogènes sont alors principalement produits dans les tissus périphériques (par exemple, le foie, la peau, les muscles et le tissu adipeux) à partir des androgènes, transformés en œstrogènes par une enzyme : l'aromatase. Bien que les concentrations d'œstrogènes circulants soient très faibles après la ménopause, les tissus périphériques génèrent des concentrations suffisantes pour favoriser le développement du cancer. (6)

1.2. <u>Principe et indications</u>

La majorité des cancers du sein sont hormonodépendants : le tissu tumoral exprime des récepteurs hormonaux et les œstrogènes en stimulent ainsi la croissance. Ils peuvent atteindre aussi bien des femmes pré-ménopausées que des femmes ménopausées. (6)

L'hormonothérapie est un traitement systémique permettant de supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules tumorales. (8)

Il est possible d'interférer dans le développement et de réguler la progression des cancers hormonodépendants (6) :

- en bloquant :
 - o l'action des œstrogènes sur les récepteurs (exemple : le tamoxifène) ;
 - o la synthèse périphérique des œstrogènes (exemple : les inhibiteurs de l'aromatase);
- ou en supprimant la production ovarienne des œstrogènes (exemple : les agonistes LH-RH) (9).

Avant de commencer tout traitement d'hormonothérapie, il est donc nécessaire de définir l'hormonosensibilité d'une tumeur (3). Elle est dite hormonosensible si des récepteurs hormonaux sont détectés dans le tissu tumoral (10). L'expression du récepteur aux œstrogènes est déterminée par technique d'immunohistochimie sur des blocs tumoraux inclus en paraffine (11).

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes, RE- α ou RE- β , de tailles et de structures similaires (tous deux compris entre 530 et 600 acides aminés) (3). La présence du RE- α (40 à 70 % des cancers du sein) est considérée comme un facteur prédictif positif dans la réponse à l'hormonothérapie (12).

L'hormonothérapie peut être indiquée (7) :

- en situation métastasique,
- ou en thérapie adjuvante, afin de diminuer les risques de récidive locorégionale, de cancer controlatéral et d'évolution sous forme de métastases à distance.

2. <u>Principales stratégies thérapeutiques actuelles de l'hormonothérapie</u> adjuvante

2.1. <u>Tamoxifène</u>

Pendant plus de 30 ans, le tamoxifène (Nolvadex®) a fait ses preuves dans le traitement et la prévention du cancer du sein hormonodépendant chez la femme. Il est actuellement le traitement de référence (en particulier chez la femme pré-ménopausée) et le médicament auquel sont comparées les nouvelles thérapies. (4) (12)

2.1.1. Métabolisme du tamoxifène

Le tamoxifène (figure 1) est un ligand synthétique anti-œstrogénique, créé sur la base des interactions du 17β-estradiol (E2) et du récepteur aux œstrogènes dans le cancer du sein ; E2 (figure 2) étant le ligand primaire qui produit les résultats œstrogéniques. (4)

Figure 1 : molécule de tamoxifène (4)

Figure 2 : molécule de 176-estradiol (4)

Le tamoxifène (trans-1-(4-β-dimethylaminoethoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-ene) est une prodrogue, métabolisée en métabolites actifs par la voie médiée par le cytochrome P450 (figure 3).

Dans un premier temps, il est métabolisé en deux métabolites primaires :

- l'un majeur (90%) : le N-desméthyltamoxifène, par l'activité des CYP3A4/5,
- l'un mineur (10%) : le 4-hydroxytamoxifène, par celle du CYP2D6.

Dans un second temps, ils sont tous deux métabolisés en un métabolite secondaire : le 4-hydroxy-N-desméthyltamoxifène ou endoxifène par, respectivement, les activités du CYP2D6 et des CYP3A4/5. L'endoxifène sera ensuite métabolisé en norendoxifène par les CYP3A4/5.

Le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène sont des métabolites actifs importants, de puissance similaire, responsables de l'activité biologique anticancéreuse du tamoxifène. (12) (13)

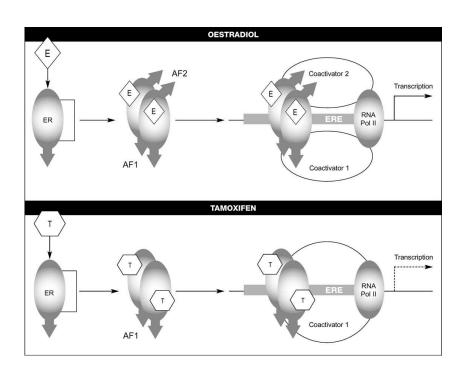
Figure 3 : métabolisme du tamoxifène (13)

2.1.2. Mécanisme d'action du tamoxifène

Le tamoxifène appartient à la classe des Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Œstrogènes (SERM): il bloque les récepteurs aux œstrogènes de cellules spécifiques. En fonction de son emplacement, il peut être classé comme un agoniste ou un antagoniste (3). Par exemple, dans le sein, il agit comme un antagoniste, entraînant l'interruption de la transcription des gènes régulés par les œstrogènes et la perturbation des effets prolifératifs des œstrogènes sur le sein (11).

Dans une cellule cible, l'œstrogène se lie à son récepteur (RE). Le complexe œstrogène-RE s'homodimérise et se lie à des séquences d'ADN dans les régions régulatrices des gènes sensibles aux œstrogènes. Les deux fonctions d'activation transcriptionnelle du complexe œstrogène-RE, AF1 et AF2, interagissent avec des co-activateurs transcriptionnels pour stimuler l'activité de l'ARN polymérase, régulant ainsi l'activité des gènes. (3) (4)

Le tamoxifène exerce son action en inhibant de façon compétitive la liaison de l'æstrogène à son récepteur. Le complexe tamoxifène-RE s'homodimèrise et se lie aux séquences d'ADN des gènes sensibles aux æstrogènes. Toutefois, seul AF1 est actif. L'inactivité de l'AF2 entraı̂ne une atténuation de la transcription des gènes sensibles aux æstrogènes et de la liaison du co-activateur (4). La liaison du tamoxifène au RE- α augmente l'association à des protéines corépresseurs qui inhibent activement la transcription des gènes (12).



Mécanisme d'action de l'æstradiol et du tamoxifène (4)

Il a été suggéré que le tamoxifène ait également des mécanismes d'action auxiliaires. Il pourrait affecter les cellules épithéliales malignes du sein indirectement en modulant le taux de cytokines, au niveau local comme systémique. Il stimulerait la production du facteur de croissance inhibiteur « facteur de croissance transformant β » qui peut agir sur les cellules de carcinome du sein d'une manière paracrine négative. Le tamoxifène réduirait aussi la production du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), qui agit comme un puissant mitogène pour le cancer du sein et a des effets anti-angiogéniques. (4)

2.1.3. Dosage

Le dosage du tamoxifène (Nolvadex®) est de 20 mg/jour. (7)

2.2. <u>Inhibiteurs de l'aromatase ou anti-aromatases</u>

L'émergence des inhibiteurs de l'aromatase, ou anti-aromatases, est apparue comme une alternative au tamoxifène. De nos jours, ils sont le traitement le plus fréquemment utilisé chez la femme ménopausée. (6) (8)

2.2.1. Différents inhibiteurs de l'aromatase

• L'aminoglutéthimide (Orimetene®) (figure 4) est un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien de première génération. Il a été le premier inhibiteur de l'aromatase à être utilisé. Il a été retiré en raison de son manque de spécificité pour l'enzyme aromatase et ses effets indésirables. (5) (14)

Figure 4 : molécule d'aminoglutéthimide (6)

• Le formestane (Lentaron®) (figure 5) est un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien de deuxième génération. Il est considéré comme un prototype à partir duquel les différentes séries d'inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens ont été mises au point. (6)

Figure 5 : molécule de formestane (6)

- Les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération sont plus spécifiques de l'inhibition de l'enzyme aromatase. Actuellement, il en existe trois en usage clinique. Ils sont divisés en 2 types selon leur mécanisme d'action (14):
 - l'inhibiteur stéroïdien de type 1 : exémestane (Aromasine®) (figure 6). C'est un analogue des substrats naturels (androstènedione (figure 7) et testostérone (figure 8)).
 - les inhibiteurs non stéroïdiens de type 2 : anastrozole (Arimidex®) (figure 9) et létrozole (Fémara®) (figure 10)

Figure 6 : molécule d'exémestane (6)

CH₃OH

Figure 7 : molécule d'androstènedione (5)

Figure 8 : molécule de testostérone (5)

Figure 9 : molécule d'anastrozole (6)

Figure 10 : molécule de létrozole (6)

Leurs efficacités et leurs profils de toxicité sont considérés comme équivalents. (7)

2.2.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase

Quand la production œstrogénique ovarienne cesse à la ménopause, les œstrogènes continuent d'être synthétisés dans différents compartiments tissulaires à partir des androgènes circulants, produits par les glandes surrénales et transformés en œstrogènes par l'enzyme aromatase. La production se fait principalement dans le tissu adipeux mais aussi dans le tissu mammaire chez la femme ménopausée. (12) (14)

L'aromatase, aussi appelée œstrogène synthétase, est un complexe multienzymatique situé dans le réticulum endoplasmique des cellules. Il est composé du cytochrome P450 (P450 XIX, CYP19), hémoprotéine qui effectue la réaction d'aromatisation, et du NADPH-cytochrome P450 réductase, flavoprotéine nécessaire pour le transfert d'électrons de NADPH à l'enzyme CYP. L'aromatase catalyse la synthèse des œstrogènes par l'aromatisation du cycle A des précurseurs androgéniques (androstènedione et testostérone). En trois réactions d'hydroxylation consécutives, elle convertit les androgènes C19 en œstrogènes C18 aromatiques. À la réception d'électrons par NADPH-cytochrome P450 réductase, l'enzyme convertit respectivement l'androstènedione et la testostérone en œstrone et en œstradiol. (6) (7)

La voie principale est l'aromatisation de l'androstènedione en œstrone, les taux de testostérone étant inférieurs à ceux de l'androstènedione. L'æstrone représente jusqu'à 90 % de l'ensemble des œstrogènes synthétisés. (12) (14)

Contrairement au tamoxifène, qui exerce son activité anti-œstrogénique au niveau du récepteur aux œstrogènes, les anti-aromatases inhibent la conversion périphérique des androgènes en œstrogènes par inhibition de l'enzyme aromatase (14). Ceci conduit à la privation en œstrogènes et à l'inhibition de la transcription à médiation hormonale ainsi qu'à une perte d'effets œstrogéniques (6).

Il existe 2 mécanismes d'action (5) (14) :

- l'inhibiteur stéroïdien de type 1 (exémestane) : analogue des substrats naturels (testostérone et androstènedione), il se lie de façon compétitive au site de liaison du substrat de l'enzyme, formant des liaisons irréversibles et entraînant une inactivation permanente de l'enzyme (inhibiteur suicide). La réactivation de l'activité de l'aromatase dépend de la poursuite de la synthèse de l'enzyme.
- les inhibiteurs non stéroïdiens de type 2 (anastrozole et létrozole) : ils interagissent de façon réversible avec le fragment hème de la sous-unité du cytochrome P450 de l'aromatase et inhibent l'aromatisation des stéroïdes. Par conséquent, l'inhibition soutenue de l'aromatase dépend de la présence continue du médicament.

2.2.3. Dosage

Les dosages des inhibiteurs de l'aromatase sont les suivants (7) (8) :

- anastrozole (Arimidex®): 1 mg/jour

- létrozole (Fémara®) : 2,5 mg/jour

- exémestane (Aromasine®) : 25 mg/jour

3. Choix de l'hormonothérapie adjuvante

Dans le cadre d'une hormonothérapie adjuvante, selon les directives les plus récentes de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), il existe plusieurs stratégies de prise en charge. (15)

3.1. Critères de choix

3.1.1. Choix de la molécule

Le choix de la molécule dépendra du statut ménopausique : pré-ménopause, péri-ménopause ou ménopause. (15)

Le terme péri-ménopause inclut la période précédant immédiatement la ménopause (lorsque les caractéristiques endocrinologiques, biologiques et cliniques de la ménopause imminente commencent) et la première année suivant la ménopause. (Organisation Mondiale de la Santé (OMS))

La ménopause est définie comme l'arrêt définitif des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne. Elle est reconnue comme étant survenue après 12 mois consécutifs d'aménorrhée, pour laquelle il n'existe aucune autre cause pathologique ou physiologique évidente. (OMS)

D'une façon générale, le tamoxifène demeure le traitement de référence dans la prise en charge du cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées alors qu'il s'agit des inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes ménopausées. (16)

3.1.2. Choix de la durée

La durée du traitement dépendra du risque de récidive. Celui-ci est déterminé à partir de facteurs pronostics tels que (2) :

- la taille de la tumeur
- le statut ganglionnaire
- le grade histologique
- les niveaux d'expression des récepteurs
- l'analyse génomique sur la pièce opératoire :
 - o le score de risque de récidive du sous-type intrinsèque
 - o le score de récidive du gène 21
 - o le score PAM50 ROR
 - o le score « Breast Cancer Index »
 - o le score « EndoPredict clinical »
 - o le score semi-quantitatif IHC4 (ER, PR, HER2, Ki67)

Facteur de risque Taille de la tumeur Statut ganglionnaire Grade histologique		<u>Risque</u>					
		Grande > Petite Etat positif > Etat négatif Haut grade > Bas grade					
				Niveaux d'expression du	RE	Haute expression < Faible expression	
					Sous-type intrinsèque	Luminal A < B	
Analyses génomiques	Score de récidive du gène 21	Elevé > Faible					
	Score PAM 50 ROR	Elevé > Faible					
	Score « Breast cancer index »	Elevé > Faible					
	Score « EndoPredict clinical »	Elevé > Faible					
	Score semi-quantitatif IHC4	Elevé > Faible					

Les facteurs pronostics du risque de récidive du cancer du sein (2) (15)

On distingue ainsi des groupes de patientes à faible ou à haut risque de récidive (2) (15) :

- un groupe à faible risque correspond à un stade T1 (taille de la tumeur inférieure ou égale à 2 cm de diamètre), sans atteinte ganglionnaire, de grade I ou II, sans invasion lymphovasculaire, avec une expression importante des récepteurs hormonaux.
- un groupe à haut risque correspond à un stade supérieur ou égal à T2 (taille de la tumeur supérieure à 2 cm de diamètre), de grade III, avec invasion lymphovasculaire et une faible expression des récepteurs hormonaux.

L'analyse génomique est une aide supplémentaire pour établir plus précisément le risque de récidive.

Les patientes ayant 40 ans ou moins au moment du diagnostic sont considérées à risque élevé. (16)

La durée initiale d'un traitement est de 5 ans. En cas de haut risque de récidive, une hormonothérapie prolongée pourra être proposée, sans dépasser les 10 ans de traitement total. La décision de cette prolongation dépend de la balance bénéfice/risque.

3.2. Chez la femme en pré ou péri-ménopause

Le traitement par tamoxifène sur 5 ans est recommandé chez les femmes en pré ou périménopause ou dont le statut ménopausique est inconnu au moment du diagnostic. (15)

En cas de critères pronostics péjoratifs, après ces 5 années de traitement initial, le statut ménopausique sera réévalué (15) :

- si les femmes ne sont toujours pas ménopausées, le tamoxifène sera réintroduit pour 5 ans ;
- si les femmes sont ménopausées, le tamoxifène pourra être réintroduit ou un inhibiteur de l'aromatase sera mis en place, pour une durée de 5 ans.

Le consensus de Saint-Gallen (2015) a recommandé qu'une hormonothérapie de 10 ans soit envisagée uniquement pour les femmes pré-ménopausées à haut risque de récidive. Pour une pathologie à faible risque, 5 ans de tamoxifène sont jugés appropriés. (16)

Au cas par cas, des agonistes LH-RH peuvent être proposés chez la femme pré-ménopausée, notamment en cas de risque élevé. (9)

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes pré-ménopausées est contreindiquée ; ils ne parviennent pas à inhiber la forte production ovarienne (16). Leur utilisation pourrait même conduire à des taux d'œstrogènes plus élevés en raison de la sécrétion réflexe de gonadotrophines après la baisse initiale des taux d'estradiol par rétrocontrôle (11).

3.3. <u>Chez la femme ménopausée</u>

(15) (16) (17) (18)

Plusieurs options thérapeutiques se présentent pour les femmes ménopausées au moment du diagnostic.

Le plus souvent, le traitement proposé est un inhibiteur de l'aromatase pendant 5 ans.

Des alternatives sont possibles, notamment en cas d'intolérances :

- un inhibiteur de l'aromatase pour 2-3 ans, suivi du tamoxifène pour une durée totale de 5 ans,
- le tamoxifène pour 2-3 ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase pour une durée totale de 5 ans,
- le tamoxifène pour 5 ans.

En cas de risque de récidive élevé, il peut être proposé :

- un inhibiteur de l'aromatase pour 10 ans,
- le tamoxifène pour 10 ans,
- le tamoxifène pour 5 ans, suivi d'un inhibiteur de l'aromatase pour 5 ans.

Le meilleur moment pour basculer du tamoxifène vers un inhibiteur de l'aromatase (et inversement) n'est pas connu.

Pour les femmes qui sont intolérantes à un certain inhibiteur de l'aromatase, il sera possible d'en recevoir un autre.

Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase diffèrent par leurs effets secondaires. Ceux-ci peuvent orienter les préférences de traitement (19).

4. <u>Principaux effets indésirables généraux des traitements</u> <u>d'hormonothérapie adjuvante</u>

Les traitements d'hormonothérapie présentent des effets indésirables communs, avec des degrés d'atteinte différents, tels que les symptômes ménopausiques, ou spécifiques, en fonction du traitement administré. (7) (20) (21)

Effets indésirables communs	Effets indésirables du	Effets indésirables des
	tamoxifène	inhibiteurs de l'aromatase
- Sécheresse vaginale	- Augmentation du risque du	- Symptômes et douleurs
- Bouffées de chaleur	cancer de l'endomètre	musculo-squelettiques
- Baisse de la libido	- Augmentation du risque	(arthralgies, myalgies)
- Modifications pondérales	thromboembolique	- Augmentation du risque
	- Dérèglements du cycle	d'ostéoporose et de
	menstruel chez la femme	fractures
	non ménopausée	- Hypercholestérolémie
	- Ostéopénie chez la femme	
	pré-ménopausée	

Principaux effets indésirables généraux du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase (7) (20) (21)

II. <u>Toxicités bucco-dentaires de l'hormonothérapie adjuvante</u> et soins de support

Certaines chimiothérapies ou thérapies ciblées et la radiothérapie cervico-faciale peuvent affecter les tissus bucco-dentaires (muqueux, osseux, salivaires). Les toxicités précoces et tardives de ces traitements ont des répercussions sur la qualité de vie des patients (22).

Les toxicités bucco-dentaires de l'hormonothérapie sont encore peu étudiées. Cependant, il a été observé dans la pratique clinique que les patientes sous hormonothérapie rapportent des symptômes endobuccaux associés à un retentissement fonctionnel parfois important.

Des études ont montré que les hormones sexuelles participent à l'homéostasie des tissus durs et mous de la cavité buccale. Ainsi, les médicaments qui modifient les taux d'hormones peuvent notamment entraîner des toxicités bucco-dentaires. (23)

Les hormones sexuelles ont été observées dans la muqueuse orale et les glandes salivaires. Les principales toxicités bucco-dentaires atteignent les tissus parodontaux et salivaires. De plus, les thérapies anti-œstrogéniques ont été associées à un risque d'ostéoporose, connu pour être un facteur de risque de la maladie parodontale. (23)

Les soins oncologiques de support se définissent comme l'ensemble des soins et soutiens disponibles pour le patient, en parallèle des soins oncologiques spécifiques. Ils permettent de l'accompagner tout au long du cancer et dans l'après cancer en assurant une coordination et une continuité des soins. La prise en charge bucco-dentaire fait partie intégrante des soins de support. (24)

1. Toxicités parodontales

1.1. Maladie parodontale et facteurs de risque

Les maladies parodontales sont d'origine microbienne. Elles affectent les tissus de soutien de la dent (gencive, cément, ligament parodontal et os alvéolaire) et entraînent des lésions inflammatoires sous la dépendance du système de défense de l'hôte, entraînant une atteinte partielle ou complète de ses différentes structures. (25)

La maladie parodontale est cliniquement déterminée par plusieurs critères : la perte d'attache, le saignement, la profondeur de poche parodontale. (25)

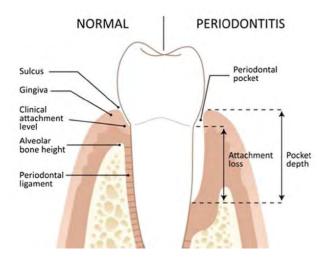


Schéma des différentes structures dentaires, en situation saine et de maladie parodontale (26)

De nombreux facteurs de risque généraux sont associés aux maladies parodontales, ils peuvent être modifiables ou non. Il est important de les identifier pour déterminer le risque et le pronostic de l'atteinte parodontale de chaque patient. (27)

	Facteurs de risque modifiables	Facteurs de risque non modifiables
-	Hygiène bucco-dentaire	- Facteurs génétiques
-	Tabac, alcool	- Âge
-	Stress, dépression	- Sexe
-	Conditions socio-économiques	- Ethnie
-	Maladies systémiques (VIH, diabète, maladies cardiovasculaires)	
-	Ostéoporose	
-	Modifications hormonales féminines (grossesse, ménopause)	

Le risque de progression de la maladie parodontale chez un patient peut être estimé à partir d'un certain nombre de conditions cliniques. L'ensemble des facteurs de risque et des indicateurs de risque sont à évaluer simultanément. Pour ce faire, Lang et Tonetti ont mis en place un diagramme hexagonal multifonctionnel permettant d'évaluer (29) :

- le niveau d'infection, avec le pourcentage de saignements au sondage (BOP : Bleeding On Probing),
- la prévalence des poches parodontales résiduelles supérieures à 4 mm (PD : Probing Depth),
- la perte de dents sur un total de 28 dents (Tooth Loss),
- la perte de soutien parodontal en fonction de l'âge du patient (Bone Loss/Age),
- l'état général du patient, par ses aspects systémiques et génétiques (Syst./Gen.),
- les conditions environnementales et les facteurs comportementaux comme l'intoxication tabagique (Envir.).

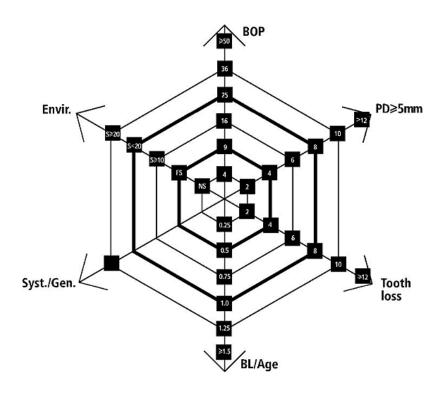


Diagramme de Lang et Tonetti (29)

1.2. <u>Maladie parodontale et hormonothérapie</u>

L'homéostasie du parodonte implique des relations multifactorielles complexes, dans lesquelles le système endocrinien joue un rôle important. (27)

Il apparaît que le statut ménopausique et le taux d'æstrogènes ont une influence sur les maladies parodontales, la densité de l'os alvéolaire et les tissus mous. Des études chez les femmes ménopausées ont montré que l'administration d'une thérapie hormonale permettait de maintenir les structures et la santé parodontales. (26)

Les mécanismes expliquant les modifications parodontales induites par l'hormonothérapie ne sont pas encore clairement définis mais des hypothèses ont été émises (25) (26) (30) :

- Sur le plan microbiologique, un premier mécanisme serait la modification de la microflore buccale. Un lien serait présent entre la modification du taux d'hormones sexuelles et la prévalence de certaines bactéries et espèces parodontogènes, associées au développement des maladies parodontales.
- Au niveau de la microcirculation locale, il y aurait une dilatation capillaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Sur le plan cellulaire, les fibroblastes gingivaux étant une cible pour les hormones sexuelles,
 l'hormonothérapie (et notamment le tamoxifène) pourrait avoir une influence sur la prolifération des fibroblastes.
- Sur le plan immunitaire, un autre mécanisme serait l'influence des anti-aromatases sur la cicatrisation orale par la modification de la réponse immunitaire observée chez les femmes traitées avec un taux d'œstrogènes diminué. Il a été montré que les œstrogènes inhibent l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF-α). Certains composants pro-inflammatoires présents dans la salive, notamment TNF-α, IL-1, IL-6 et l'ostéocalcine (qui jouent un rôle important dans le turn-over osseux et plus précisément dans la résorption ostéoclastique) ont été observés à un taux plus élevé dans la salive des femmes traitées par anti-aromatases.

D'autres études sont encore nécessaires pour définir le mécanisme responsable de l'impact parodontal de l'hormonothérapie.

1.3. Ostéoporose, maladie parodontale et hormonothérapie

L'ostéoporose est définie comme un trouble squelettique caractérisé par une faible masse osseuse et une détérioration micro-architecturale du tissu osseux, augmentant le risque de fracture. (26)

Elle est considérée comme un facteur de risque de la maladie parodontale, ce qui suggère que les thérapies anti-œstrogéniques à l'origine d'ostéoporose puissent avoir un impact négatif sur la santé orale. (26)

Une association a été établie entre le déficit en œstrogènes, la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) squelettique et la santé bucco-dentaire. (23)

Les modifications de la DMO dépendent du statut ménopausique et de la classe de médicament utilisée. Les patientes atteintes d'un cancer du sein, traitées par tamoxifène, ont un risque accru d'une baisse de DMO squelettique avant la ménopause tandis que chez les femmes ménopausées elle est stabilisée ou légèrement augmentée. L'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase est associée à une perte significative de DMO. (23)

Dans de nombreuses études, il a été prouvé que la DMO de la mandibule était corrélée avec la DMO squelettique. L'ostéoporose est associée à une perte d'os parodontal, une perte dentaire et une perte osseuse de l'articulation temporo-mandibulaire. (31)

1.4. <u>Répercussions parodontales et prise en charge</u>

Taichman et al (32) ont mené plusieurs études mettant en évidence un risque de parodontite plus élevé ou une aggravation de l'état parodontal chez les patientes sous hormonothérapie.

Une étude par ces mêmes auteurs a notamment évalué l'état parodontal de femmes atteintes d'un cancer du sein traitées par anti-aromatases, en comparaison avec des femmes non atteintes d'un cancer du sein et donc sans traitement. Celle-ci a mis en évidence une augmentation des sites avec saignement au sondage et de la profondeur de poche. (32)

Eagle et al (30) ont réalisé une étude prospective évaluant les changements parodontaux sur 18 mois chez des femmes traitées par anti-aromatases dans le cadre d'un cancer du sein, comparativement à des femmes non atteintes par un cancer du sein et sans traitement. Ils ont observé une augmentation de la profondeur de sondage, une perte de hauteur de l'os alvéolaire et une quantité de plaque plus importante chez les femmes traitées par anti-aromatases au cours des 18 mois par rapport au groupe contrôle.

Afin d'atténuer les toxicités de ces traitements sur la perte osseuse chez les femmes sous inhibiteurs de l'aromatase notamment, des bisphosphonates ou autres traitements anti-résorptifs comme l'acide zolendrique, l'ibandronate ou, plus récemment, le denosumab leur sont administrés (33). Un apport en calcium et en vitamine D pourrait modérer l'effet des inhibiteurs de l'aromatase sur la perte de l'os alvéolaire (7) (30).

Les femmes sous hormonothérapie présentent un risque plus important au développement ou à l'aggravation de la maladie parodontale. Pour limiter ce risque, un suivi régulier, dentaire et parodontal, associé à une hygiène bucco-dentaire efficace doit être mis place. Des examens clinique et radiologique fréquents ainsi qu'une prise en charge des facteurs de risque modifiables lors des visites de suivi sont nécessaires pour améliorer le confort oral de ces patientes dans leur vie quotidienne.

2. Toxicités salivaires

2.1. <u>Modifications salivaires et répercussions bucco-dentaires</u>

(34)(35)

La salive joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'écosystème buccal et les différentes fonctions oro-faciales (déglutition, élocution, mastication).

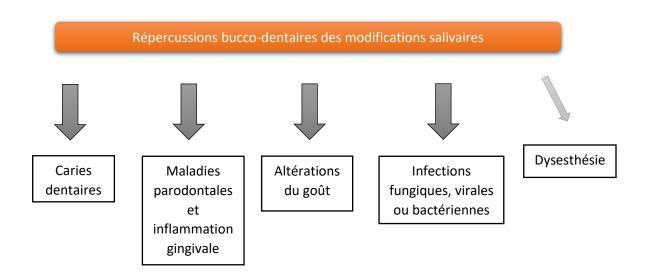
Elle permet notamment d'assurer :

- l'intégrité des muqueuses, par la lubrification qui diminue le risque de traumatisme et favorise la cicatrisation par la présence de facteurs de croissance ;
- une action antimicrobienne, par ses cellules de défense, lysozymes, etc.
- une capacité tampon, qui régule le pH endobuccal;
- une reminéralisation dentaire, par la présence d'éléments électrolytiques (substrats de calcium et phosphate);
- la première étape de la digestion en aidant à la formation et au transport du bol alimentaire ;
- un auto-nettoyage en éliminant une partie des débris alimentaires.

Les modifications salivaires peuvent être quantitatives et/ou qualitatives, compromettant ses rôles de protection. Celles-ci entraînent alors un environnement endobuccal acide défavorable, avec peu d'éléments de défense, une lubrification et un flux diminués, favorables au développement de lésions carieuses et parodontales.

De plus, la modification de la flore buccale, induite par la baisse de l'immunité suite à la diminution des cellules de défense, des lysozymes, peroxydases, de mucines, d'IgA-IgG-IgM, est à l'origine d'un déséquilibre de l'attaque bactérienne par rapport aux défenses de l'hôte, potentialisant le risque de surinfections (bactériennes, virales, fungiques). Les douleurs et l'inconfort endobuccal occasionnés rendent difficile le maintien d'une hygiène bucco-dentaire efficiente, entraînant l'accumulation de la plaque et contribuant ainsi à augmenter cet inconfort.

Par ailleurs, les modifications salivaires entraînent une prévalence accrue de dysesthésie buccale et d'altérations du goût. (33)



La xérostomie correspond à la sensation de bouche sèche ressentie par le patient qui reflète généralement une modification de la production salivaire.

La production salivaire est évaluée objectivement en mesurant le flux salivaire stimulé et non stimulé par la sécrétion individuelle des glandes salivaires majeures.

2.2. Modifications salivaires et hormonothérapie

Des modifications quantitatives et qualitatives ont été observées chez les femmes traitées par hormonothérapie. Les mécanismes à l'origine de ces modifications sont encore mal définis mais des hypothèses ont été émises suite à des observations cliniques et des études in vitro sur des souris.

Il a été montré que les hormones sexuelles sont des modulateurs importants de l'immunité. Des modifications de leur taux, comme lors de la ménopause, ont des conséquences sur la réponse immunitaire pouvant ainsi induire une modification de la production salivaire (36). Le mécanisme de disrégulation serait plutôt d'origine immunitaire ressemblant au développement de pathologies autoimmunes.

Laroche et al (37) ont observé le développement de syndromes secs touchant les yeux, la bouche ou les deux chez 10 patientes sur 19 traitées par inhibiteurs de l'aromatase. Chez 9 de ces patientes, des biopsies des glandes salivaires accessoires (GSA) ont été réalisées mettant en évidence un score de Chisholm de 4 chez une patiente, de 2 chez deux patientes et d'1 chez cinq patientes. Parallèlement, l'une d'entre elles a présenté un syndrome de Raynaud après l'introduction d'anti-aromatases. Ils ont ainsi observé que la moitié des patientes ont présenté des arthralgies, myalgies et un syndrome sec avec des anticorps antinucléaires anormaux (ANA) mais sans les signes inflammatoires biologiques typiques de lésions des GSA. Il est connu qu'à forte dose les œstrogènes suppriment la réponse immune médiée par Th1 et stimulent la réponse immune médiée par Th2. Le rôle des hormones sexuelles dans le syndrome de Gougerot ou ressemblant à ce syndrome est débattu.

Une étude sur les souris a montré qu'une déficience en œstrogènes induisait un clivage de l'alphafodrin, la partie clivée agissant alors comme un auto-antigène et activant les lymphocytes T cytotoxiques via le système ligand Fas-Fas (système décrit en particulier dans les glandes salivaires et lacrymales). Ils ont ainsi observé que le taux des anticorps anti-alpha-fodrin et anti-ssDNA étaient significativement plus élevés que dans le groupe contrôle. (38)

Par ailleurs, il a été observé, dans une étude sur les souris que le taux d'ARNm encodant les MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein) dans les cellules adipeuses augmente de façon dose dépendante avec l'administration d'anti-aromatases. MCP-1, produit par les adipocytes, joue un rôle important dans le chimiotactisme des monocytes attirant des macrophages qui sécrètent des cytokines inflammatoires. Cela entraîne des lésions ressemblant au syndrome de Gougerot et augmente le nombre de cellules présentatrices d'antigènes dans les organes cibles. Une déficience du taux d'æstrogènes déséquilibre la balance aromatase/æstrogènes entraînant un changement du phénotype des glandes salivaires. Le

mécanisme de régulation de la balance aromatase/œstrogènes dans l'expression de MCP-1 dans les cellules blanches du tissu adipeux (WAT : white adipose tissue) reste encore inconnu. (36)

Ainsi, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et traitées par anti-aromatases, il a été observé que la majoration de la déficience d'æstrogènes induite conduit au développement de syndrome associant : des douleurs articulaires, des syndromes secs, la présence d'ANA mais sans syndrome inflammatoire biologique et des lésions histopathologiques modérées dans les glandes salivaires accessoires.

Des essais cliniques sur un plus grand nombre de patients et des études in vitro supplémentaires seraient nécessaires pour mieux appréhender le mécanisme. (26)

2.3. Soins de support pour la prise en charge des modifications salivaires (34) (35)

Les thérapies pour pallier les modifications salivaires sont encore peu nombreuses et manquent parfois d'efficacité. Les effets sont souvent de courte durée et les patients s'en lassent rapidement.

- Les substituts de salive ou les préparations de salive artificielle (par exemple, les rince-bouches ou les gels contenant de l'hydroxyéthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose, de la carboxyméthylcellulose, du polyglycérylméthacrylate, de la mucine ou de la gomme xanthane) sont des agents palliatifs qui peuvent apporter un confort temporaire au patient par la création d'un film lubrifiant sur la muqueuse orale.
- Les pastilles et bonbons acidulés sans sucre ou la gomme à mâcher de xylitol peuvent stimuler de façon transitoire la capacité résiduelle des glandes salivaires.
- Le chlorhydrate de pilocarpine est le sialogogue pharmacologique le plus couramment utilisé. C'est un agoniste muscarinique non spécifique et faible de l'agoniste β-adrénergique. Il permet d'augmenter les débits de salive stimulée et non stimulée, généralement dans les 30 minutes suivant l'ingestion. La réponse maximale ne peut survenir qu'après une utilisation continue (supérieure à 8 semaines).
- L'acupuncture et l'auriculothérapie pourraient être des alternatives ; ces pistes sont à développer.

Face à un désert thérapeutique, des conseils hygiéno-diététiques peuvent être donnés aux patients pour améliorer leur confort buccal :

- une hygiène bucco-dentaire efficace et régulière ;
- un régime alimentaire adapté, en évitant les aliments « trop » sucrés, épicés et acides (agrumes), les boissons gazeuses, la caféine, les grignotages ;
- une diminution et, si possible, un arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique ;
- une hydratation régulière, en buvant ou pulvérisant fréquemment de l'eau dans la cavité buccale ;
- des bains de bouche avec de l'huile alimentaire pour créer un film lubrifiant sur les muqueuses pour éviter des apports d'eau trop importants mais aussi pour faciliter l'alimentation ;
- les prothèses dentaires doivent être bien ajustées pour ne pas irriter la muqueuse ;
- l'air ambiant humidifié peut aussi être bénéfique.

Dans ce contexte salivaire modifié, le risque de lésions carieuses augmente en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment le passage à une flore cariogène, la réduction des concentrations de protéines antimicrobiennes salivaires et la perte des composants minéralisants.

Selon l'importance de la modification salivaire, des mesures préventives peuvent être appliquées afin d'éviter les complications dentaires par :

- une application topique de fluor, prescrite par le chirurgien-dentiste en fonction de la modification salivaire (gouttières de fluoration ou dentifrices fluorés);
- l'apport d'agents reminéralisants, riches en minéraux (calcium, phosphate et fluorure) par le biais de produits de soins buccaux.

3. Altérations du goût

3.1. Définition

(34)(39)

Le goût fait partie de nos cinq sens et nous permet d'identifier les aliments constituants nos repas. Il se décline en cinq qualités pour décrire le plaisir associé à l'alimentation : le sucré, l'amer, le salé, l'acide et l'umami (mot japonais signifiant « le savoureux »).

Le goût est médié par les cellules réceptrices gustatives. Elles sont présentes dans les papilles gustatives, qui sont situées dans les papilles de la langue macroscopiquement visibles. Ces cellules sont capables de se régénérer et ont une demi-vie d'environ 15 jours. Leur stimulation se produit lorsqu'un ligand se lie à un récepteur gustatif.

Les troubles du goût peuvent se manifester par :

- une agueusie : perte totale de la capacité gustative
- une hypogueusie : perte partielle du goût
- une hypergueusie : exacerbation du goût
- une dysgueusie : altération de la capacité gustative. Les stimuli gustatifs sont perçus différemment de la normale et souvent comme métalliques ou amers (40). La fréquence et la gravité de la dysgueusie peuvent varier.

Les origines des troubles gustatifs sont multifactorielles (40). De nombreux facteurs peuvent en être à l'origine tels que les modifications salivaires, l'hygiène bucco-dentaire inefficiente, la présence de lésions carieuses et/ou parodontales, des infections, la neurotoxicité directe pour les papilles gustatives et le conditionnement psychologique. La prise de certains médicaments ou une tumeur du système nerveux central peuvent aussi intervenir.

L'examen du patient permettra notamment d'identifier les potentielles étiologies afin de mieux appréhender cette toxicité.

3.2. Soins de support pour la prise en charge des altérations du goût

Les altérations du goût sont souvent sous-évaluées et sous-diagnostiquées par les praticiens. Pourtant, elles présentent un fort impact sur la qualité de vie orale et quotidienne des patients.

S'il n'existe pas de directive thérapeutique standardisée, quelques mesures de soins de support peuvent être mises en place (34) (39) :

- en identifiant les différentes étiologies,
- en prenant en charge les modifications salivaires,
- en limitant ou supprimant les intoxications alcoolo-tabagiques,
- en favorisant les modifications alimentaires (textures, saveurs, assaisonnements) pour redonner du plaisir au moment du repas,
- en maintenant une hygiène bucco-dentaire efficace,
- en proposant une supplémentation en zinc (sulfate de zinc 220 mg, 2 fois par jour) (35).

4. Impact sur la qualité de vie

Les traitements par hormonothérapie sont administrés sur plusieurs années, avec des toxicités générales et orales qui durent dans le temps (27). Des études évaluant les caractères subjectifs de la qualité de vie orale, parodontale, chez les femmes traitées par hormonothérapie ont mis en évidence une altération de celle-ci (41).

La qualité de vie se définit comme un concept très large, influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement. (OMS, 1994)

La qualité de vie orale dépend de la mesure dans laquelle la santé bucco-dentaire affecte le fonctionnement de l'individu, cause des douleurs ou de l'inconfort et nuit au bien-être psychologique et social. Elle fait partie intégrante de la qualité de vie globale d'un sujet. (41)

L'altération de la qualité de vie des patientes et de leur santé bucco-dentaire peut avoir un impact sur l'observance thérapeutique (23). Il est important d'identifier tous les facteurs susceptibles d'affecter la qualité de vie des patientes sous hormonothérapie adjuvante dans le cadre d'un cancer du sein (22).

La douleur buccale et la xérostomie peuvent avoir un impact important sur la diminution de la qualité de vie et sur les capacités fonctionnelles des patientes et, dans certains cas, sur leur état nutritionnel. (22)

Les mobilités dentaires, les édentements non compensés, le port difficile de prothèses dentaires en raison d'une mauvaise adaptation ou de gencives douloureuses, peuvent modifier les habitudes d'alimentation. Les patientes sélectionnent alors leurs aliments en évitant ceux qui sont difficiles à mâcher ou à déglutir, cela pouvant affecter leurs apports alimentaires. (41)

Les troubles du goût ont un impact sur l'alimentation et les apports nutritionnels. Cela peut réduire l'appétit des patientes, leur intérêt et le plaisir portés aux temps de repas, aux aliments et entraîner une perte pondérale. Les temps d'alimentation deviennent alors des moments d'angoisse, redoutés par la patiente pouvant mener à une dénutrition et un isolement social. (34)

Les répercussions sur les fonctions oro-faciales altèrent la qualité de vie orale des patientes et peuvent devenir un réel handicap affectant (42) :

- la communication, associée à un temps de parole diminué,
- la mastication, devenant moins efficace et plus lente pour la formation du bolus alimentaire,
- la déglutition, par manque d'insalivation.

Les troubles de la déglutition peuvent aussi entraîner des changements alimentaires défavorables et une diminution de la prise orale. Cela peut avoir pour conséquences une déshydratation, une malnutrition, un retard de cicatrisation et une diminution de la résistance aux infections. (35)

Des états de mal être se retranscrivent dans leur perception subjective de leur qualité de vie orale et témoignent de la répercussion des toxicités bucco-dentaires sur leur qualité de vie quotidienne. (22) (23)

Les femmes peuvent présenter un état de fatigue chronique, d'anxiété et de dépression ainsi que des troubles de l'humeur. Les douleurs articulaires et myalgies, notamment chez les femmes traitées par des inhibiteurs de l'aromatase, peuvent avoir une incidence sur leur capacité à maintenir un niveau optimal d'hygiène bucco-dentaire. Il en est de même pour les manifestations psychologiques. (33)

Les femmes en âge de procréer sont plus vulnérables du fait de l'influence d'une ménopause prématurée, induite par les traitements, et des effets associés. Les symptômes ménopausiques, la diminution de l'activité sexuelle, une détresse psychosociale en lien avec l'infertilité et l'incertitude sur les effets tardifs d'une ménopause prématurée entraînent une baisse de la qualité de vie. (21)

Toute souffrance psychique (ou état de mal être) doit être identifiée par les praticiens prenant en charge les patientes. L'écoute de tous les « maux » des patientes est importante afin de l'adresser vers le professionnel compétent. Une coordination et une transversalité dans le travail des différents intervenants est indispensable pour une prise en charge pluriprofessionnelle adaptée. (33)

III. <u>Actualité de la prise en charge et de la connaissance des</u> chirurgiens-dentistes

1. Prise en charge des patientes

1.1. <u>Suivi</u>

Il est important que les patientes soient informées des potentielles toxicités bucco-dentaires tout au long du traitement d'hormonothérapie (43). Un bilan dentaire doit être réalisé avant le début de chaque prise en charge carcinologique (44).

Un suivi régulier comprenant un examen clinique bucco-dentaire, parodontal et radiologique apparaît indispensable chez ces patientes. Celui-ci permet notamment d'anticiper et de limiter la sévérité des atteintes dentaires, parodontales, muqueuses et salivaires. (23) (43)

Dans un premier temps, le suivi peut être réalisé tous les trois mois puis réévalué en fonction de l'atteinte buccale et parodontale de la patiente. Chaque prise en charge doit être adaptée aux besoins des patientes.

Il est nécessaire d'instaurer une éducation thérapeutique des patientes aux bonnes méthodes d'hygiène bucco-dentaire ainsi qu'à la manifestation de symptômes ou de signes cliniques nécessitant une consultation chez un spécialiste.

1.2. Soins de prévention « Basic Oral Care »

(35) (43) (44)

Les mesures de prévention sont essentielles pour minimiser les toxicités de ces thérapeutiques administrées sur plusieurs années.

La mise en place de protocoles de soins bucco-dentaires « Basic Oral Care » a longtemps été considérée comme le fondement d'une bonne santé orale.

Le brossage des dents doit être réalisé après chaque repas, 2 à 3 fois par jour, pendant 2 minutes, selon la méthode Bass ou Bass modifiée pour une brosse à dents manuelle. Celui-ci doit être réalisé à distance des repas, au moins une demi-heure après, afin que le pH endobuccal soit moins acide. Les modifications salivaires favorisent l'accumulation de plaque et de débris alimentaires nécessitant une augmentation de la fréquence des soins de bouche.

Les brosses à dents à petite tête et à poils souples sont à préférer ; il peut s'agir d'une manuelle ou d'une électrique, à condition d'être utilisée de façon atraumatique. Elle doit être changée régulièrement.

Le dentifrice est recommandé par le chirurgien-dentiste, en fonction des modifications salivaires et de l'atteinte parodontale.

Les nettoyants interdentaires (brossettes interdentaires, fil dentaire) sont à utiliser avant le brossage, sur les conseils d'un chirurgien-dentiste, avec une technique atraumatique.

La langue doit être brossée avec un gratte-langue.

Les bains de bouche doivent être utilisés, après le brossage des dents. Pendant la première demi-heure après le rinçage, il est conseillé d'éviter de manger et de boire pour une efficacité maximale. Des bains de bouche dans la journée entre les temps de repas peuvent être recommandés par le chirurgien-dentiste en fonction de la modification salivaire.

Les prothèses dentaires doivent être retirées, brossées avec une brosse à prothèse et du savon de Marseille puis rincées à l'eau.

L'ensemble de la muqueuse buccale (gencives, crêtes édentées...) doit être nettoyé par une action mécanique (brosse souple, compresse ou bâtonnet éponge) après chaque repas.

Il est recommandé de diminuer et, si possible, de supprimer l'intoxication alcoolo-tabagique. Un régime alimentaire adapté doit être mis en place, en évitant certains aliments (et boissons) acides, épicés, chauds, crus, croquants ou abrasifs, qui peuvent irriter ou léser la muqueuse.

D'une façon générale, il est recommandé au patient d'être vigilant face à des modifications dans sa bouche et de s'hydrater régulièrement.

Recommandés	Déconseillés
Brossage des dents :	Alcool, tabac
- Après chaque repas	
- Ou 2 à 3 fois par jour	
- Pendant 2 minutes	
- A distance des repas	
Brosse à dents :	Aliments épicés, acides,
- Manuelle ou électrique	chauds, crus, abrasifs,
- A poils souples	croquants
- A petite tête	
- A changer régulièrement	
Dentifrice :	
- Selon les recommandations du chirurgien-dentiste	
- Contenant du fluor	
Nettoyants interdentaires :	
- Brossettes interdentaires et fil dentaire	
- Avant le brossage	
Brossage de la langue avec un gratte-langue	
Bain de bouche :	
- Sans alcool	
- Chlorhexidine aqueuse gluconate 0,12%	
- Bicarbonate de soude	
- Après le brossage	

Protocole « Basic Oral Care » (35) (43)

Le respect de ce protocole est important pour maintenir une cavité buccale saine. Cette pratique diminue le risque de surinfection induite par une flore pathogène et aide à minimiser les lésions des tissus muqueux causées par les traumatismes ainsi que les douleurs associées.

2. <u>Information des toxicités auprès des praticiens et des patientes</u>

2.1. <u>Connaissance des chirurgiens-dentistes sur les toxicités de l'hormonothérapie</u> (33) (41) (44)

Le questionnaire médical se doit d'être complet et de renseigner notamment les traitements par hormonothérapie. Le praticien, informé des toxicités, doit en apprécier l'impact sur la qualité de vie orale et quotidienne des patientes. Cette approche demande une prise en charge globale, qui nécessite une coordination entre les différents professionnels de santé.

Une étude de Taichman et al (33) a mis en évidence plusieurs constatations :

- Les patientes touchées par le cancer du sein et sous traitement d'hormonothérapie ont déclaré
 que les médecins et chirurgiens-dentistes ne les informaient pas systématiquement des
 problèmes de santé bucco-dentaires liés au traitement.
- Elles considèrent que leur chirurgien-dentiste ne connaît pas les toxicités des traitements anticancéreux.
- Seul un faible pourcentage de femmes a déclaré que leur chirurgien-dentiste avait posé des questions en rapport avec les toxicités de leurs traitements sur leur santé bucco-dentaire.
- Elles ont témoigné d'un manque de confiance en leur chirurgien-dentiste pour répondre à leurs besoins et préoccupations bucco-dentaires liés au traitement du cancer.

Ces constats mettent en avant le manque d'information des femmes sur les potentielles toxicités de l'hormonothérapie par leur chirurgien-dentiste, certainement dû à un manque d'information et de formation des praticiens.

Il apparaît important de sensibiliser et d'accroître la formation des chirurgiens-dentistes sur les toxicités bucco-dentaires de l'hormonothérapie adjuvante lors de leur formation continue et peut-être même au cours de leur formation initiale.

La communication patient-praticien doit être basée sur une relation de confiance et d'échange. Les patientes atteintes du cancer du sein relèvent d'une prise en charge globale assurée par des intervenants pluriprofessionnels comprenant notamment les oncologues, les infirmières, les médecins et les chirurgiens-dentistes. Un travail coordonné, en équipe, faisant partie intégrante des soins oncologiques de support, permet d'assurer des soins adaptés aux besoins des patients et d'anticiper au mieux les complications. Les chirurgiens-dentistes font partie intégrante de l'équipe interdisciplinaire de soins de support tout au long du traitement actif et des soins de suivi.

2.2. Fiches d'information

Suite aux constats précédents, nous avons souhaité proposer des fiches d'information. L'une sera destinée aux chirurgiens-dentistes et l'autre aux patientes atteintes d'un cancer du sein. Elles ont pour but de pallier un manque d'information et de connaissance, de sensibiliser les chirurgiens-dentistes (annexe 1) et les patientes (annexe 2), afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée.

Conclusion

Le nombre de femmes diagnostiquées d'un cancer du sein continue d'augmenter ainsi que leur taux de survie. Proportionnellement, elles seront ainsi plus nombreuses à recevoir un traitement d'hormonothérapie.

S'il apparait évident que les différents traitements présentent des toxicités bucco-dentaires, leurs mécanismes et leurs effets sur le long terme doivent encore être plus précisément définis. Pour cela, des études supplémentaires, notamment, sont nécessaires.

Il est important que les chirurgiens-dentistes connaissent les potentielles toxicités de l'hormonothérapie pour proposer les meilleurs soins à ces patientes au sein d'une équipe pluriprofessionnelle. La mise en place d'outils de support et d'information pour tous les professionnels de santé est un réel enjeu de santé publique.

Un suivi régulier et une sensibilisation des patientes sur l'ensemble des toxicités bucco-dentaires est important à instaurer. Une éducation thérapeutique sur l'ensemble des soins de bouche, sur la manifestation clinique de symptômes nécessitant une consultation spécialisée sont nécessaires.

La mise en place de la profession d'hygiéniste en France, déjà présente dans plusieurs pays européens, pourrait être importante afin d'aider les femmes à préserver une santé orale optimale.

Le cancer du sein est une maladie à laquelle on survit de plus en plus et qui devient une maladie chronique. Les femmes qui en sont atteintes affrontent un évènement de vie, avec un avant et un après. L'annonce de la maladie, les traitements qui durent dans le temps avec leurs différentes toxicités, le regard des autres... sont tout autant d'éléments pouvant perturber l'identité de l'individu et parfois mener à un état général altéré et à un isolement social et/ou familial. Une approche globale associée à l'écoute des différents « maux » des patientes sont importants pour adresser la patiente auprès du bon professionnel de santé de l'équipe pluridisciplinaire, dans laquelle le chirurgien-dentiste a toute sa place, au sein des soins oncologiques de support.

ilu, la clivatera de Meso,

lu la Codirectrice de

Vy, le han deut du Juny

Annexes

Annexe 1: fiche d'information à destination des chirurgiens-dentistes

Fiche à destination des chirurgiens-dentistes



L'HORMONOTHERAPIE DU CANCER DU SEIN ET SES TOXICITES BUCCO-DENTAIRES

Le cancer du sein chez la femme

- Il s'agit du cancer féminin le plus fréquent en France.
- Il existe différents types de cancer, parmi lesquels les cancers hormonodépendants: ils se développent sous l'influence des hormones sexuelles. L'œstrogène est l'hormone principalement incriminée.

Qu'est-ce-que l'hormonothérapie?

Il s'agit d'un traitement systémique permettant de supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules tumorales.

Quand est-elle indiquée ?

- En situation métastasique
- En situation adjuvante, pour lutter contre les récidives (pour une durée de 5 à 10 ans selon des facteurs pronostics)

Quels types de médicaments ?

- Les anti-œstrogènes : Tamoxifène (Nolvadex®)
- Les inhibiteurs de l'aromatase de 3º génération :
 - o Anastrozole (Arimidex®)
 - o Létrozole (Fémara®)
 - o Exémestane (Aromasine®)

Le choix se fait selon le statut ménopausique.

Le tamoxifène (Nolvadex®)

- Il bloque l'action des œstrogènes en se liant au récepteur.
- Il est principalement utilisé chez la femme préménopausée (dont la production des œstrogènes est essentiellement ovarienne) mais peut aussi être utilisé chez la femme ménopausée.

Principaux effets indésirables :

- Augmentation du risque de cancer de l'endomètre
- Augmentation du risque thromboembolique
- Dérèglements du cycle menstruel chez la femme pré-ménopausée
- Ostéopénie chez la femme pré-ménopausée

Les inhibiteurs de l'aromatase

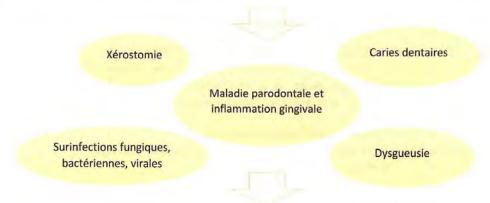
- Ils inhibent l'enzyme aromatase en s'y liant ou en entrant en compétition avec elle.
- Ils sont utilisés uniquement chez la femme ménopausée (chez qui les glandes surrénales transforment les androgènes en œstrogènes par l'enzyme aromatase)

Principaux effets indésirables :

- Symptômes et douleurs musculo-squelettiques (arthralgies, myalgies)
- Augmentation du risque d'ostéoporose et de fractures
- Hypercholestérolémie



QUELLES TOXICITES BUCCO-DENTAIRES?



QUELLE CONDUITE A TENIR POUR CES PATIENTES ?

- → Interrogatoire médical complet
- → Suivi dentaire et parodontal régulier : consultations tous les 3 mois puis selon les besoins des patientes
- → Education thérapeutique aux méthodes d'hygiène et diététiques :
 - o Prescription du matériel d'hygiène :
 - Brosses à dents, nettoyants interdentaires, bains de bouche, gratte-langue...
 - Dentifrice adapté aux modifications salivaires et parodontales
 - Explication des techniques de brossage (brosses à dents, nettoyants interdentaires)
 - Instaurer un régime alimentaire adapté (éviter les aliments acides, épicés, abrasifs...)
- → Eliminer toutes sources de traumatisme (dents cassées, prothèse inadaptée...)
- → Suppression des facteurs de risques modifiables de la maladie parodontale (tabac, alcool...)

/!\ L'ostéoporose est un facteur de risque de la maladie parodontale

En cas de xérostomie, il est possible de conseiller plus spécifiquement :

- des bains de bouche à l'huile alimentaire pour créer un film lubrifiant
- des substituts de salive (rince-bouches et gels) pour mouiller la muqueuse
- des pastilles et bonbons acidulés sans sucre pour stimuler la sécrétion salivaire
- du chlorhydrate de pilocarpine (sialogogue pharmacologique le plus utilisé)

La prise en charge de ces toxicités est indispensable car elles peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de vie des patientes!

(Modifications de l'observance thérapeutique, altérations des capacités fonctionnelles, déshydratation, malnutrition et dénutrition, isolement social, vulnérabilité face aux infections et mauvaise cicatrisation...)

Plus d'informations sur www.e-cancer.fr ou www.afsos.org

Fiche à destination des patientes

L'HORMONOTHERAPIE* DU CANCER DU SEIN **ET LA SANTE BUCCO-DENTAIRE**

CHEZ LA FEMME



Le saviez-vous?

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France.

Deux tiers des cancers sont traités par hormonothérapie (en association ou non à la radiothérapie et à la chimiothérapie).

Des toxicités bucco-dentaires sont associées à ce traitement.

Il est important de consulter régulièrement votre chirurgien-dentiste et de mettre en place des mesures de prévention.

*Tamoxifène (Nolvadex®)/Exémestane (Aromasine®)/Létrozole (Fémara®)/Anastrozole (Arimidex®)

Qu'est-ce-que l'hormonothérapie ?

- Les hormones sexuelles (par exemple les œstrogènes) sont essentielles pour notre organisme mais peuvent aussi être à l'origine d'un cancer.
- Il existe des cancers hormonodépendants, c'est-à-dire sensibles à ces hormones. Ils représentent deux tiers des cancers du sein.
- L'hormonothérapie est un traitement administré aux femmes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, afin de supprimer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules cancéreuses.
- Elle peut être utilisée :
 - En présence de métastases (présence de cellules cancéreuses à distance du site d'origine)
 - Afin de diminuer le risque de récidive du cancer
- · Les médicaments pouvant être utilisés sont les suivants :
 - Le tamoxifène (Nolvadex[®])
 - Les inhibiteurs de l'aromatase :
 - L'exémestane (Aromasine®)
 - Le létrozole (Fémara®)
 - L'anastrozole (Arimidex®)

Pour plus d'informations, consultez un chirurgien-dentiste ou www.e-cancer fr

Quelles sont les toxicités bucco-dentaires de l'hormonothérapie?



Xérostomie (sensation de bouche sèche)

> Surinfections bactériennes, virales ou fungiques

Maladie parodontale

(atteinte des tissus de soutien de la dent)

Atteinte superficielle : gingivite Atteinte profonde : parodontite

Signes cliniques : saignements des gencives, dents mobiles, douleurs jusqu'à la perte des dents.

Dysgueusie (altérations du goût)

Caries dentaires

Des solutions existent, parlez-en à votre chirurgien-dentiste.



Comment les prévenir?

- Restez vigilantes face à des changements dans votre bouche.
- Un suivi régulier est nécessaire.
- Des mesures hygiéno-diététiques préventives doivent être appliquées:

Recommandés 😊



Se brosser les dents 2 à 3 fois par jour, pendant 2 minutes

Utiliser une brosse à dents à poils souple, manuelle ou électrique, à changer régulièrement

Choisir un dentifrice contenant du fluor

Utiliser les brossettes interdentaires et le fil dentaire (demander à votre chirurgien-dentiste)

Se brosser la langue avec un grattelangue

Se rincer la bouche avec du bain de bouche sans alcool

Déconseillés



Alcool, tabac

Les aliments irritants et blessants : épicés, acides (agrumes), chauds, crus, abrasifs, croquants...

Pour plus d'informations, consultez un chirurgien-dentiste ou www.e-cancer.fr

Bibliographie

- Quelques chiffres Cancer du sein [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres
- 2. Mayer EL, Burstein HJ. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women: Type and duration. The Breast. nov 2015;24:S126-8.
- 3. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. Pharmacology & Therapeutics. sept 2013;139(3):392-404.
- 4. Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review. Cancer Treatment Reviews. août 2002;28(4):165-80.
- 5. Schneider R, Barakat A, Pippen JE, Osborne C. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer in post-menopausal female patients: an update. Breast Cancer: Targets and Therapy. oct 2011;113.
- 6. Gobbi S, Rampa A, Belluti F, Bisi A. Nonsteroidal Aromatase Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: An Update. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 31 janv 2014;14(1):54-65.
- 7. Odermatt R, Wolfer A, Zaman K. Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses. Revue Médicale Suisse. 2013;5.
- 8. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer: Hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. International Journal of Clinical Practice. 24 sept 2007;61(12):2051-63.
- 9. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor—Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. Journal of Clinical Oncology. 10 mai 2016;34(14):1689-701.
- 10. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. déc 2010;39(8):F71-8.
- 11. Puhalla S, Bhattacharya S, Davidson NE. Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. Molecular Oncology. avr 2012;6(2):222-36.
- 12. Del Re M, Michelucci A, Simi P, Danesi R. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer. Cancer Treatment Reviews. août 2012;38(5):442-50.
- 13. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry. janv 2018;143:515-31.
- 14. Chung CT, Carlson RW. The role of aromatase inhibitors in early breast cancer. Current Treatment Options in Oncology. avr 2003;4(2):133-40.

- 15. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor—Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of Clinical Oncology. 10 févr 2019;37(5):423-38.
- 16. Jinih M, Relihan N, Corrigan MA, O'Reilly S, Redmond HP. Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Evidence and Update A Review. The Breast Journal. nov 2017;23(6):694-705.
- 17. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Ann Oncol [Internet]. [cité 23 sept 2019]; Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz235/5543097
- Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-positive Breast Cancer, Focusing on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update. Anticancer Research [Internet]. 3 oct 2017 [cité 24 août 2019];37(10). Disponible sur: http://ar.iiarjournals.org/content/37/10/5329.abstract
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor

 —Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 10 août 2010;28(23):3784-96.
- 20. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. Journal of Clinical Oncology. 20 févr 2016;34(6):611-35.
- 21. Knobf MT. The Influence of Endocrine Effects of Adjuvant Therapy on Quality of Life Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors. The Oncologist. 1 févr 2006;11(2):96-110.
- 22. Taichman LS, Griggs JJ, Inglehart MR. Periodontal health, perceived oral health, and dental care utilization of breast cancer survivors: Breast cancer survivors' oral health. Journal of Public Health Dentistry. mars 2015;75(2):148-56.
- 23. Taichman LS, Inglehart R. Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and Professional Practice. 2014;23.
- 24. Klastersky J, Libert I, Michel B, Obiols M, Lossignol D. Supportive/palliative care in cancer patients: quo vadis? Support Care Cancer. avr 2016;24(4):1883-8.
- 25. Philippe B. Parodontologie & dentisterie implantaire : Volume 1 : médecine parodontale (Coll. Dentaire). Lavoisier; 2014. 722 p.
- 26. Taichman LS, Havens AM, Van Poznak CH. Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. janv 2013;137(1):23-32.
- 27. Deepa D, Jain G. Assessment of periodontal health status in postmenopausal women visiting dental hospital from in and around Meerut city: Cross-sectional observational study. J Mid-life Health. 2016;7(4):175.

- 28. AlJehani YA. Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. International Journal of Dentistry. 2014;2014:1-9.
- 29. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal Risk Assessment (PRA) for Patients in Supportive Periodontal Therapy (SPT). :11.
- 30. Eagle I, Benavides E, Eber R, Kolenic G, Jung Y, Van Poznak C, et al. Periodontal health in breast cancer patients on aromatase inhibitors *versus* postmenopausal controls: a longitudinal analysis. Journal of Clinical Periodontology. août 2016;43(8):659-67.
- 31. Dervis E. Oral implications of osteoporosis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. sept 2005;100(3):349-56.
- 32. Taichman LS, Inglehart MR, Giannobile WV, Braun T, Kolenic G, Van Poznak C. Periodontal Health in Women With Early-Stage Postmenopausal Breast Cancer Newly on Aromatase Inhibitors: A Pilot Study. Journal of Periodontology. juill 2015;86(7):906-16.
- 33. Taichman LS, Van Poznak CH, Inglehart MR. Oral health-related concerns, behavior, and communication with health care providers of patients with breast cancer: impact of different treatments. Special Care in Dentistry. janv 2018;38(1):36-45.
- 34. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship. CA: A Cancer Journal for Clinicians. nov 2012;62(6):400-22.
- 35. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65881/
- 36. Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, et al. Aromatase Controls Sjögren Syndrome–Like Lesions through Monocyte Chemotactic Protein-1 in Target Organ and Adipose Tissue–Associated Macrophages. The American Journal of Pathology. janv 2015;185(1):151-61.
- 37. Laroche M, Borg S, Lassoued S, De Lafontan B, Roché H. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjögren's syndrome. J Rheumatol. nov 2007;34(11):2259-63.
- 38. Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjögren syndrome. Curr Opin Rheumatol. sept 2004;16(5):522-6.
- 39. Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. Smell and taste disorders. GMS Curr Top
 Otorhinolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 26 avr 2012 [cité 25 sept 2019];10. Disponible sur:
 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341581/
- 40. Mosel D, Bauer R, Lynch D, Hwang S. Oral complications in the treatment of cancer patients: Oral complications in cancer. Oral Diseases. sept 2011;17(6):550-9.
- 41. Taichman LS, Van Poznak CH, Inglehart MR. Self-reported oral health and quality of life of postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors and women without cancer diagnoses: a longitudinal analysis. Supportive Care in Cancer. nov 2016;24(11):4815-24.

- 42. Bataille de C. La médecine bucco-dentaire dans les soins oncologiques de support [Internet] [exercice]. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2016 [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: http://thesesante.ups-tlse.fr/1319/
- 43. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol. sept 2015;26(suppl 5):v139-51.
- 44. On behalf of the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. nov 2013;21(11):3165-77.
- 45. Campana F, Fricain J-C, Sibaud V, Vigarios E. Toxicités buccales des médicaments: Guide pratique. CDP; 2016. 197 p.
- 46. Jardim LC, Flores PT, do Carmo Dos Santos Araújo M, Chiesa J, de Moraes CMB, Antoniazzi RP. Oral health-related quality of life in breast cancer survivors. Support Care Cancer. janv 2020;28(1):65-71.

CASTELLAN Marie 2020 TOU3-3004

TOXICITES BUCCO-DENTAIRES DE L'HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE DU

CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME

RESUME:

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. La majorité des cancers sont

hormonodépendants. L'hormonothérapie est le traitement de choix pour lutter contre ce type de

cancer et leurs risques de récidives. Les toxicités bucco-dentaires atteignent essentiellement les tissus

parodontaux et salivaires et sont attribuables aux inhibiteurs de l'aromatase et au tamoxifène. Il est

important d'informer les chirurgiens-dentistes et les autres professionnels de santé sur les potentielles

répercussions bucco-dentaires. Les femmes sous hormonothérapie doivent être informées de ces

toxicités et éduquées aux soins bucco-dentaires. Leur prise en charge doit être assurée au sein d'une

équipe pluriprofessionnelle coordonnée dans laquelle le chirurgien-dentiste fait partie intégrante.

TITLE: ORAL TOXICITIES OF ENDOCRINE THERAPY IN WOMEN BREAST CANCER

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Chirurgie-dentaire

MOTS-CLES: cancer du sein, hormonothérapie, tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase,

toxicités bucco-dentaires, soins de support

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III - Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire – 3, chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

DIRECTRICE DE THESE : Docteur Caroline de BATAILLE

CO-DIRECTRICE DE THESE: Docteur Emmanuelle VIGARIOS