

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Prévention de la iatrogénie médicamenteuse
bucco-dentaire à l'officine.**

Propositions de fiches-conseils destinées aux patients

RJIBA Omrane |

Né le 13/05/1997 à Courcouronnes (91)

Sous la direction de Mme Pech Brigitte |

Membres du jury

M. Clere Nicolas | Président

Mme Pech Brigitte | Directeur

Mme Besnier Nadine | Membre

Mme Cousin Amélie | Membre

Soutenue publiquement le :
Le 8 novembre 2023



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné(e) ...Omrane RJIBA.....
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **30 / 08 / 2023**



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE; TRANSFUSION	Médecine

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérard	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	RÉANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MÉDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Christine	CHIMIE GÉNÉRALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
POIDEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	Médecine
RAYMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLARD Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Médecine
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Médecine
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Élise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine

RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS :

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
---------------------	-------------	-----------

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST

CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

REMERCIEMENTS

A M. Nicolas Clere, pharmacien et Professeur des Universités,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie.

A Mme Brigitte Pech, pharmacien et Maître de conférences,

Merci pour votre accompagnement durant toute la rédaction de cette thèse mais aussi durant tout notre cursus universitaire. Vous avez su nous faire aimer le métier de pharmacien sous toutes ses formes.

A Mme Besnier Nadine, pharmacien d'officine

Vous m'avez fait découvrir le métier lors de mon stage de 2^e année et c'est un grand plaisir pour moi de vous compter parmi ce jury.

A Mme Cousin Amélie, pharmacien d'officine,

Merci pour ta gentillesse et ton accueil lors de mes remplacements à la pharmacie des Grands Jardins. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A Mes parents,

Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant l'ensemble de ma scolarité. Vous êtes la raison de ma réussite. Papa, maman, je vous aime.

À Enora,

Merci pour ton aide précieuse pendant toute l'écriture de ma thèse. Merci pour toutes ces années passées à tes côtés et ton soutien indéfectible. Les années à venir seront, je suis sûr, encore plus belles. Je t'aime.

A mon frère et ma sœur,

Que de chemin parcouru depuis la cour de récréation de l'école de Thévalles, je suis fier de ce que vous avez su devenir, et je vous souhaite tout l'épanouissement possible pour votre vie future.

REMERCIEMENTS

À ma grand-mère Fatma et mes défunts grand-parents, Omrane, Ahmed, et Aziza

Je regrette que vous ne puissiez assister à cette soutenance. J'espère vous rendre fiers de là où vous êtes.

À ma belle-famille,

Merci pour votre accueil au sein de votre famille et pour ces beaux moments de convivialité depuis plus de dix ans. Que les années qui suivent soient d'autant plus belles.

À l'équipe de la pharmacie Esculape,

À ces trois belles années passées à vos côtés. Merci pour votre gentillesse et votre accueil pendant mon stage de 6^e année.

Aux petits potes et petites potes,

À tous ces bons moments passés à vos côtés depuis le collège, et à tous les moments futurs que j'espère partager avec vous.

Plan

INTRODUCTION	14
---------------------------	-----------

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA CAVITÉ BUCCO-DENTAIRE	15
--	-----------

1.	L'organe dentaire	15
1.1.	L'odonte	15
1.2.	Le parodonte	16
2.	La salive	17
2.1.	Éléments physiologiques et histologiques des glandes salivaires	17
2.2.	Débit salivaire	18
2.3.	pH salivaire	18
2.4.	Rôle et composition de la salive.....	18

PARTIE II : IATROGÉNIE MEDICAMENTEUSE SUR LA CAVITÉ BUCCO-DENTAIRE	20
---	-----------

1.	Médicaments et troubles de la salivation	20
1.1.	Le système nerveux autonome	20
1.2.	Hyposialie iatrogène.....	22
1.3.	Sialorrhées iatrogènes.....	28
2.	Médicaments induisant une hyperplasie gingivale	32
2.1.	Définition de l'hyperplasie gingivale médicamenteuse.....	32
2.2.	Classes thérapeutiques responsables d'hyperplasie gingivale	33
2.3.	Prévention et prise en charge de l'hyperplasie gingivale	34
3.	Mucites et chimiothérapies	34
3.1.	Définition de la mucite.....	34
3.2.	Étiopathologie des mucites	35
3.3.	Médicaments mucitogènes.....	36
3.4.	Classification des mucites.....	37
3.5.	Prévention et prise en charge	37
4.	Ostéonécrose de la mâchoire d'origine médicamenteuse.....	39
4.1.	L'ostéonécrose mandibulaire/maxillaire.....	39
4.2.	Classification des ostéonécroses maxillo/mandibulaires	40
4.3.	Ostéonécrose induite par les bisphosphonates	41

4.4.	Autres molécules responsables d'ostéonécrose	45
4.5.	Prise en charge et prévention	48
5.	Médicaments et saignement buccal	50
5.1.	Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants	50
5.2.	Autres molécules responsables de saignements	55
5.3.	Recommandations en médecine dentaire.....	55
5.4.	Prévention du risque de saignement.....	57
6.	Les troubles du goût.....	59
6.1.	Physiologie du goût	59
6.2.	Médicaments et dysgueusie.....	60
6.3.	Prévention et traitement des dysgueusies médicamenteuses	62
7.	L'halitose.....	63
7.1.	Étiologies de l'halitose.....	63
7.2.	Physiopathologie	63
7.3.	Médicaments et halitose	63
7.4.	Prévention et traitement de l'halitose	64
8.	Autres pathologies courantes d'origine médicamenteuse	66
8.1.	Les pathologies buccales courantes à l'officine.....	66
8.2.	Étiologies médicamenteuses dans ces pathologies	73
PARTIE III : PROPOSITIONS DE FICHES-CONSEILS.....		81
1.	Sécheresse buccale	82
2.	Mycose buccale.....	83
3.	Mucites et aphtes	84
4.	Caries et gingivite.....	85
5.	Saignement buccal	86
6.	Troubles du goût	87
7.	Halitose	88
CONCLUSION		89
BIBLIOGRAPHIE		90
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		99

TABLE DES TABLEAUX.....	100
ANNEXES	101

Liste des abréviations

OMS	Organisation mondiale de la santé
LEEM	Les entreprises du médicament
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé
CRPV	Centre Régionaux de Pharmacovigilance
MEC	Matrice Extra Cellulaire
IgG	Immunoglobuline G
IgA	Immunoglobuline A
IgM	Immunoglobuline M
AAP	Antiagrégant plaquettaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
IDM	Infarctus du myocarde
FA	Fibrillation auriculaire
SCA	Syndrome coronarien aigu
HNF	Héparine non fractionnée
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
AVK	Antivitamines K
AOD	Anticoagulants oraux directs
TVP	Thrombose veineuse profonde
TCA	Temps de céphaline activé
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
HCT	Hydrochlorothiazide
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
IPP	Inhibiteur de pompe à protons
RGO	Reflux gastro-œsophagien
CVS	Composés volatils soufrés
SNA	Système nerveux autonome
IMAO-A	Inhibiteur de monoamine oxydase de type A
SNP	Système nerveux parasympathique
SNS	Système nerveux sympathique
SNC	Système nerveux central
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
ARAI	Antagoniste du récepteur à l'Angiotensine de type II
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
5-FU	5-Fluorouracile
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IV	Intraveineuse
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
IRSNA	Inhibiteur de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline
ORL	Oto-rhino-laryngologie

INTRODUCTION

La iatrogénie provient du grec ancien : « ιατρός / iatros » signifiant médecin et « γένεσις / genesis » signifiant origine, elle se définit donc comme « ce qui est créé ou provoqué par le médecin ». L'OMS décrit quant à elle la iatrogénie médicamenteuse comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques ».

En France, le LEEM évaluait en 2012 à 143 915 le nombre d'hospitalisations « dues aux effets secondaires connus des médicaments ou à des erreurs humaines ». Par ailleurs, l'IRDES rapportait en 2014 que les accidents iatrogéniques seraient responsables de 5 à 25% des admissions hospitalières et 10% des admissions aux urgences.⁽¹⁾

Le pharmacien, de par son expertise du médicament et sa proximité avec le patient, est le professionnel de santé privilégié dans la prévention de ces effets secondaires médicamenteux. En effet, il se doit, à travers différents outils et moyens, d'alerter le patient sur les potentiels effets secondaires de son traitement et associer à sa délivrance des conseils afin de s'assurer du bon usage du médicament. Il a également pour rôle de communiquer avec les différents professionnels de santé lorsque la prescription lui semble inappropriée, et de déclarer tout effet indésirable susceptible d'être imputable à un médicament auprès des CRPV.

L'objectif de cette thèse est de présenter les principales pathologies bucco-dentaires résultant d'une prise médicamenteuse. Ce travail se consacrera à l'explication des mécanismes physiopathologiques de ces maladies, en se focalisant sur les étiologies médicamenteuses. Dans un second temps, il sera abordé les mesures permettant de prévenir la survenue de ces maladies buccales, en proposant notamment des fiches-conseils pouvant être associées à la délivrance de médicaments à risque au niveau bucco-dentaire.

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA CAVITÉ BUCCO-DENTAIRE

1. L'organe dentaire

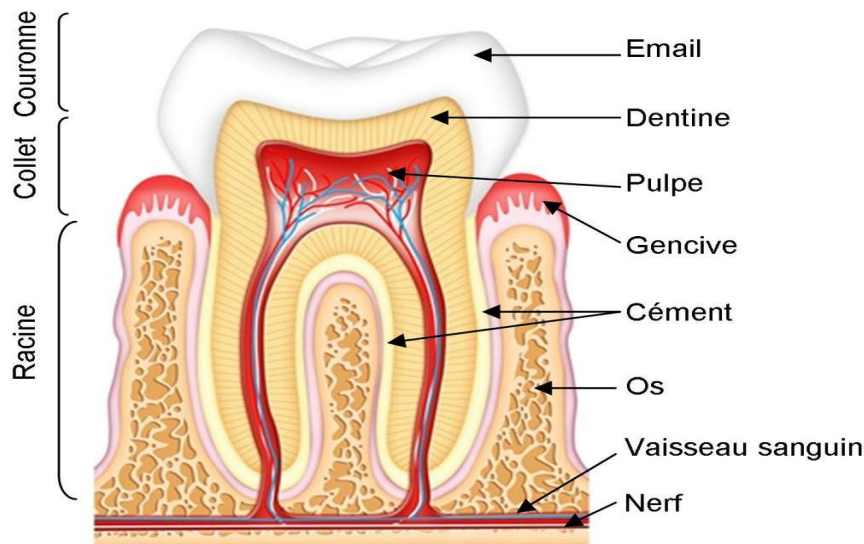


Figure 1 - Anatomie d'une dent ⁽⁸⁴⁾

L'organe dentaire est formé de l'odonte, plus communément appelé la dent, et du parodonte, qui correspond aux tissus de soutien de l'odonte.

1.1. L'odonte

L'odonte est lui-même divisible en 3 parties, à savoir : l'émail, la dentine et la pulpe.

- L'émail est un élément très dur de couleur blanche, il s'agit de la partie visible de la dent. Elle est constituée d'une matrice acellulaire, hyperminéralisée. Le constituant principal de l'émail est le cristal d'hydroxyapatite, de formule chimique $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. L'apatite peut présenter de nombreuses substitutions ioniques (Ca^{2+} par Sr^{2+} et PO_4^{3-} par CO_3^{2-} ou F^-), augmentant sa stabilité chimique face aux agressions acides constantes du milieu buccal et de son microbiote.

(2)



Figure 2 : Les différentes dentines

(3)

- La dentine se trouve entre l'émail et la pulpe. Il s'agit d'un tissu conjonctif minéralisé de couleur jaune qui joue un rôle majeur dans le processus de cicatrisation pulpaire. La dentine est constituée à 70% de cristaux d'hydroxyapatite, à 20% de matière organique, et à 10% d'eau. Elle peut se diviser en 3 sections : la dentine primaire, qui est la partie la plus externe de la dentine, la dentine secondaire, qui constitue la partie recouvrant la pulpe, et enfin, la dentine tertiaire, qui est sécrétée en réponse à une agression telle qu'une carie, ou une abrasion. ⁽⁴⁾
- La pulpe est un tissu conjonctif constitué d'odontoblastes, de fibroblastes, ainsi que de cellules immunitaires. Au début de la croissance dentaire, les odontoblastes permettent la sécrétion et la minéralisation de la dentine. Une fois la dentine formée, ils continuent d'assurer la formation d'une dentine dite cicatricielle en cas d'attaques extérieures. Les fibroblastes, quant à eux, permettent la formation de la matrice extracellulaire (MEC), qui comprend en grande partie du collagène, mais aussi des glycoprotéines et des lipides. La MEC procure à la pulpe une certaine élasticité, lui permettant de s'adapter face aux différences de pressions qui peuvent survenir à la suite de processus inflammatoires. ⁽⁴⁾

1.2. Le parodonte

Le parodonte correspond, lui, aux tissus de soutien de la dent. Il est composé de 4 éléments : la gencive, le desmodonte, le cément et l'os alvéolaire. (Figure 1)

- La gencive est un tissu épithélio-conjonctif de couleur rouge clair. Elle forme un collier autour de la base de la dent. On distingue la gencive libre qui tapisse le tour de la dent, de la gencive attachée qui est, elle, « attachée » à l'os alvéolaire. Le rôle principal de la gencive est un rôle de protection de l'os alvéolaire, la kératine présente dans ce tissu constituant une barrière naturelle et très étanche.
- Le desmodonte, anciennement appelé ligament alvéolo-dentaire ou périodonte, est un tissu qui relie et attache l'os alvéolaire à la racine de la dent.
- Le cément est lui aussi un tissu conjonctif. Il s'agit du tissu qui recouvre la dentine uniquement sur sa partie radiculaire. De couleur jaune clair, le cément présente un rôle d'ancrage de la dent dans la racine, ainsi qu'un rôle de protection de la dentine radiculaire. ⁽⁵⁾

- L'os alvéolaire constitue l'extension de 2 os, à savoir l'os maxillaire et l'os mandibulaire. Les dents sont enchâssées entre ces alvéoles, ce qui confère à l'organe dentaire une certaine solidité. Chez les personnes ayant subi une ou plusieurs extractions dentaires, il est observé dans certains cas une fonte de cette alvéole, qui va se lisser peu à peu jusqu'à disparaître. ⁽⁶⁾

2. La salive

2.1. Éléments physiologiques et histologiques des glandes salivaires

La salive est un fluide complexe obtenu par la sécrétion des glandes salivaires dites principales (parotides, submandibulaires, sublinguales) et des glandes accessoires. Les glandes salivaires principales sont au nombre de 6.

L'unité sécrétoire d'une glande salivaire principale est constituée d'une structure tubuloacineuse appelée adénomère dont les portions terminales sont les acini. Les acini peuvent être séreux, muqueux ou bien mixtes, c'est-à-dire séromuqueux. Les multiples acini diffèrent les uns des autres de par leur forme, leur taille, ainsi que leur localisation. ⁽⁷⁾

La salive, une fois sécrétée, est acheminée via des canaux (intralobulaires, intercalaires, interlobulaires) jusqu'au canal collecteur qui débouche sur la cavité buccale. ⁽⁷⁾

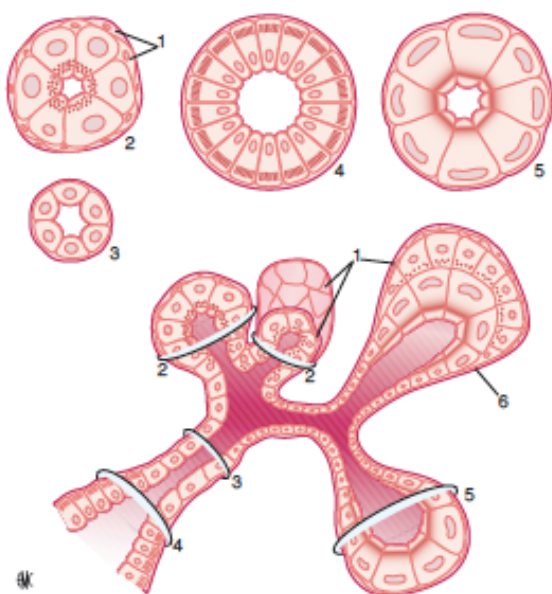


Figure 3 : Structure histologique d'un adénomère de glandes salivaires. ⁽⁷⁾

1. Cellules myoépithéliales
2. Acinus séreux
3. Canal intercalaire
4. Canal strié ou intralobulaire
5. Acinus muqueux
6. Acinus séromuqueux

2.2. Débit salivaire

Le volume de salive sécrété quotidiennement oscille entre 0,5L et 1,5L. De nombreuses variations de débit sont constatées selon le moment de la journée (sécrétion plus importante en journée que dans la nuit), le type de repas (très salé par exemple), la prise de médicament, ou encore l'âge et la corpulence de la personne.⁽⁸⁾

2.3. pH salivaire

Le pH salivaire varie énormément, il se situe en moyenne entre 5,5 et 8,5. Cependant, les composés minéraux de la salive stabilisent habituellement son pH entre 6,5 et 7,4 grâce à leur pouvoir tampon. Cette stabilisation du pH permet d'éviter une déminéralisation de l'organe dentaire.⁽⁸⁾

2.4. Rôle et composition de la salive.

La salive est un liquide visqueux et incolore produit par les différentes glandes salivaires. Elle est composée à plus de 99% d'eau, le reste de ses constituants étant des substances organiques et inorganiques.⁽⁸⁾

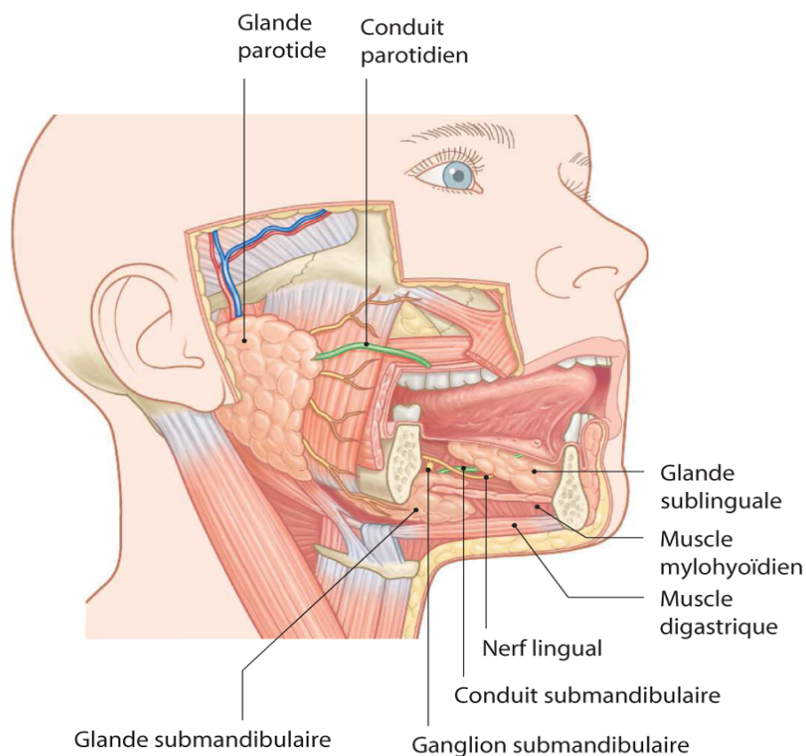


Figure 4 : Structures principales de la région submandibulaire ⁽⁹⁾

Les constituants organiques constituent environ 0,3 à 0,5% de la composition salivaire. Ils sont composés de plus de 1300 protéines, avec chacune un rôle bien spécifique. Parmi elles, se trouvent notamment des protéines dites extrinsèques, c'est-à-dire issues du sérum, comme les immunoglobulines IgA, IgG et IgM. Les protéines dites intrinsèques sont synthétisées par les glandes salivaires. Elles sont notamment représentées par les enzymes, telles que l'amylase salivaire qui dégrade les amidons alimentaires, ou les lysozymes, qui agissent comme antibactériens et provoquent la lyse de certaines bactéries, plus particulièrement les bactéries à Gram +.

Les constituants inorganiques représentent environ 0,2% de la composition de la salive et se composent de différents ions (sodium, potassium, calcium, hydrogènes, chlorures, phosphates, bicarbonates, thiocyanates), des halogènes (iode, fluor) et des métaux (cuivre, fer). ^{(8),(10)}

La salive possède plusieurs rôles :

- Facilitation de la digestion : La sécrétion d'enzymes par les glandes salivaires, telles que la lipase ou l'amylase, participe au processus de digestion et formation du bol alimentaire. En effet, la lipase présente par exemple la capacité de dégrader les triglycérides en acides gras pour ainsi faciliter leur digestion.
- Lubrification : Sa composition très importante en eau ainsi que son caractère viscoélastique procure à la muqueuse buccale une lubrification et une humidification primordiale aux fonctions de déglutition et de phonation.
- Protection mécanique : La présence d'un film de salive qui recouvre les tissus mous comme la gencive et les tissus durs comme la dent, forme une barrière mécanique qui les protège de certains traumatismes comme la mastication et la déglutition d'aliments abrasifs (croûte de pain par exemple).
- Protection antimicrobienne : L'un des rôles majeurs de la salive réside dans sa capacité à protéger les muqueuses et l'organe dentaire des microorganismes pathogènes. Certaines des enzymes salivaires (notamment les lysozymes) peuvent dégrader les parois de plusieurs bactéries. Les immunoglobulines ont également une importance, notamment les IgA, IgG, et IgM, car elles sont capables de reconnaître une grande partie des antigènes pénétrant dans la cavité buccale.⁽¹⁰⁾

La salive présente donc de nombreux rôles indispensables pour la santé, et toute perturbation qualitative (viscosité, pH, ...) et/ou quantitative (diminution ou augmentation du débit salivaire) de celle-ci aura un impact non négligeable sur la qualité de vie du patient. Bien que les origines de ces modifications salivaires soient multiples, la prise médicamenteuse constitue le premier facteur de risque.

PARTIE II : IATROGÉNIE MEDICAMENTEUSE SUR LA CAVITÉ BUCCO-DENTAIRE

1. Médicaments et troubles de la salivation

De nombreux médicaments peuvent être responsables d'une perturbation du débit salivaire, soit en l'augmentant (hypersalivation), soit en le diminuant (sécheresse buccale, aussi appelée xérostomie).

La salivation est un mécanisme complexe régulé principalement par le système nerveux autonome (SNA). Les médicaments, en ciblant les transmissions cholinergiques et adrénergiques du SNA impactent volontairement ou non la sécrétion salivaire.

1.1. Le système nerveux autonome

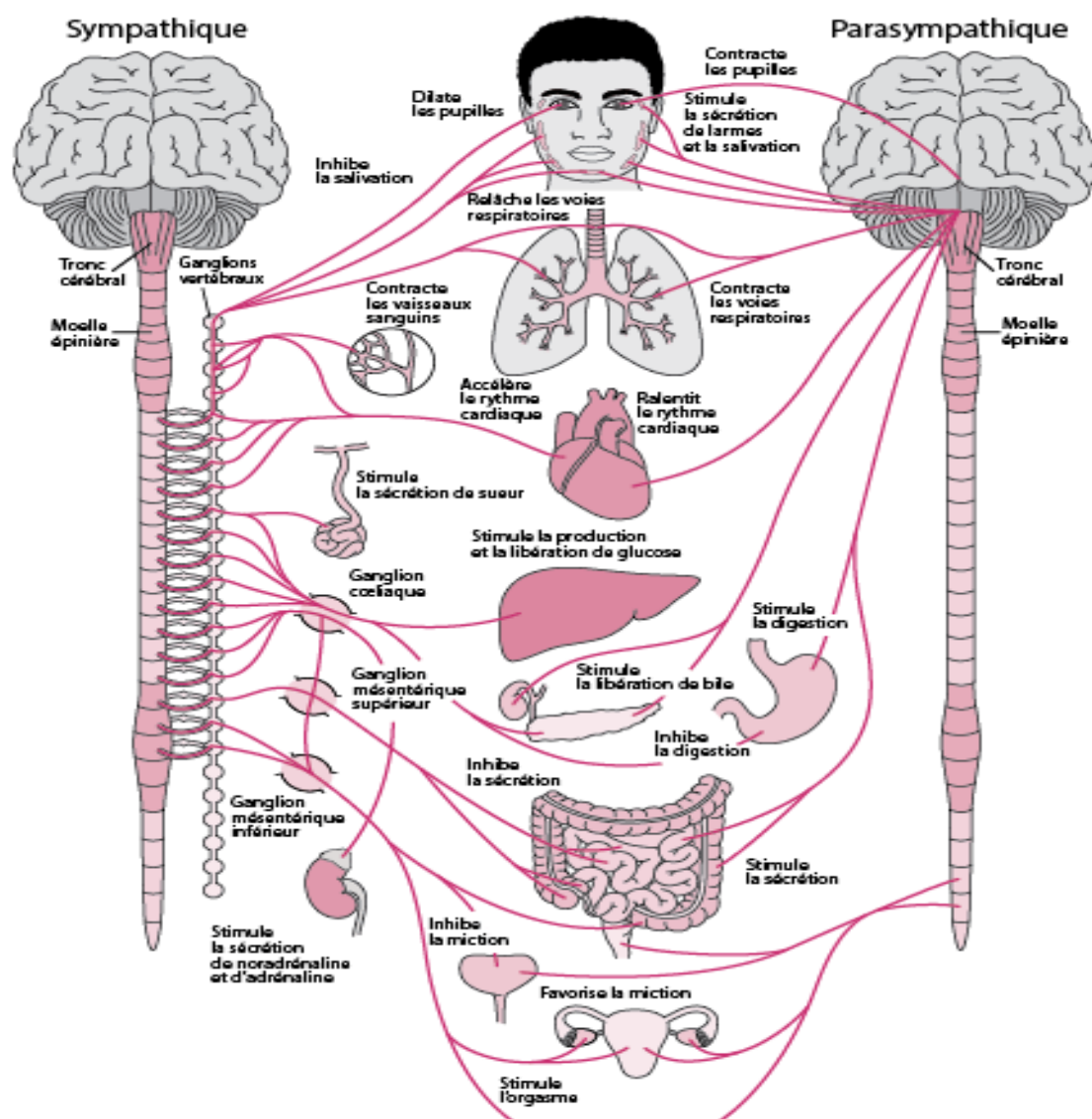


Figure 5 : Système nerveux autonome ⁽¹¹⁾

1.1.1. Présentation du SNA

Le système nerveux autonome (SNA) contrôle les processus physiologiques internes tels que la tension artérielle, le rythme cardiaque, la température corporelle, la digestion, et la miction. ⁽¹¹⁾

Le SNA est divisé en 2 parties :

- Le système nerveux sympathique ou orthosympathique (SNS)
- Le système nerveux parasympathique (SNP)

Le SNA est constitué de :

- Récepteurs
- Voies afférentes (de la périphérie vers le SNC)
- Voies effectrices (du SNC vers la périphérie)
- Centres intra-axiaux ⁽¹¹⁾

Au sein des glandes salivaires, les fibres nerveuses sécrétomotrices sympathiques et parasympathiques innervent les cellules acineuses, myoépithéliales et musculaires lisses. ⁽¹²⁾

1.1.2. Régulation du flux salivaire

Le SNA contrôle de manière quasi-exclusive le flux salivaire au niveau buccal. Les fibres nerveuses ortho et parasympathiques sécrètent des médiateurs chimiques appelés neuromédiateurs qui se fixent sur leurs récepteurs privilégiés pour induire une réponse physiologique.

Le système parasympathique est médié par l'acétylcholine qui se fixe sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques. Le système sympathique est médié par la noradrénaline qui se fixe sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques. Les récepteurs cholinergiques semblent être présents sur la surface de la totalité des cellules acineuses des glandes salivaires tandis que les récepteurs adrénergiques sont, eux, présents en moins grande quantité. ⁽¹²⁾

De manière générale, l'activation du système parasympathique via ses récepteurs (principalement les récepteurs M1 et M3 muscariniques) induit une salive fluide et abondante, tandis que le système sympathique induit la sécrétion d'une salive visqueuse par stimulation des récepteurs α -1 et β -1 adrénergiques. ⁽¹³⁾

D'autres systèmes sont impliqués dans la régulation du flux salivaire telle que la sécrétion salivaire dite « réflexe ». Elle est déclenchée par le processus de mastication, qui stimule des mécanorécepteurs et des récepteurs gustatifs présents sur le desmodonte. ⁽¹²⁾

1.2. Hyposialie iatrogène

1.2.1. Physiopathologie

Comme énoncé dans le chapitre 2.4 « Rôle et composition de la salive », la salive provient de l'activité de trois paires de glandes salivaires : parotides, submandibulaires et sublinguales. Elle est composée à 99% d'eau et possède plusieurs fonctions comme la lubrification des muqueuses, la dégradation des aliments et la formation du bol alimentaire, grâce aux enzymes qui la composent.

La diminution du débit salivaire induisant la sensation de sécheresse buccale peut être consécutive à :

- Un mode de vie : tabagisme, consommation d'alcool, consommation de cannabis, ...
- Certaines pathologies : dépression, anxiété, diabète type 1 et 2 (par déshydratation), amyloïdose et sarcoïdose. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est aussi responsable de sécheresse buccale, il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par l'infiltration de lymphocytes B et T dans les glandes salivaires qui touche entre 50 000 et 200 000 personnes en France. ⁽¹⁴⁾
- Un traitement de radiothérapie dans la région cervico-faciale : le flux salivaire total peut diminuer de 90% dès la 1^{ère} semaine de radiothérapie après une dose de 15 Gy. Il est alors observé une destruction des acini salivaires, ainsi qu'une inflammation et une fibrose interstitielle. La xérostomie radio-induite peut perdurer jusqu'à plusieurs années après l'arrêt des radiothérapies. ⁽¹⁴⁾
- La prise de traitements : antidépresseurs, anxiolytiques, chimiothérapies, ...

1.2.2. Symptomatologie

La sensation de bouche sèche est subjective et varie beaucoup d'un patient à l'autre. Cependant, la présence de certains symptômes doit faire penser à une hyposialie qui est souvent d'origine iatrogène. La sensation de sécheresse buccale est à différencier de la sécheresse buccale matinale qui, elle, n'est pas pathologique. En temps normal, le flux salivaire augmente lors de la prise alimentaire, permettant de faciliter la mastication et la déglutition mais lors d'hyposialie pathologique, le patient peut se plaindre de difficultés à parler, mastiquer ou encore déglutir.

Le rôle du pharmacien est alors d'orienter le patient vers son chirurgien-dentiste. Il pourra, à travers différents tests, évaluer l'importance du déficit salivaire. Le test au sucre consiste à poser un morceau de sucre sous la langue et chronométrer le temps mis par le sucre pour se dissoudre (< de 3 min en

temps normal). Le chirurgien-dentiste peut aussi mesurer le pH buccal à l'aide d'une bande de papier pH. Un pH inférieur à 6,5 peut indiquer une sécheresse buccale pathologique. ⁽¹⁵⁾

1.2.3. Causes médicamenteuses

On estime que 80% des déficits salivaires sont induits par la prise de médicaments sialoprives. Plus de 400 molécules peuvent entraîner une baisse du flux salivaire. Les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques représentent à eux seuls 50% des hyposalies d'origine iatrogène. ^{(16),(17)}

Les médicaments les plus mis en cause dans les hyposalies sont les médicaments anticholinergiques ou présentant des effets dits anticholinergiques. Un agent anticholinergique est un inhibiteur compétitif réversible des récepteurs nicotiniques et muscariniques, au niveau des terminaisons nerveuses des fibres parasympathiques. Les molécules anticholinergiques sont connues pour présenter de nombreux effets indésirables, et d'autant plus chez les personnes âgées. On observe des effets indésirables centraux comme des états confusionnels ou des hallucinations, et des effets secondaires périphériques comme des sécheresses au niveau buccal et oculaire ainsi que des problèmes de rétention urinaire. ⁽¹⁸⁾

L'Anticholinergic Drug Scale (ADS), *Carnahan et al. 2006*, et l'Anticholinergic Risk Scale (ARS), *Rudolph et al., 2008* sont 2 échelles permettent d'évaluer l'importance de l'activité anticholinergique d'une molécule. Elles listent un ensemble de molécules, divisées en 3 groupes selon l'activité anticholinergique. ^{(19) (20)}

Tableau 1 : Liste de molécules possédant des effets anticholinergiques. ^{(20),(21),(22)}

Famille médicamenteuse	Molécules
Antidépresseurs	Amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, olanzapine, paroxétine, dosulépine, olanzapine, quétiapine, bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, sertraline, venlafaxine
Antiparkinsoniens	Trihexyphénidyle, tropatépine, amantadine, bromocriptine, carbidopa, entacapone, pramipexole, sélégiline
Antihistaminiques	Chlorphéniramine, dimenhydrinate, diphenhydramine, doxylamine, prométhazine, alimémazine, cétirizine, fexofénadine, loratadine, desloratadine, kétotifène, lévocétirizine
Antipsychotiques	Clozapine, Chlorpromazine, levomepromazine, quétiapine, halopéridol, loxapine, pimozide, aripiprazole, palipéridone, rispéridone

Anxiolytiques	Hydroxyzine, alprazolam, clorazépate dipotassique, clonazépam, diazépam, lorazépam, midazolam, oxazepam
Antispasmodiques	Fesotérodine, flavoxate, oxybutinine, solifénacine, trospium, alvérine, oxybutinine, clidinium
Antibiotiques	Ampicilline, céfoxitine, cefatoline, clindamycine, gentamycine, pipéracilline, vancomycine
Antiarythmiques	Digoxine, aténolol, bétaxolol, métoprolol
Antihypertenseurs	Furosémide, benazépril, captopril, diltiazem, nifédipine, trandolapril, dihydralazine
Anti-inflammatoires	Celecoxib, dexaméthasone, fluticasone, hydrocortisone, ketorolac, methylprednisolone, prednisolone, prednisone, triamcinolone,
Antiulcéreux	Cimétidine, ranitidine, famotidine
Immunosuppresseurs	Azathioprine, ciclosporine, méthotrexate
Myorelaxants	Baclofène, méthocarbamol
Alcaloïdes	Atropine, belladone, colchicine, hyoscyamine, scopolamine
Anticonvulsivants	Carbamazépine, oxcarbazépine, divalproate de sodium, phénobarbital, acide valproïque
Opiïdes et antalgiques non opioïdes	Codéine, méthadone, néfopam, tramadol, dextrométorphan, fentanyl, morphine, oxycodone
Antémétiques	Dompéridone, métoclopramide
Bronchodilatateurs	Ipratropium, théophylline, salmétérol
Antimigraigneux	Naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Autres...	Disopyramide, lopéramide, pseudoéphédrine, bisacodyl, dipyridamole, guaifenesin, isosorbide, lithium, metformine, warfarine

Importance de l'activité anticholinergique : *Forte, Moyenne, Faible*

Le mécanisme induisant la sécheresse buccale chez certaines classes thérapeutiques est souvent mal connu. En effet, de même que les antidépresseurs tricycliques, la majorité des ISRS provoquent une xérostomie, bien que n'ayant pas d'activité sur les récepteurs muscariniques.

Les diurétiques induisent une diminution des volumes liquidiens intravasculaires et extracellulaires, ayant pour conséquence une diminution du flux salivaire.

Les inhibiteurs calciques peuvent eux aussi induire une sécheresse buccale. En inhibant les canaux calciques voltage-dépendant, ils bloquent l'élévation de la concentration calcique (indispensable à la sécrétion salivaire), ce qui a pour conséquence une diminution du flux salivaire.⁽²³⁾

Il a été démontré que l'activation des récepteurs alpha-2 adrénergiques au niveau de la partie latérale de l'hypothalamus est responsable d'une inhibition de la salivation. La clonidine, en inhibant les récepteurs alpha-2 adrénergiques centraux, peut donc être responsable d'une hyposalivie.⁽²⁴⁾

D'autres antihypertenseurs sont eux aussi responsables de sécheresse buccale : les ARAII, les IEC ou encore les antagonistes alpha-1 et bêta-1 adrénergiques sont concernés.

Plusieurs molécules utilisées en cancérologie sont aussi incriminées dans les symptômes de sécheresse buccale. C'est le cas du cyclophosphamide, de l'épirubicine, du méthotrexate ou encore du 5-FU qui affecteraient la division cellulaire des cellules acineuses et canalaire. Ces chimiothérapies provoquent une dilatation des canaux excréteurs ainsi qu'une inflammation des tissus glandulaires.⁽¹⁸⁾

Enfin, une étude de cohorte regroupant 668 femmes positives au HIV a mis en évidence une diminution significative de la sécrétion salivaire sous traitement antirétroviral. Cette étude a notamment permis d'isoler le rôle des inhibiteurs de protéases dans les hyposalivies.⁽²⁵⁾

1.2.4. Les traitements de la xérostomie et/ou hyposalivation

La sécheresse buccale peut fortement dégrader la qualité de vie du patient. Il se plaint le plus souvent d'une sensation désagréable, de troubles de la déglutition ou encore de difficultés à mastiquer. Le pharmacien doit alors identifier les médicaments pouvant être mis en cause et orienter la personne vers son médecin. Les symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement. Néanmoins, l'arrêt du traitement peut parfois sembler compliqué et nécessite de trouver d'autres solutions.^{(14), (15)}

a) Les substituts salivaires

Ces produits sont très couramment utilisés dans la pratique officinale. Ils s'appliquent sur la muqueuse buccale et permettent de « remplacer » de manière artificielle la salive en assurant la lubrification de la cavité buccale. Leur durée d'action est souvent assez courte et nécessite une prise régulière dans la journée. Leurs composants sont principalement des esters de glycérol, de la carboxyméthylcellulose (CMC), de la povidone ou de l'acide hyaluronique.⁽²⁶⁾

2 produits non listés sont remboursables par la sécurité sociale sur prescription d'un médecin ou d'un chirurgien-dentiste, il s'agit de l'Aequasyl[®], et l'Artisial[®]. Ils s'appliquent sous forme de spray (3 à 4 fois/j pour l'Aequasyl[®], et jusqu'à 8 fois/j pour l'Artisial[®]).

D'autres produits non remboursables peuvent être délivrés aux patients présentant des troubles de la salivation, sans besoin de prescription.

Tableau 2 : Substituts salivaires disponibles en officine en France ⁽¹⁵⁾

Nom	Forme galénique
Aequasyl[®]	Spray buccal
Artisial[®]	Spray buccal
Biotène Oral Balance[®]	Liquide, gel, bain de bouche, dentifrice
Bioxtra[®]	Dentifrice, bain de bouche, spray buccal, gommages à mâcher
Dry mouth Gel[®]	Gel
Elgydium clinique[®]	Spray buccal
Xeroleave	
Evodry[®]	Spray buccal
Glandosane[®]	Spray buccal
Gum Hydral[®]	Gel, spray buccal, dentifrice, bain de bouche

b) Stimulants salivaires locaux

Ils permettent de faciliter la sécrétion salivaire, soit de manière mécanique (en stimulant des récepteurs gustatifs par exemple), soit pharmacologiquement via l'utilisation d'agonistes cholinergiques.

Stimulants mécaniques

Une étude a permis de mettre en valeur l'efficacité de l'acide malique en spray à 1% dans la prise en charge des sécheresses. ⁽²⁷⁾ L'acide malique est présent dans le Xeros Dentaïd Spray[®], indiqué dans les problèmes de sécheresses buccales. La posologie est de 3 à 4 pulvérisations quand cela est nécessaire.

Stimulants cholinergiques locaux

Des études ont identifié deux molécules comme présentant un intérêt dans la prise en charge des sécheresses buccales :

- Pilocarpine : Sous forme de bain de bouche à 0,01% à garder pendant 2 min en bouche et sans dépasser 150 mL par jour. ⁽²⁸⁾
- Physostigmine : Gel à appliquer sur la muqueuse buccale ⁽²⁹⁾

Ces deux formes galéniques ne sont pour le moment pas commercialisées en France.

c) Stimulants salivaires systémiques

Pilocarpine (Salagen®) ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾

Mécanisme d'action : La pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles de jaborandi. C'est un parasympathomimétique ciblant les récepteurs muscariniques M1, M2, M3 et M4. Son action permet l'accroissement de la sécrétion de nombreuses glandes : lacrymales, sudoripares, et particulièrement les glandes salivaires.

Indication : Traitement des xérostomies post-radiothérapiques et traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren en cas d'inefficacité des traitements locaux.

Posologie :

- Xérostomies post-radiothérapiques : 1 cp de 5 mg 3 fois par jour jusqu'à 2 cp (10mg) 3 fois par jour au cours ou immédiatement après le repas.
- Syndrome de Gougerot-Sjögren : 5 mg 4 fois par jour. L'effet thérapeutique est démontré 6 semaines après le début du traitement.

Anéthole trithione : Sulfarlem® ⁽³²⁾ ⁽³³⁾

Mécanisme d'action : L'anéthole trithione permet une augmentation de la sécrétion salivaire en régulant de manière positive le nombre de récepteurs muscariniques au niveau des cellules acineuses salivaires.

Indication :

- Traitement d'appoint des hyposalies : médicamenteuses, post-radiothérapiques, hyposalies de la sénescence.
- Traitement d'appoint des insuffisances de sécrétion lacrymale.

Posologie : 1 cp 3 fois par jour au moment des repas avec un effet qui n'apparaît que quelques jours plus tard. Le traitement peut être augmenté jusqu'à 2 cp 3 fois par jour.

1.3. Sialorrhées iatrogènes

1.3.1. Étiologies

La sialorrhée correspond à une accumulation anormale de salive dans la cavité buccale. Elle peut être la conséquence d'une surproduction salivaire par les glandes salivaires ou d'une anomalie de la déglutition empêchant la « vidange » buccale. ⁽¹⁵⁾ ⁽³⁴⁾

L'hypersialorrhée représente une contrainte importante chez les patients. Bien qu'elle ne constitue pas un risque majeur pour la santé de la personne, elle peut amener à la mauvaise observance des traitements voire à une rupture thérapeutique chez certains.

Les étiologies de la sialorrhée sont diverses, elles peuvent être d'origine :

- Neurologique : Paralysies cérébrales, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique (SLA), AVC...
- Toxicologique : Le manque de nicotine chez les patients tabacodépendants entraîne une hypersalivation
- Anatomique : Macroglossie (augmentation anormale du volume de la langue)
- Chirurgicale : Opération majeure au niveau buccal
- Gravidique : Une étude regroupant 34,372 grossesses a mis en évidence la présence d'hypersalivation pendant la grossesse chez 1 femme sur 963. Pour plus de 90% d'entre elles, l'hypersalivation est apparue dans les 4 à 8 semaines suivant le début de la grossesse. ⁽³⁵⁾

Bien que le mécanisme physiopathologique n'ait pas été mis en évidence, l'origine pourrait être digestive. Les reflux gastro-oesophagiens ainsi que les vomissements lors des grossesses induiraient un mécanisme de défense par l'organisme qui se traduit par une hypersécrétion salivaire : c'est le réflexe oestro-gastro-salivaire. ⁽³⁶⁾

- Médicamenteuse : Chapitre 1.3.2.

1.3.2. Les sialorrhées iatrogènes

L'hypersialorrhée d'origine médicamenteuse correspond à une surproduction salivaire provoquée par l'administration d'un médicament activant les récepteurs muscariniques M3 et les récepteurs α -1 adrénergiques ; ou bloquant les récepteurs α -2 adrénergiques.

A l'inverse des médicaments induisant une xérostomie ou une hyposalivation, les molécules pouvant induire une sialorrhée sont les agonistes des récepteurs cholinergiques, ainsi que les anticholinestérasiques.^{(15) (37)}

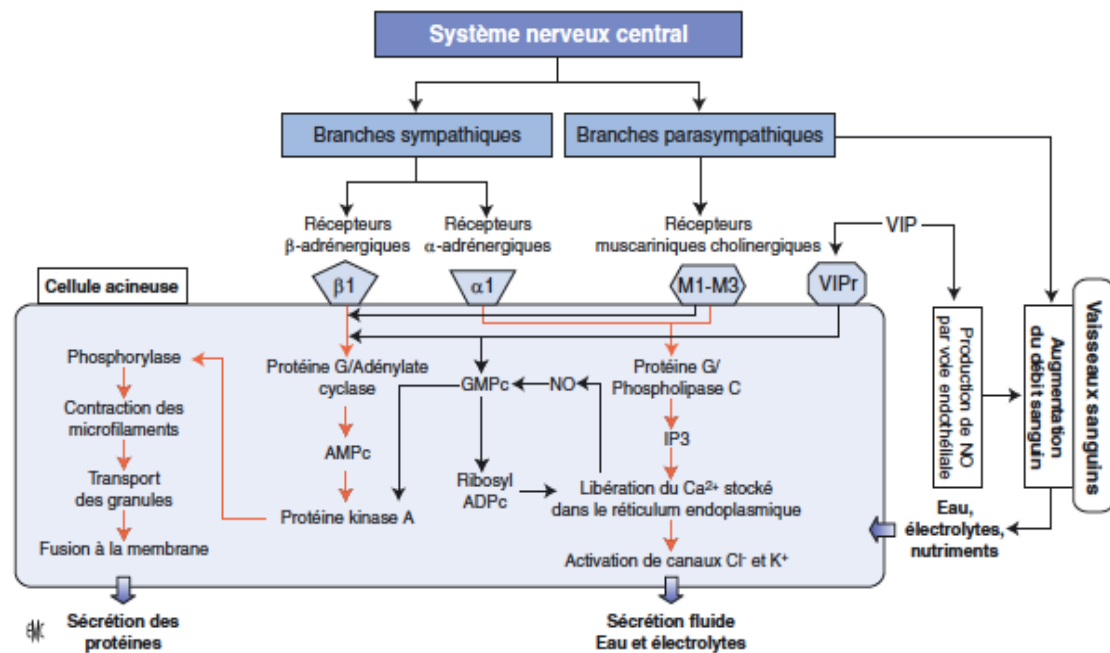


Figure 6. Schéma de régulation de la salivation dans les glandes salivaires. AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; GMPc : guanosine monophosphate cyclique ; IP3 : inositol triphosphate ; Ribosyl ADPc : ribosyl-adénosine diphosphate cyclique ; NO : monoxyde d'azote ; VIP : polypeptide vasoactif intestinal ; VIPr : récepteur au VIP ; Cl⁻ : chlore ; K⁺ : potassium.

Figure 6 : Schéma de régulation de la salivation dans les glandes salivaires.⁽¹⁷⁾

L'activation des récepteurs muscariniques par les agonistes cholinergiques amplifie la cascade induisant la sécrétion d'une salive fluide et riche en protéines. Les anticholinestérasiques, eux, empêchent la dégradation de l'Ach par la cholinestérase, permettant ainsi la fixation de l'Ach aux récepteurs muscariniques M1 et M3.

Parmi les molécules les plus impliquées dans les sialorrhées se trouve la clozapine qui, comme présenté dans le tableau 1, présente d'importantes propriétés anticholinergiques. Les différents mécanismes expliquant les diminutions ou les augmentations du débit salivaire ne sont pas toujours connus. L'antagonisme des récepteurs α-2 adrénérgiques, l'agonisme des récepteurs muscariniques M4, la réduction du péristaltisme laryngé ainsi que l'inhibition du réflexe de déglutition semblent cependant expliquer les sialorrhées induites par la prise de clozapine.⁽³⁷⁾ Elles semblent intervenir chez environ 30% des patients et seraient responsable d'une rupture thérapeutique chez 5 à 9% des patients.⁽³⁸⁾ D'autres antipsychotiques sont incriminés dans les hypersialorrhées, notamment l'halopéridol et la rispéridone, qui présentent une faible activité anticholinergique.

Tableau 3 : Molécules entraînant une hypersialorrhée et mécanisme impliqué ⁽³⁴⁾

Principe actif	Mécanisme pharmacologique supposé
Donépézil, rivastigmine, galantamine, néostigmine, pyridostigmine, ambénonium	Inhibition de la cholinestérase
Carbachol, pilocarpine	Agoniste des récepteurs cholinergiques
Clozapine	Antagoniste alpha-2 et agoniste M4 + inhibition du réflexe de déglutition et diminution du péristaltisme laryngé + altération rythme circadien du flux salivaire
Aripiprazole	Antagoniste adrénergique au niveau central
Risperidone	Antagoniste alpha-2
Olanzapine	Agoniste partiel M4
Quétiapine	Antagoniste alpha-2
Halopéridol	Antagoniste D2 inhibant l'activité des neurones salivaires préganglionnaires

1.3.3. Traitement des sialorrhées

a) Traitements non médicamenteux

Comme pour les symptômes de sécheresse buccale, il est important d'identifier au préalable les médicaments pouvant être mis en cause en cas d'hypersalivation. Une fois identifiés, le médecin peut alors préconiser, selon le contexte, une diminution posologique ou un arrêt du traitement.

D'autres recommandations peuvent être proposées au patient pour atténuer les symptômes ou éviter leurs complications :

- Lors d'hypersalivation nocturne, l'application d'un linge sur l'oreiller peut être recommandé. Pendant le sommeil, il est conseillé de dormir sur le côté avec la tête surélevée afin de limiter la sensation d'étouffement.
- Lors d'hypersalivation diurne, l'augmentation de la fréquence de déglutition semble diminuer l'inconfort. La déglutition peut être stimulée par la consommation de chewing-gum ainsi qu'une bonne hydratation. ⁽³⁴⁾

b) Traitements médicamenteux

Les anticholinergiques systémiques ^{(15) (34)}

L'utilisation de médicaments anticholinergiques semble efficace pour traiter les patients souffrant d'hypersalivation. Le blocage des récepteurs cholinergiques permet d'entraîner une diminution de la sécrétion salivaire.

Les principales molécules ayant démontré une efficacité dans le traitement des hypersialorrhées iatrogènes sont :

- L'atropine en collyre 1% à raison d'1 à 2 gouttes/j par voie sublinguale
- Le trihexyphénidyle par voie orale : 5 à 15 mg/j
- L'ipratropium en spray nasal utilisé :
 - Par voie nasale : 1 pulvérisation/narine 1 fois/j
 - Par voie sublinguale à raison de 2 pulvérisations 2 à 3 fois/j
- La scopolamine ou hyoscine :
 - Par voie orale : de 0,3 mg/j pour l'hydrobromide d'hyoscine et 30 à 60 mg pour le butylbromide d'hyoscine
 - Par voie cutanée : Dispositif transdermique Scopoderm® TTS 1mg/72h placé derrière l'oreille au niveau du mastoïde

L'utilisation de médicaments anticholinergiques nécessite une surveillance accrue car ils peuvent être responsables de nombreux autres effets indésirables comme une constipation, une sécheresse oculaire, ou des confusions. Leur usage est déconseillé chez les personnes âgées de par le risque important de confusions pouvant entraîner des chutes. Leur utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant :

- Un adénome prostatique
- Un glaucome par fermeture de l'angle
- Une détérioration intellectuelle

Les autres traitements systémiques ^{(15) (34)}

D'autres molécules, présentant un mécanisme d'action différent, peuvent aider à rétablir un flux salivaire normal. Celles ayant démontré une efficacité sont :

- La clonidine : agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques
 - Par voie cutanée sous forme de patch à raison de 0,1 mg/semaine
 - Par voie orale en cp : de 50 à 100 microgrammes/j

- La térazosine : antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques
 - Par voie orale en cp : 2 mg/j
- Le moclobémide : inhibiteur de monoamine oxydase de type A (IMAO-A)
 - Par voie orale : de 150 à 300 mg/j.
- Le métoclopramide : antagoniste des récepteurs D2 et D3 dopaminergiques
 - Par voie orale : 1 cp de 10 mg 1 à 3 fois/j
- L'amisulpride : antagoniste des récepteurs D2 et D3 dopaminergiques
 - Par voie orale : 400 mg/j
- Le sulpiride : antagoniste des récepteurs D2 et D3 dopaminergiques
 - Par voie orale : 600 mg/j

Les traitements médicamenteux locaux

Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt de la toxine botulique dans la prise en charge des hypersialorrhées.

La toxine botulique est une neurotoxine produite par *Clostridium botulinum*. Elle inhibe la libération de l'acétylcholine au niveau des jonctions présynaptiques neurosécrétrices dans les glandes salivaires.⁽³⁷⁾

Les études ont comparé l'usage de toxine botulique vs placebo chez des patients présentant des hypersialorrhées. Plusieurs toxines ont été testées (OnabotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA, IncobotulinumtoxinA and RimabotulinumtoxinB), et toutes ont rapportées une diminution de la sialorrhée de manière quantitative et/ou subjective chez les patients par rapport au placebo. Les toxines étaient injectées au niveau des glandes salivaires submandibulaires et/ ou mandibulaires.^{(39) (40)}

Les effets secondaires liés aux injections de toxine botulique semblent moins importants qu'avec l'utilisation des médicaments systémiques. Des dysphagies ont été décrites chez un faible nombre de patients et ont disparu 2 semaines après les injections.⁽⁴⁰⁾

2. Médicaments induisant une hyperplasie gingivale

2.1. Définition de l'hyperplasie gingivale médicamenteuse

L'hyperplasie gingivale correspond à une augmentation du volume de la gencive. La gencive inflammée est de couleur rose à rouge selon le degré d'inflammation. L'hyperplasie débute toujours au niveau des papilles interdentaires jusqu'à recouvrir, dans certains cas, toute la couronne de la dent.⁽⁴¹⁾

L'hypertrophie résulterait de plusieurs facteurs. On retrouve une surproduction de collagène, une prolifération incontrôlée de fibroblastes et une diminution de leur apoptose, ainsi que des taux anormalement élevés de certains facteurs de croissance (PDGF, TGF-beta) et cytokines pro-inflammatoires. ⁽⁴¹⁾

L'hypertrophie gingivale se traduit cliniquement par des douleurs locales importantes, une augmentation de la plaque dentaire et, dans certains cas, des difficultés de mastication et d'élocution. ⁽⁴¹⁾



Figure 7 : Hyperplasie gingivale. ⁽⁴²⁾

2.2. Classes thérapeutiques responsables d'hyperplasie gingivale

L'hypertrophie gingivale est d'origine médicamenteuse dans la moitié des cas observés. ⁽⁴³⁾ Elle apparaît principalement lors de traitements par certains anticonvulsivants, inhibiteurs calciques, ou immunosuppresseurs.

Tableau 4 : Médicaments responsables d'hypertrophie gingivale. ^{(41), (43), (44), (45), (46)}

Classes thérapeutiques	Molécules (DCI)	Noms commerciaux	Prévalence
Anticonvulsivants	Phénytoïne	Di-hydan®, Dilantin®	50%
	Valproate de sodium	Depakine®, Depakote®	Rares cas
	Phénobarbital	Alepsal®, Gardenal®	< 5%
	Vigabatrine	Sabril®	Rare
Inhibiteurs calciques	Nifédipine	Mapakna®	6 à 15%
	Diltiazem	Mono tildiem®, Tildiem®	5 à 20%
	Vérapamil	Isoptine®, Tarka®	< 5%
	Félodipine	Logimax®	Rares cas
	Amlodipine	Amlor®	Rares cas
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	Neoral®, Ikervis®, Sandimuuun®, Verkazia®	25 à 30 % chez l'adulte > 70 % chez l'enfant

Plusieurs explications peuvent être apportées quant aux rôles de ces molécules dans le processus d'hypertrophie de la gencive.

Les trois classes de médicaments qui induisent des hypertrophies gingivales interfèrent avec l'influx du calcium à travers les membranes cellulaires. De plus, il est supposé que la diminution de l'influx de calcium ait un rôle dans la diminution de la synthèse des collagénases (enzymes dégradant le collagène). Cette hypothèse expliquerait l'accumulation de composants de la matrice extracellulaire.⁽⁴⁴⁾

Par ailleurs, la nifédipine, la ciclosporine et la phénytoïne semblent interagir avec une cytokine pro-inflammatoire. Une synergie entre ces molécules et l'IL- β a été observée, qui induirait une augmentation de sécrétion de l'IL-6, une autre cytokine pro-inflammatoire impliquée dans les processus fibrogéniques lors d'hyperplasies gingivales.⁽⁴⁴⁾

2.3. Prévention et prise en charge de l'hyperplasie gingivale

Prévenir l'apparition de l'accroissement gingival est difficile, néanmoins il est possible d'en diminuer les effets en réduisant l'apparition de la plaque dentaire. La plaque dentaire amplifie l'inflammation au niveau local, il est donc primordial de contrôler régulièrement son apparition auprès d'un chirurgien-dentiste.⁽⁴¹⁾ L'utilisation de bains de bouche à base de chlorhexidine concomitamment au brossage dentaire semble présenter un intérêt pour le contrôle de la plaque.⁽⁴⁴⁾

Le switch thérapeutique ou l'arrêt du médicament incriminé constitue le meilleur traitement de l'hypertrophie gingivale d'origine médicamenteuse. Plusieurs cas ont reporté une résolution des lésions gingivales 1 à 8 semaines après l'arrêt ou la substitution du traitement. Cependant, l'arrêt du traitement n'est pas toujours suffisant, notamment pour les patients présentant des lésions gingivales trop anciennes.⁽⁴⁴⁾

3. Mucites et chimiothérapies

3.1. Définition de la mucite

La mucite est une inflammation d'une muqueuse, elle est due à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent et est à l'origine d'ulcérations. La mucite bucco-pharyngée, aussi appelée stomatite, constitue l'un des effets secondaires les plus fréquents des thérapies anticancéreuses.

D'autres types de mucites existent, notamment les mucites gastro-intestinales (lésions localisées au niveau de l'intestin grêle), ou encore les rectites (atteintes du rectum).⁽⁴⁷⁾

Les signes cliniques vont de l'érythème simple de la muqueuse à la formation d'ulcérations. Dans de rares cas, on retrouve une nécrose de la muqueuse avec hémorragie, engageant le pronostic vital du malade.⁽⁴⁷⁾



Figure 8 : Mucite chimio-induite ⁽⁴⁷⁾

3.2. Étiopathologie des mucites

Les stomatites sont des effets indésirables directs des thérapies anticancéreuses. Elles peuvent survenir à la suite de traitements par radiothérapies (cervico-faciales principalement), chimiothérapies, ou encore par thérapies ciblées.

La survenue de mucites lors de traitements oncologiques est variable : ⁽⁴⁸⁾

- 20 à 40% chez les patients traités par chimiothérapie pour un cancer solide
- 80% chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction avant une allogreffe de moelle
- Jusqu'à 90% des patients traités par radiothérapie ORL
- Près de 60% des patients exposés à certaines thérapies ciblées ⁽⁴⁸⁾

De plus, certains facteurs de risque individuels influencent fortement la survenue ou non de mucites. Ces facteurs sont : le tabagisme, la mauvaise hygiène buccale, l'état nutritionnel, l'alcoolisme, le diabète, ...^{(47), (48)}

Le mécanisme expliquant la toxicité de ces thérapies sur la muqueuse buccale est complexe. Le processus inflammatoire serait initié par la production de radicaux libres qui endommageraient la muqueuse et les vaisseaux, soit de manière directe, soit de manière indirecte via l'activation d'un facteur de transcription NF-kB. Ce facteur nucléaire joue un rôle clé dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6, et IL-1bêta).^{(47),(49),(50)}

3.3. Médicaments mucitogènes

Les mucites d'origine iatrogène interviennent exclusivement à la suite d'un traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée (antiangiogéniques, inhibiteurs de mTOR). Les formes cliniques de ces mucites diffèrent selon la classe médicamenteuse incriminée.

Bien que les mucites puissent intervenir avec la quasi-totalité des chimiothérapies, la fréquence d'apparition de cet effet indésirable est très variable selon les molécules. Les chimiothérapies les plus mucitogènes sont les inhibiteurs de la thymidine synthétase (méthotrexate), les inhibiteurs de topoisomérase II (étoposide, irinotecan), les analogues pyrimidiques (cytarabine), les analogues puriques (6-mercaptopurine et 6-thioguanine), les agents alkylants à fortes doses (busulfan, melphalan et cyclophosphamide) et les anthracyclines (idarubicine, doxorubicine et daunorubicine).⁽⁵¹⁾

De même, les thérapies ciblées sont responsables de l'apparition de mucites. Les inhibiteurs de mTOR (évérolimus, temsirolimus, ridaforolimus) et les antiangiogéniques (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) semblent être les classes médicamenteuses les plus à risque.⁽⁵¹⁾

L'apparition d'une stomatite intervient quelques jours à quelques semaines après le début du traitement et semble s'atténuer quelques semaines après l'arrêt du traitement. Le risque et la gravité des mucites chimio et radio-induites augmente graduellement au fur et à mesure des cures : en effet, si un patient présente une mucite à son 1^{er} cycle de traitement, le risque qu'il développe une mucite au cycle suivant est multiplié par 4.⁽⁴⁷⁾

Tableau 5 : Les molécules mucitogènes. ^{(52), (53)}

Classe médicamenteuse	Molécules
Sels de platine	Carboplatine, Cisplatine
Moutarde à l'azote	Chlorambucil, Chlorméthine, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan
Vincaalcaloïdes	Vinblastine, Vinorelbine, Vincristine, Vindésine
Taxanes	Docétaxel, Paclitaxel
Nitroso-urées	Carmustine, Lomustine, Streptozotocine
Agents alkylants	Dacarbazine, Estramustine, Procarbazine, Mitomycine C, Thiotépa
Antimétabolites	5-FU, Cytarabine, Fludarabine, Gemcitabine, Hydroxyurée, Méthotrexate, Mercaptopurine, Thioguanine
Anthracyclines	Doxorubicine, Daunorubicine, Épirubicine, Idarubicine, Mitoxantrone
Agents intercalants	Actinomycine D, Amsacrine, Bléomycine, Étoposide, Irinotécan, Topotécan

Anti-EGFR	Cetuximab, Panatumumab, Erlotinib, Gefitinib, Afatinib
Inhibiteur mTOR	Everolimus, Temsirolimus, Ridaforolimus
Anti-VEGF	Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib

3.4. Classification des mucites

L'OMS a classifié les mucites selon différents stades de gravité ⁽⁴⁹⁾ :

1. Pas de mucite
2. Érythème, sensation désagréable douloureuse
3. Érythème, ulcères, alimentation solide possible
4. Ulcères avec alimentation liquide possible uniquement
5. Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

D'autres classifications existent, parmi celles-ci la grille OAG (*Oral Assessment Guide*) qui permet d'évaluer l'état de la bouche **[ANNEXE 1]** et la classification NCI-CTC (*National Cancer Institute – Common Terminology Criteria*) qui, comme la classification de l'OMS, évalue la sévérité de la mucite **[ANNEXE 2]**. ⁽⁵³⁾

3.5. Prévention et prise en charge

La prise en charge des mucites est primordiale car elles peuvent entraîner des difficultés à s'alimenter chez des patients déjà fragilisés par d'autres effets indésirables (fatigue, nausées, vomissements, altération de l'état général, ...).

De nombreuses précautions sont à prendre pour prévenir les mucites :

- Consulter un dentiste préalablement à l'instauration du traitement mucitogène afin de rechercher des facteurs de risque de mucites. La xérostomie, les caries dentaires et parodontopathies doivent être traitées avant l'instauration du traitement anticancéreux afin de limiter la survenue de mucites.
- Adopter une hygiène bucco-dentaire stricte. Un brossage régulier des dents à l'aide d'une brosse souple est primordial. Les brosses à dents à poils durs et les brosses à dents électriques sont à proscrire car elles peuvent engendrer des traumatismes sur une muqueuse déjà inflammée et douloureuse.
- Adapter son alimentation :
 - Privilégier des repas froids ou légèrement chauds, les boissons et repas chauds et brûlants sont à proscrire.
 - Préférer des aliments moelleux ou mixés

- Éviter certains aliments trop durs ou croquants (croûtons de pains, chips), trop acides (agrumes, tomates, pommes, raisins, vinaigre, moutarde), trop épicés (piments, épices en générale), trop frits ou trop salés (gâteaux apéritifs, cacahuètes, noix de cajou, ...).
- Assurer une bonne hydratation (2L minimum par jour). Les boissons recommandées sont l'eau, les thés et tisanes (à température ambiante), boissons à base de cola dégazéifiées.⁽¹³⁸⁾
- Pour les patients dépendants au tabac, il peut être proposé un suivi par une personne qualifiée en addictologie (infirmière, médecin, pharmacien, sage-femme). Un traitement substitutif (patchs, gommes, pastilles,...) pourra être proposé pour arrêter le tabac.

3.5.1. Bains de bouche

L'utilisation de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium 1,4% est recommandée à tous les stades de la mucite et en prévention de celle-ci. Le bicarbonate de sodium est un agent alcalinisant qui va permettre de réduire l'acidité buccale, soulageant ainsi l'inflammation et réduisant le risque infectieux. Le bain de bouche au bicarbonate est à garder 3 minutes en bouche, il doit être utilisé sans dilution et peut être conservé jusqu'à 48h au réfrigérateur après ouverture.⁽⁵⁴⁾

Le centre hospitalier de Troyes a mis à disposition des soignants un document relatif aux soins de bouche. Ce document insiste sur l'importance de respecter les durées de conservations souvent très courtes après préparation. Pour les bouches douloureuses, il pourra être proposé un mélange de méthylprednisolone (40 à 120 mg) dans 500 mL de bicarbonate de sodium 1,4%. Ce bain de bouche est à réaliser 3 fois par jour et ne pourra pas être conservé plus de 24h à température ambiante et 48h au réfrigérateur.⁽⁵⁴⁾

Enfin, dans le cas où la cavité buccale présente des ulcérations, il est possible de diluer 1 sachet de sucralfate 1g (Ulcir®) dans un verre d'eau et d'appliquer ce mélange localement sur les lésions après chaque repas. Le mélange ne se conserve pas et devra donc être effectué extemporanément.⁽⁵³⁾

3.5.2. Traitements antalgiques

Pour le 1^{er} grade de mucites, les traitements de la douleur reposent sur l'utilisation d'antalgiques de palier 1 (paracétamol) et palier II (codéine, tramadol), l'application de glace sur les muqueuses, ainsi que la réalisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium.⁽⁵³⁾

Les mucites de grade II qui présentent notamment des ulcérations nécessitent l'usage d'anesthésiques locaux en plus des traitements du grade I. Des badigeonnages avec de la xylocaïne visqueuse 2% et la réalisation de bains de bouche avec de la méthylprednisolone et de la lidocaïne 1% peuvent être

proposés. L'utilisation de sucralfate peut, comme énoncé précédemment, aider à limiter l'ulcération au niveau local.⁽⁵³⁾

Enfin, pour les derniers grades de mucites où l'alimentation per os devient compliquée, il pourra être initié un traitement par voie parentérale d'anti-infectieux avec des corticostéroïdes afin de limiter l'inflammation. L'utilisation d'antalgiques morphiniques de palier III sera préconisée pour les douleurs liées à la mucite et une alimentation par voie artificielle devra être discutée selon l'état du malade. ⁽⁵³⁾

4. Ostéonécrose de la mâchoire d'origine médicamenteuse

4.1. L'ostéonécrose mandibulaire/maxillaire

L'ostéonécrose induite par une prise médicamenteuse a été décrite pour la première fois en 2003. Cependant, de très nombreux cas d'ostéonécroses ont été décrits dès le XIXème siècle chez des travailleurs et travailleuses des usines d'allumettes. Le phosphore blanc était alors utilisé dans la fabrication des allumettes, et l'exposition répétée aux vapeurs de phosphore a mené à l'apparition d'une nouvelle maladie professionnelle baptisée « phossy jaw » ou nécrose phosphorée de la mâchoire. ⁽⁵⁵⁾

On définit l'ostéonécrose par la présence d'un os exposé au niveau de la région maxillo-faciale qui persiste pendant minimum 8 semaines chez les patients présentant un traitement à risque, et sans antécédent de radiothérapie locale ni de métastases au niveau de la zone atteinte.⁽⁵⁵⁾ L'ostéonécrose peut être spontanée, ou bien provoquée par un acte chirurgical ou un traumatisme.



Figure 9 : Ostéonécrose mandibulaire spontanée sous un pont céramo-métallique ⁽⁵⁶⁾

La mandibule est 2 fois plus touchée que le maxillaire, une atteinte simultanée des 2 os est cependant possible.

Bien que très largement décrite chez les patients sous bisphosphonates, l'ostéonécrose de la mâchoire n'est pas exclusivement induite par ces médicaments. En effet, d'autres molécules peuvent en être la cause : le denosumab, le bevacizumab ou le sunitinib sont concernés.

4.2. Classification des ostéonécroses maxillo/mandibulaires

L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons a classifié l'ostéonécrose en différents stades selon la gravité des signes cliniques.

Tableau 6 : Les stades d'ostéonécroses selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ⁽⁵⁸⁾, ⁽⁵⁹⁾

Stades	Signes cliniques	Recommandations
Patients à risque	Pas d'os nécrotique apparent chez des patients suivant un traitement par bisphosphonates	Pas de traitement Éducation du patient
Stade 0	Pas d'exposition de l'os nécrotique, signes cliniques, radiographiques et symptômes non spécifiques	Prise en charge systémique par antalgiques et antibiotiques
Stade 1	Exposition de l'os nécrotique ou présence de fistules communiquant avec l'os chez des patients asymptomatiques sans signes d'infection	Bains de bouches antiseptiques Suivi clinique trimestriel Révision de la balance bénéfique/risque du traitement
Stade 2	Exposition de l'os nécrotique ou présence de fistules communiquant avec l'os, associée à une infection mise en évidence par la présence de douleurs et d'un érythème dans la région de l'os nécrotique avec ou sans suppuration	Traitement symptomatique avec antibiothérapie orale Bains de bouche antiseptique Contrôle de la douleur Débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et contrôler l'infection
Stade 3	Exposition de l'os nécrotique ou présence de fistules communiquant avec l'os chez des patients douloureux avec infection de la zone nécrotique et présentant au moins un de ces symptômes : exposition d'os nécrotique s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire, fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-nasale et/ou bucco-sinusienne	Bains de bouche antiseptique Traitement antibiotique et antalgique Débridement chirurgical ou résection pour pallier à plus long terme à la douleur et à l'infection

4.3. Ostéonécrose induite par les bisphosphonates

4.3.1. Indications

Les bisphosphonates sont très largement utilisés dans le traitement de l'ostéoporose ménopausique, post-ménopausique et chez l'homme. Ils sont aussi prescrits dans la maladie de Paget en association avec des antalgiques pour rétablir la structure de l'os et normaliser les signes cliniques. Enfin, ils sont utilisés en prévention des complications osseuses tumorales.⁽⁵⁵⁾

4.3.2. Mode d'action des bisphosphonates

a) Structure chimique

Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate : présent naturellement dans l'organisme, son utilisation en thérapeutique est limitée par la présence de pyrophosphatases qui provoquent sa dégradation.

Comme le pyrophosphate, les bisphosphonates possèdent 2 groupements phosphates. Ils diffèrent du pyrophosphate par la présence d'un carbone central non hydrolysable ainsi que la présence d'un groupe hydroxyle en R₁ (Figure 10). Les groupes phosphates permettent une grande affinité avec les cristaux d'hydroxyapatite, tandis que le groupe hydroxyle en R₁ accroît la capacité des bisphosphonates à fixer le calcium. Une dernière différence entre le pyrophosphate et les bisphosphonates est la présence d'une chaîne latérale R₂ liée au carbone central. Cette chaîne latérale R₂ est variable, les bisphosphonates de 2^{ème} et 3^{ème} génération (pamidronate, alendronate, risédronate, ibandronate, zolédronate) présenteront sur leur chaîne R₂ au moins un azote (N). La présence sur la chaîne R₂ d'un azote permet d'accroître la capacité du bisphosphonate à entraîner l'apoptose de la cellule.⁽⁵⁹⁾

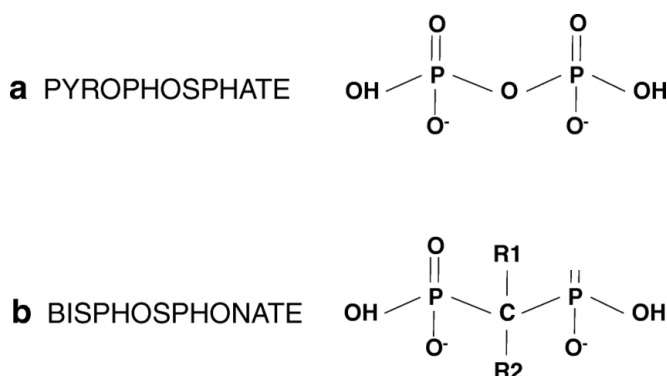


Figure 10 : Structure chimique du pyrophosphate et des bisphosphonates ⁽⁶⁰⁾

b) Pharmacodynamie

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse en se fixant sur l'hydroxyapatite de la matrice osseuse. Les ostéoclastes absorbent les bisphosphonates, entraînant une inhibition de leur fonctionnement et leur apoptose.

Les bisphosphonates azotés (les plus utilisés en thérapeutique) se lient et inhibent l'activité de la farnésyl pyrophosphate synthétase, une enzyme clé impliquée dans la production des stérols (dont le cholestérol), et des lipides isoprénoïdes (farnésyl diphosphate, geranylgeranyl diphosphate, isopentenyl diphosphate). La prénylation des lipides isoprénoïdes est une étape de maturation post-traductionnelle indispensable au bon fonctionnement de l'ostéoclaste. La non prénylation va de ce fait entraîner une perturbation de nombreuses fonctions ostéoclastiques entraînant son apoptose. ⁽⁵⁵⁾

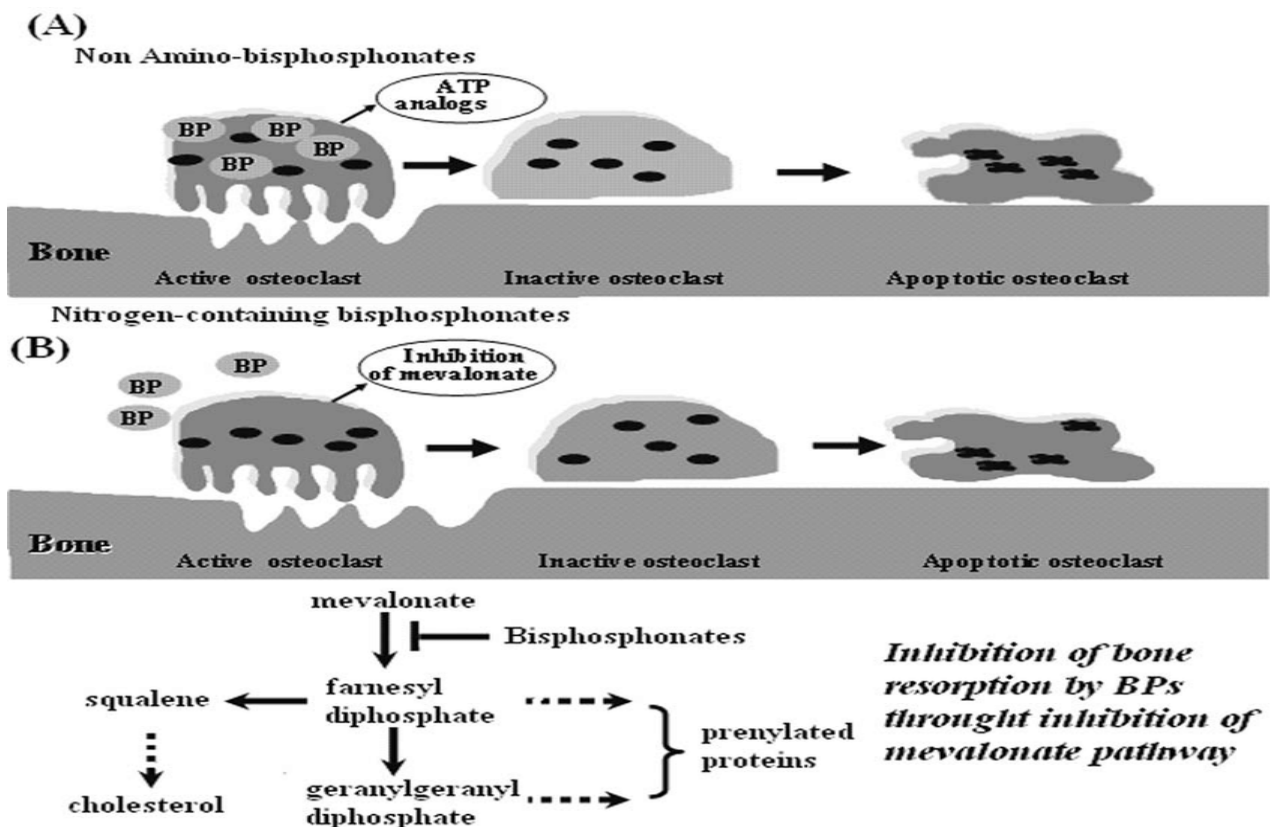


Figure 11 : Mécanisme d'action des bisphosphonates sur l'activité des ostéoclastes. ⁽⁶¹⁾

4.3.3. Les bisphosphonates commercialisés en France.

Tableau 7 : Bisphosphonates commercialisés en France à l'officine.^{(55), (62)}

DCI/Principes	Génération	P*	Indication(s)	Voie d'administration
Clodronate / Lytos®, Clastoban®	1 ^{ère} génération	10	Ostéolyse d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie Hypercalcémie maligne	Orale
Pamidronate / Aredia®	2 ^{ème} génération	100	Hypercalcémie maligne ; lésions ostéolytiques chez les patients présentant des métastases osseuses associées à un cancer du sein ; myélome multiple de stade III avec lésions ostéolytiques.	IV
Alendronate / Fosamax®, Fosavance®		1000	Ostéoporose post-ménopausique	Orale
Risédrone / Actonel®	3 ^{ème} génération	5 000	Ostéoporose post-ménopausique, ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture	Orale
Ibandronate / Bonviva®, Bondronat®		10 000	Bondronat® : Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein ; traitement des hypercalcémies malignes avec ou sans métastases Bonviva® : Ostéoporose post-ménopausique à risque augmenté de fracture	IV
Zolédronate / Zometa®, Aclasta®		100 000	Zometa® : Prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de pathologies malignes avec atteinte osseuse ; hypercalcémie induite par des tumeurs Aclasta® : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'homme, associée ou non à une corticothérapie par voie orale au long cours ; Maladie de Paget	IV

*P : Puissance relative sur la résorption osseuse

4.3.4. Processus physiopathologique

Actuellement, le processus physiopathologique n'est toujours pas élucidé. Plusieurs hypothèses expliqueraient le rôle des bisphosphonates dans l'ostéonécrose maxillaire/mandibulaire :

1. Théorie de l'hypocellularité : Les bisphosphonates entraîneraient une diminution du remodelage osseux par apoptose des cellules osseuses. ⁽⁶³⁾
2. Théorie de l'hypovascularisation : Cette hypothèse s'expliquerait par une probable activité anti-angiogénique de certains bisphosphonates (en particulier le zolédronate), qui entraînerait une diminution de la vascularisation osseuse et donc la survenue d'une ostéonécrose avasculaire. ⁽⁶³⁾
3. Théorie infectieuse : L'ostéonécrose est quasi-systématiquement associée à une infection bactérienne à *Actinomyces*. Néanmoins, il n'a pas été déterminé si chronologiquement, l'infection bactérienne apparaît en amont de l'ostéonécrose ou si elle constitue une complication infectieuse secondaire. ⁽⁵⁵⁾ L'exposition de l'os sous-jacent à la suite de traumatismes de la muqueuse buccale entraînerait un contact entre l'os et le milieu buccal septique et serait à l'origine d'une infection bactérienne. ⁽⁶³⁾
4. Toxicité propre des bisphosphonates : Ils auraient un effet toxique sur la muqueuse buccale en raison de leur forte concentration dans l'os maxillaire/mandibulaire, et entraîneraient une diminution de la prolifération cellulaire épithéliale. ⁽⁶³⁾

4.3.5. Les facteurs de risques de l'ostéonécrose

Dans la majorité des cas, l'ostéonécrose survient à la suite d'un évènement traumatique de la muqueuse buccale, mais elle peut aussi intervenir de manière spontanée. Les soins dentaires invasifs représentent un facteur de risque majeur de survenue d'ostéonécrose : les patients sous bisphosphonates en intraveineuse et ayant reçu des soins bucco-dentaires (avulsions dentaires, implants, résection apicale) auraient un risque 7 fois plus élevé d'ostéonécrose. ⁽⁶²⁾

Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est plus important lors de la prise de bisphosphonates de 2ème et 3ème générations. Les bisphosphonates azotés seraient responsables de la majorité des ostéonécroses (le zolédronate serait le plus à risque). L'étude du département d'hématologie du Air Force Hospital d'Athènes portant sur 303 patients atteints de myélome, a relevé que le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est 9,5 fois plus fréquent chez les patients traités par zolédronate par rapport à ceux traités par pamidronate. ⁽⁶⁴⁾

La durée d'exposition ainsi que la voie d'administration sont des facteurs influençant la survenue d'ostéonécrose. L'exposition prolongée aux bisphosphonates entraîne une nette augmentation du risque d'ostéonécrose (1% après 12 mois de traitement contre 11% après 48 mois), qui s'explique par une ½ vie squelettique très élevée (environ 10 ans en moyenne). ⁽⁶³⁾

D'autres facteurs interviennent dans le risque de survenue d'ostéonécrose [ANNEXE 3] ⁽⁶³⁾ :

- La présence de pathologies concomitantes : diabète, hypertension, hypercholestérolémie, ostéopénie, ...
- La prise de médicament parallèle à la prise de bisphosphonates : corticoïdes, œstrogènes, chimiothérapies cytotoxiques, antiangiogéniques, hormonothérapie.
- Les habitudes de vie : tabagisme, alcoolisme.

4.4. Autres molécules responsables d'ostéonécrose

Bien que la majorité des ostéonécroses soient induites par la prise de bisphosphonates, d'autres classes thérapeutiques peuvent aussi être à l'origine de cet effet secondaire.

4.4.1. Les anticorps anti-RANKL – Denosumab

2 spécialités du dénosumab sont commercialisées en France : le Prolia® ainsi que le Xgeva® ⁽⁶⁵⁾

a) Pharmacologie

Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain qui cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Physiologiquement, le RANKL se lie à son récepteur RANK exprimé sur les ostéoclastes ainsi que leurs précurseurs. Cette liaison permet d'activer de nombreuses voies de signalisations conduisant à l'augmentation de l'activité et de la survie des ostéoclastes. ⁽⁶⁶⁾

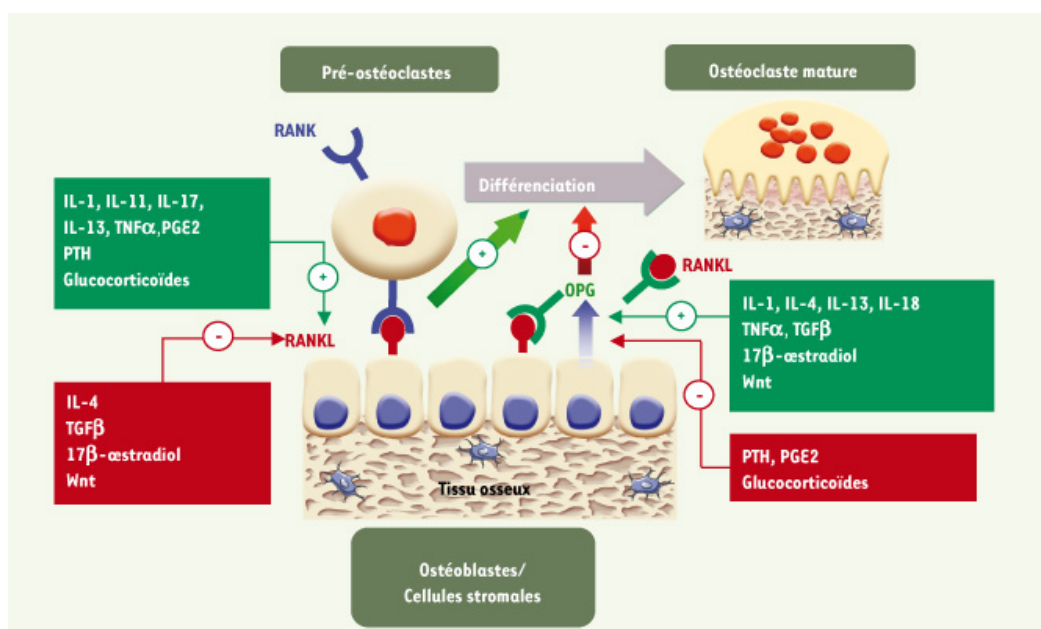


Figure 12 : Contrôle du remodelage osseux par le système OPG/RANKL ⁽⁶⁶⁾

Le denosumab, en se liant au récepteur RANK, inhibe la formation du complexe RANK/RANKL et de ce fait inhibe la formation, la différenciation et la survie des ostéoclastes, permettant une diminution de la résorption osseuse.

b) Indications thérapeutiques

Le Prolia® se présente sous la forme d'une seringue dosée à 60 mg/mL. Il s'agit d'un traitement de seconde intention indiqué dans la prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, chez l'homme à risque élevé de fracture, ou dans le cadre de perte osseuse importante chez les hommes prenant un traitement hormonal pour un cancer de la prostate. Le traitement est administré par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le haut du bras. La posologie usuelle est d'une injection tous les 6 mois.⁽⁶⁵⁾

Le Xgeva® se présente sous forme d'une solution injectable dans un flacon de 1,7 mL. Chaque flacon contient 120 mg de denosumab. Le Xgeva® est indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez les patients adultes présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse. Il est aussi indiqué dans le traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables et pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.⁽⁶⁷⁾

c) Toxicité du denosumab sur l'os maxillaire/mandibulaire

Comme pour les bisphosphonates, les mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire sous denosumab restent flous. Le denosumab semble interférer avec l'activité des monocytes et des macrophages et empêcherait l'ostéolyse locale, qui est un mécanisme de défense important contre les pathogènes à la surface de l'os.

Le risque d'ostéonécrose semble supérieur avec la prise de denosumab comparativement à l'acide zolédronique. Une étude de 77 mois a mis en évidence une incidence de 4,1% d'ostéonécrose chez les patients traités par acide zolédronique contre 13,6% pour les patients traités par denosumab. Ceci semble s'expliquer par une plus grande affinité du denosumab avec l'os et donc une diminution plus importante de la résorption osseuse.⁽⁶⁸⁾ Néanmoins, le denosumab présente une $\frac{1}{2}$ vie moins importante que les bisphosphonates, ce qui permet d'anticiper des chirurgies dentaires à risque. Par exemple, le centre des maladies osseuses à Lausanne observe un délai de 6 mois après la dernière injection de denosumab pour effectuer des chirurgies dentaires pouvant provoquer des ostéonécroses.⁽⁶⁹⁾

4.4.2. Les anti-angiogéniques

a) Sunitinib - Sutent®

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) indiqué dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, les cancers du rein avancés et/ou métastatiques de l'adulte, et les tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Il a été rapporté des cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez certains patients prenant du sunitinib. Cependant, la majorité des patients atteints avaient reçu un traitement antérieur ou concomitant de bisphosphonates par voie intraveineuse. Il convient donc de prendre des précautions quant à l'instauration d'un traitement par sunitinib chez des patients ayant eu ou étant encore traités par des bisphosphonates.⁽⁷⁰⁾

Son action sur l'inhibition du récepteur du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), et du *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF) conduit à la modification du remodelage osseux et à l'inhibition de l'angiogenèse. Les effets toxiques seraient réversibles à l'arrêt du traitement ou lors d'une diminution de la dose.⁽⁷¹⁾

b) Bevacizumab - Avastin®

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF. En se liant au VEGF, il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales. Il est indiqué principalement dans les cancers du côlon et du sein. Il se présente sous forme de solution (25 mg/mL) à diluer pour perfusion et est présent dans différentes spécialités : Abevmy® , Almysys®, Aybintio®, Mvasi®, Oyavas®, Vegzelma®, Zirabev®.⁽⁷²⁾

Une étude rétrospective sur plus de 3000 patientes atteintes de cancer du sein et ayant reçu un traitement par bevacizumab rapporte une incidence d'ostéonécrose de la mâchoire chez 0,3 à 0,4% d'entre elles. De même, l'association du bevacizumab avec les bisphosphonates augmenterait le risque ostéonécrotique chez ces patientes.⁽⁷³⁾

c) Autres agents anti-angiogéniques

Les molécules les plus impliquées dans les risques d'ostéonécrose sont le sunitinib et la bevacizumab. Néanmoins, le risque n'est pas nul pour les autres ITK ciblant le VEGF comme le sorafénib, l'axitinib, vandétanib et régorafénib.⁽⁷³⁾

De même, l'aflibercept (Zaltrap®, Eylea®) est une protéine recombinante bloquant l'activation des récepteurs du VEGF. Une méta-analyse a mis en évidence une fréquence globale d'ostéonécrose de la

mâchoire de 0,2% chez les patients traités par aflibercept contre moins de 0,1% chez le groupe placebo.⁽⁷⁴⁾

4.4.3. Autres classes médicamenteuses

Plusieurs études ont reporté des cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par d'autres classes médicamenteuses :

- Corticostéroïdes : prednisolone, dexaméthasone, prednisone
- Agents de chimiothérapies : cyclophosphamide, thalidomide, docetaxel, ...
- Immunosuppresseurs : mycophenolate, leflunomide
- Hormonothérapies : anti-aromatases, antagonistes des récepteurs aux œstrogènes, analogues de la LHRH
- Anti TNF-alpha : adalimumab, etanercept, infliximab.

La fréquence d'apparition d'ostéonécroses induites par ces molécules reste toutefois bien inférieure à celle observée lors de traitements par bisphosphonates ou denosumab.⁽⁷⁵⁾

4.5. Prise en charge et prévention

L'arrêt ou la suspension du traitement doit rester l'exception. Le risque de survenue d'ostéonécrose d'origine médicamenteuse reste modéré et peut être limité par l'adoption de quelques mesures. Cependant, dans certains cas (chirurgies invasives), le chirurgien-dentiste (en concertation avec le médecin) pourra décider de la suspension, de l'arrêt ou d'un relai par un autre traitement antirésorptif osseux.

4.5.1. Traitements des ostéonécroses

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge des ostéonécroses. Le traitement repose principalement sur la mise en place de mesures locales et/ou systémiques visant à diminuer ou évincer la surinfection au niveau de l'os maxillaire/mandibulaire.

La réalisation de bains de bouche antiseptiques à base de chlorhexidine semble efficace pour limiter la prolifération bactérienne sur l'os nécrotique. Il est préférable d'utiliser des solutions non ou très peu alcoolisées, la présence d'alcool pouvant avoir un caractère irritant et retarder la cicatrisation.⁽⁵⁶⁾

L'antibiothérapie reste très largement utilisée dans le cadre de la prise en charge des ostéonécroses. Les pénicillines couplées à un inhibiteur de bêtalactamases telle que l'association amoxicilline/acide clavulanique semble être le traitement le plus prescrit dans ce contexte. S'en suit une association entre

une pénicilline et le métronidazole. Le traitement antibiotique est prescrit sur une durée variant de 2 à 6 semaines.⁽⁷⁶⁾

Les chirurgies conservatives par débridement sont préconisées dès les premiers stades d'ostéonécroses et seraient efficaces que jusqu'au stade 2. ⁽⁷⁷⁾ Les patients présentant une ostéonécrose de stade 3 nécessitent la résection de l'os nécrotique ainsi qu'une reconstruction immédiate à l'aide d'une plaque d'ostéosynthèse. Le risque d'échec de la reconstruction n'est pas à négliger et doit être pris en compte par le chirurgien et le patient. ⁽⁵⁷⁾

4.5.2. Traitements adjuvants

Certains traitements présenteraient un intérêt pour optimiser la réponse aux traitements présentés ci-dessus. Le manque d'essais cliniques ne permet néanmoins pas encore de statuer sur leur efficacité/sécurité. Ces traitements adjuvants sont l'utilisation de *Platelet-Rich Fibrin*, le téraparatide ou encore l'association pentoxifyline/tocophérol. ⁽⁷⁷⁾

4.5.3. Mesures préventives des ostéonécroses médicamenteuses

a) Avant instauration du traitement

Il est nécessaire d'orienter le patient vers son chirurgien-dentiste afin d'effectuer un bilan bucco-dentaire complet. Ce bilan permettra de localiser tous les foyers infectieux susceptibles de se compliquer après l'instauration du traitement. Le chirurgien-dentiste traitera alors les foyers dentaires à risque au minimum trois semaines avant le début du traitement afin de laisser un temps de cicatrisation suffisant. Les artères tranchantes des prothèses dentaires ou des dents naturelles devront être émoussées et polies.⁽⁶¹⁾

Le rôle du pharmacien et du chirurgien-dentiste sera aussi d'éduquer le patient à une bonne hygiène bucco-dentaire et d'alerter sur les facteurs de risques (tabagisme, alcool, diabète).⁽⁷⁸⁾

Ils préconiseront l'usage d'une brosse à dent à poils souples afin de ne pas traumatiser les muqueuses gingivales. L'usage de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires est aussi fortement recommandé pour éliminer les résidus alimentaires qui s'infiltreraient. Des bains de bouches sans alcool pourront être utilisés pour prévenir des infections buccales.

b) Après l'instauration du traitement

Les gestes d'hygiène dentaire devront évidemment être poursuivis afin de limiter l'apparition de plaque dentaire, augmentant le risque de survenue d'une ostéonécrose. Le professionnel de santé devra alerter le patient sur les symptômes qui doivent le pousser à consulter son chirurgien-dentiste. En l'absence de symptômes évocateurs d'une infection, un contrôle pluriannuel auprès du dentiste reste toutefois recommandé.⁽⁶¹⁾

Dans la mesure du possible, les gestes chirurgicaux exposant l'os maxillaire/mandibulaire devront être évités. Cependant, lorsque la situation l'oblige, le chirurgien-dentiste pourra effectuer les soins nécessaires. Les avulsions dentaires ou encore la pose d'implants semblent possible en prenant quelques précautions comme la mise en place d'une antibioprophylaxie pré et postopératoire et la réalisation d'un assainissement parodontal (détartrage, débridement parodontal, ...).⁽⁷⁹⁾

5. Médicaments et saignement buccal

Les saignements gingivaux sont très communs et peuvent sembler anodins, néanmoins il s'agit d'un des premiers signes d'une gingivite (responsable à long terme d'un déchaussement dentaire). Les causes des saignements gingivaux sont multiples : les pathologies hémorragiques (hémophilie, maladie de Willebrand, ...), le diabète, et la leucémie sont responsables de saignements gingivaux anormaux. Le tabagisme ou la grossesse peuvent amplifier les saignements buccaux. Enfin, les médicaments anticoagulants ou antiplaquettaires provoquent et prolongent les saignements de la gencive.⁽⁸⁰⁾

5.1. Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants

Ces deux classes médicamenteuses sont indiquées dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires telles que l'angor instable, la thrombose veineuse profonde (TVP), ou en prévention à la suite d'accidents ischémiques (AVC ou IDM). Les antiagrégants plaquettaires agissent sur l'hémostase primaire, empêchant la formation du clou plaquettaire, tandis que les anticoagulants agissent sur l'hémostase secondaire et empêchent la formation de fibrine.

5.1.1. Les antiagrégants plaquettaires (ou AAP)

Les antiagrégants plaquettaires (AAP) constituent l'un des traitements les plus couramment rencontrés dans l'exercice officinal. Les principales molécules retrouvées sont l'acide acétylsalicylique (ou aspirine),

le clopidogrel et le ticagrélor. Les antiagrégants plaquettaires sont classés en 4 catégories en fonction de leur mécanisme d'action.

Tableau 8 : Les antiagrégants plaquettaires et leurs indications thérapeutiques ⁽⁵⁹⁾

Mécanisme d'action	Molécules	Indications thérapeutiques
Inhibiteurs de COX-1 plaquettaire	Acide acétylsalicylique	Prévention secondaire après un premier accident ischémique lié à l'athérosclérose (AVC ou IDM). Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire. Prévention du risque thromboembolique chez les patients souffrant de FA pour lesquels les anticoagulants oraux ne sont pas utilisables.
	Flurbiprofène	Prévention secondaire après un premier accident ischémique lié à l'athérosclérose (AVC ou IDM).
Antagoniste des récepteurs P2Y₁₂	Ticlopidine, Clopidogrel	Prévention secondaire après un accident ischémique. SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST.
	Prasugrel Ticagrélor	SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST (en association avec l'aspirine)
Inducteur d'AMPc	Dipyridamole	Prévention des accidents thromboemboliques en association aux anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires.
Antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa	Abciximab Tirofiban Eptifibatide	Angor instable et Prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée. En association avec l'aspirine et une HNF.

5.1.2. Les anticoagulants

De même que les AAP, les anticoagulants sont fréquemment délivrés par le pharmacien d'officine. Se distinguent les héparines (HNF, HBPM et fondaparinux), les AVK, et les AOD. Les anticoagulants interviennent à différents stades de la cascade de coagulation. (Figure 13)

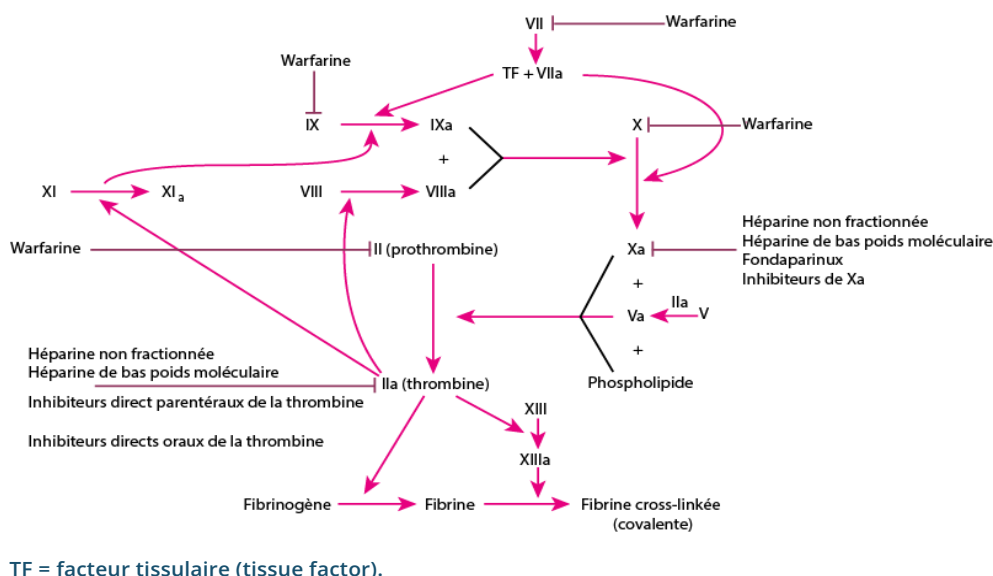


Figure 13 : Les sites d'actions des anticoagulants⁽⁸¹⁾

a) Héparines (HNF, HBPM, Fondaparinux)

Les héparines appartiennent à la classe des médicaments anticoagulants, et s'administrent exclusivement en injection. Elles se lient à l'antithrombine, augmentant ainsi son pouvoir inhibiteur vis-à-vis des facteurs de coagulation Xa et IIa. Les HNF ont un poids moléculaire élevé (entre 5000 et 30000 Da), tandis que les HBPM et le Fondaparinux, eux, présentent un poids moléculaire plus faible (seulement 1730 Da pour le Fondaparinux). La meilleure biodisponibilité et donc le meilleur bénéfice/risque des HBPM et du Fondaparinux expliquent leur utilisation plus courante.

Tableau 9 : Les héparines commercialisées en France.⁽⁸²⁾

	HNF	HBPM	Fondaparinux
Molécules	Héparine calcique et sodique	Enoxaparine (Lovenox®), Daltéparine (Fragmine®), Nadroparine (Fraxiparine®), Tinzaparine (Innohep®)	Fondaparinux (Arixtra®)

Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du facteur Xa activé. Il se distingue des autres héparines par l'absence d'activité sur le facteur IIa. En effet, la longueur de sa chaîne polysaccharidique (seulement 5 saccarides) ne lui permet pas d'agir sur le facteur IIa (pour lequel une chaîne d'au moins 18 saccarides est nécessaire).⁽⁸²⁾

Leurs indications communes sont :

- Le traitement curatif en phase aiguë des TVP de l'embolie pulmonaire, phase aiguë de l'IDM, de l'angor instable, des embolies artérielles extracérébrales

- La prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients alités présentant une affection médicale aiguë (post-IDM, post-AVC)

Suivi biologique :

- La surveillance de l'activité anticoagulante des HNF s'effectue en réalisant le temps de céphaline activé (ou TCA)
- Pour la surveillance des HBPM, il est préférable de mesurer l'activité anti-Xa.

b) Antivitamines K

Les AVK agissent en inhibant la régénération de la vitamine K réduite par la VKOR (Vitamine K Epoxyde Reductase) et donc l'activation des facteurs de coagulation qui en résulte. L'effet anticoagulant des AVK est efficace seulement 48 à 72h après sa première administration, de même que son arrêt ne signifie pas l'arrêt de son effet anticoagulant, qui peut persister pendant plusieurs jours.

Tableau 10 : Les AVK commercialisés en France ⁽⁵⁹⁾

Molécules	Warfarine	Acénocoumarol	Fluindione
Noms commerciaux	Coumadine®	Sintrom®, Mini-sintrom®	Préviscan

Indications :

- Prévention des complications thromboemboliques lors de cardiopathies emboligènes : FA, valvulopathies mitrales, prothèses valvulaires
- Prévention des complications thromboemboliques après IDM compliqué, en relais d'une héparinothérapie
- Traitement des maladies thrombo-emboliques veineuses

c) Anticoagulants oraux directs

Les AOD sont les anticoagulants les plus récemment mis sur le marché. Ils représentent une alternative de choix aux AVK, qui nécessitent une adaptation posologique en fonction de l'INR. Ils agissent par inhibition directe du facteur Xa ou du facteur IIa, annulant ainsi toute la cascade de coagulation qui en découle. Contrairement aux AVK, leur activité anticoagulante apparaît dès la 1ère prise. Enfin, leur ½

vie étant moins longue que celle des AVK, l'activité anticoagulante ne perdure pas longtemps après la dernière prise, ce qui facilite leur relais (par des HBPM notamment).

Les 3 principaux AOD sont :

- Le dabigatran (Pradaxa®) : inhibiteur du facteur IIa
- Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®), tous deux inhibiteurs du facteur Xa.

Les indications sont semblables pour ces 3 molécules :

- Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou genou. Les faibles dosages sont utilisés dans cette indication :
 - Dabigatran : 75 mg et 110 mg matin et soir
 - Rivaroxaban : 10 mg 1 fois/j
 - Apixaban : 2,5 mg matin et soir
- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire. Les dosages utilisés sont alors plus importants :
 - Dabigatran : 110 mg et 150 mg matin et soir
 - Rivaroxaban : 15 et 20 mg 1 fois/j
 - Apixaban : 5 mg matin et soir
- Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë chez l'adulte. Pour cette indication, les dosages forts sont recommandés :
 - Dabigatran : 110 mg et 150 mg matin et soir.
 - Rivaroxaban : 15 mg et 20 mg 1 fois/j
 - Apixaban : 5 mg matin et soir

Contrairement à leurs prédécesseurs, aucun test biologique n'est nécessaire pour surveiller l'efficacité anticoagulante des AOD. Cependant, une surveillance de la fonction rénale est primordiale. Les AOD étant pour la plupart éliminés par voie rénale, une altération de la fonction rénale augmenterait la concentration plasmatique des AOD et exposerait à un risque de surdosage et donc de saignements. Le dabigatran est le seul contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 mL/mn. Les autres AOD (apixaban, endoxaban, et rivaroxaban) ne sont pas recommandés lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/mn. De même, les AOD sont en partie éliminés par voie hépatique, une fonction hépatique altérée présente donc un risque de surdosage.⁽⁸³⁾

5.2. Autres molécules responsables de saignements

D'autres classes médicamenteuses peuvent augmenter les saignements. Il s'agit de certains antidépresseurs et antipsychotiques. Les molécules responsables de saignements prolongés ont toutes pour point commun une augmentation de la transmission sérotoninergique. Parmi ces molécules se trouvent les ISRS (fluvoxamine, escitalopram, citalopram, paroxétine,...), les IRSNA (venlafaxine, milnacipran, duloxétine,...), les antidépresseurs imipraminiques (amitryptiline, clomipramine, imipramine,...) et les IMAO-A (iproniazide, moclobémide).⁽⁸⁴⁾

La sérotonine est présente dans les granules denses des plaquettes sanguines. En cas d'activation plaquettaire, la sérotonine est libérée et se fixe aux récepteurs sérotoninergiques plaquettaires 5-HT_{2A}, accélérant l'agrégation plaquettaire. Les classes médicamenteuses ci-dessus inhibent le transporteur de la sérotonine, diminuant ainsi l'agrégation plaquettaire.⁽⁸⁵⁾

Ces médicaments entraînent majoritairement des ecchymoses, hématomes, pétéchies, ou des hémorragies gastro-intestinales. Cependant, lors d'associations à des anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, le risque de saignement gingival est aussi augmenté.⁽⁸⁴⁾

5.3. Recommandations en médecine dentaire

Les cas d'hémorragies graves en médecine dentaire restent heureusement très rares. Cependant, la prise en charge de patients sous traitement anticoagulant reste à risque et peut, selon les cas, nécessiter une prise en charge hospitalière. De plus, certaines pathologies comme l'hémophilie ou la maladie de Willebrand obligent elles aussi une prise en charge particulière.

La délivrance d'ordonnances prescrites par des chirurgiens-dentistes pour des patients traités par anticoagulant doit alerter le pharmacien afin qu'il puisse dispenser les recommandations nécessaires au patient.

L'arrêt systématique du traitement anticoagulant/antiagrégant doit rester limité et exceptionnel. En effet, le risque associé à l'arrêt du traitement est souvent plus important et fréquent que le risque hémorragique. Il paraît donc important d'évaluer au cas par cas la situation du patient pour adapter sa prise en charge.

5.3.1. Cas des antiagrégants plaquettaires

Lors d'une chirurgie bucco-dentaire mineure telle qu'une extraction dentaire, on observe un saignement qui peut être allongé lors de la prise d'antiagrégants plaquettaires. Néanmoins, plusieurs études indiquent que le risque hémorragique pour des patients traités par AAP reste très modéré, et peut facilement être pris en charge par le chirurgien-dentiste via des mesures locales (compresses, sutures). Ainsi, il apparaît inutile d'arrêter le traitement antiagrégant plaquettaire avant une chirurgie buccodentaire mineure et ce, même pour des patients traités par AAP depuis plusieurs années.^{(86), (87)}

5.3.2. Cas des héparines

Qu'il s'agisse d'un traitement préventif ou curatif, il est important de rappeler au patient que la poursuite du traitement est primordiale, sauf avis contraire du médecin ou chirurgien-dentiste. Certains actes chirurgicaux à risque élevé peuvent nécessiter l'arrêt temporaire du traitement. Les $\frac{1}{2}$ vies des héparines étant relativement faibles, l'arrêt du traitement doit être effectué 8 à 12h avant la chirurgie pour les HNF, et 24h avant pour les HBPM. Il doit être repris 6 à 12h après l'intervention.⁽⁸⁸⁾

5.3.3. Cas des AVK

De même que les héparines, l'arrêt systématique de l'AVK avant un acte de chirurgie dentaire reste fortement déconseillé sauf dans de très rares cas. Pour les actes à risque faible, le chirurgien-dentiste peut rapidement arrêter le saignement, à l'aide de mesures locales compressives ou de suture. D'autres actes cependant peuvent nécessiter une modification du traitement : il s'agit des actes à haut risque hémorragique, comme l'avulsion de plusieurs dents par exemple. L'acte pourra nécessiter un relais du traitement AVK par une héparine. En pratique, l'AVK doit être arrêté entre 3 et 5 jours avant l'intervention. Une fois l'INR du patient descendu en dessous de la valeur cible, le patient débute son traitement par héparine jusqu'au jour de l'intervention, et arrête alors l'HNF 8 à 12h avant la chirurgie ou 24h avant pour l'HBPM. L'AVK est repris le soir même de l'intervention, en parallèle des injections d'héparines. Les injections d'héparines ne sont arrêtées qu'une fois que deux INR se situent à nouveau dans la zone thérapeutique (à 24h d'intervalle).^{(88), (89)}

5.3.4. Cas des AOD

L'arrêt de l'AOD reste encore une fois une mesure exceptionnelle, car la poursuite du traitement est primordiale. On envisage un arrêt uniquement pour des chirurgies à risque hémorragique élevé. Si le patient présente un risque thrombotique faible, le traitement par AOD peut être arrêté la veille de l'intervention et repris le lendemain de l'intervention. Cependant, dans le cas où le risque thrombotique est trop élevé pour envisager un arrêt aussi long, l'arrêt de l'AOD devra alors être soumis à un relais

par héparine (HNF ou HBPM). Ainsi, l'arrêt de l'AOD peut s'effectuer l'avant-veille de l'intervention. On effectue un relais par héparine aux heures habituelles de prises de l'AOD, en respectant un délai de 6h avant l'intervention pour l'HNF et 24h pour l'HBPM.⁽⁸⁸⁾

5.4. Prévention du risque de saignement

Le saignement gingival est souvent le premier signe d'une gingivite. La prévention du saignement gingival repose donc, principalement sur des mesures d'hygiène bucco-dentaire permettant de limiter l'apparition d'une pathologie du parodonte. Le brossage des dents doit être réalisé de manière bi-quotidienne, au lever et au coucher. Cependant, étant donné le risque de saignement augmenté avec la prise de certains traitements, il convient d'utiliser une brosse à dent souple. La ligne gingivale ne doit pas être oubliée lors du brossage mais il faudra veiller à ne pas appliquer une pression trop importante afin de ne pas traumatiser la gencive déjà fragilisée par les traitements.⁽⁹⁰⁾

L'utilisation de fil dentaire et de brossettes interdentaires n'est pas contre-indiquée avec les médicaments augmentant le saignement, elle permet au contraire de réduire la formation du tartre et ainsi prévenir la survenue d'une gingivite. Néanmoins il convient d'en discuter avec son dentiste afin de convenir de l'outil permettant un saignement moins important lors de son utilisation. L'usage de bain de bouche est quant à lui possible en complément du brossage des dents. ⁽⁹⁰⁾

De nombreux facteurs influent sur le saignement des gencives, la grossesse peut par exemple induire une augmentation des saignements buccaux appelé « gingivite de grossesse ». Des pathologies comme l'hémophilie ou la maladie de Willebrand peuvent aussi entraîner des saignements incontrôlés de la cavité buccale et nécessitent une prise en charge particulière lors d'interventions chirurgicales. Enfin, le tabac amène à des retards de cicatrisation conséquents. L'accompagnement du patient vers le sevrage tabagique paraît primordial pour la réduction des saignements dentaires et particulièrement lors de chirurgies de la cavité buccale. ⁽⁹¹⁾

Dans l'ensemble de ces situations à risque, il est nécessaire d'effectuer de manière régulière un contrôle auprès du dentiste afin d'effectuer les soins appropriés à la situation du patient. L'éducation à l'hygiène bucco-dentaire, ainsi que l'idée d'un sevrage tabagique pourront être abordés auprès du pharmacien, médecin, ou du dentiste.

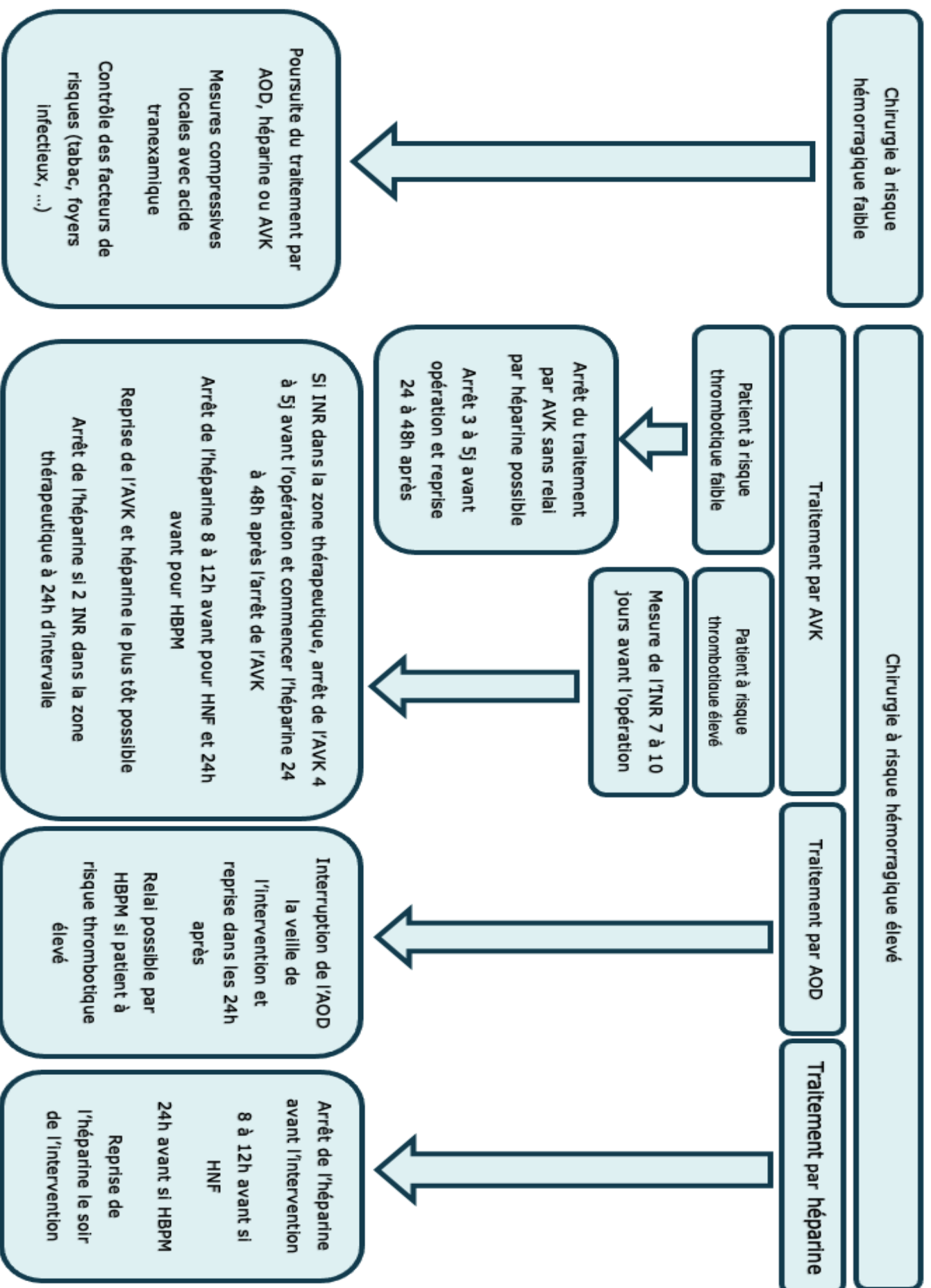


Figure 14 : Diagramme de dispensation des anticoagulants en chirurgie orale ⁽⁸⁸⁾

6. Les troubles du goût

Le goût constitue l'un des 5 sens qui nous permettent de percevoir le monde qui nous entoure. Il est intimement lié à un autre sens, l'odorat. Le goût permet la discrimination de 5 saveurs : le sucré, le salé, l'amer, l'acide et l'umami (aussi appelé le savoureux). De nombreux médicaments perturbent cette perception des saveurs, on parle alors de dysgueusie. Ces dysgueusies peuvent être :

- Quantitatives : agueusie (perte totale du sens du goût), hypogueusie (baisse de la sensibilité au goût), hypergueusie (exacerbation du sens du goût)
- Qualitatives : aliagueusie (distorsion de la perception du goût), pseudogueusie (perception gustative en l'absence de stimulus), hétérogueusie (goût perçu différent du goût attendu), torquegueusie (sensation de goût métallique)

6.1. Physiologie du goût

La perception gustative repose sur l'existence de récepteurs gustatifs appelés papilles et situés principalement sur la langue mais aussi sur le palais mou, l'épiglotte, et le pharynx. Ces récepteurs se présentent sous forme de cellules épithéliales en forme de poires, dont la base communique avec le cortex cérébral à travers des terminaisons nerveuses.

La sensibilité à une saveur est différente selon l'endroit de la bouche stimulé. Par exemple, le goût amer est principalement reconnu par les papilles gustatives situées sur le palais mou, tandis que le salé est, lui, reconnu par les papilles gustatives situées sur la langue. Enfin, le goût sucré est le plus facilement détectable, grâce à la présence de papilles gustatives sensibles au sucré sur une grande surface de la langue. Bien que la sensibilité à une saveur soit plus ou moins prononcée en fonction de la zone, chaque saveur est ressentie sur toute la langue. ⁽⁹²⁾

La salive joue un rôle primordial dans la perception du goût, elle permet de solubiliser les molécules sapides afin qu'elles soient présentées aux récepteurs gustatifs. ⁽⁹³⁾

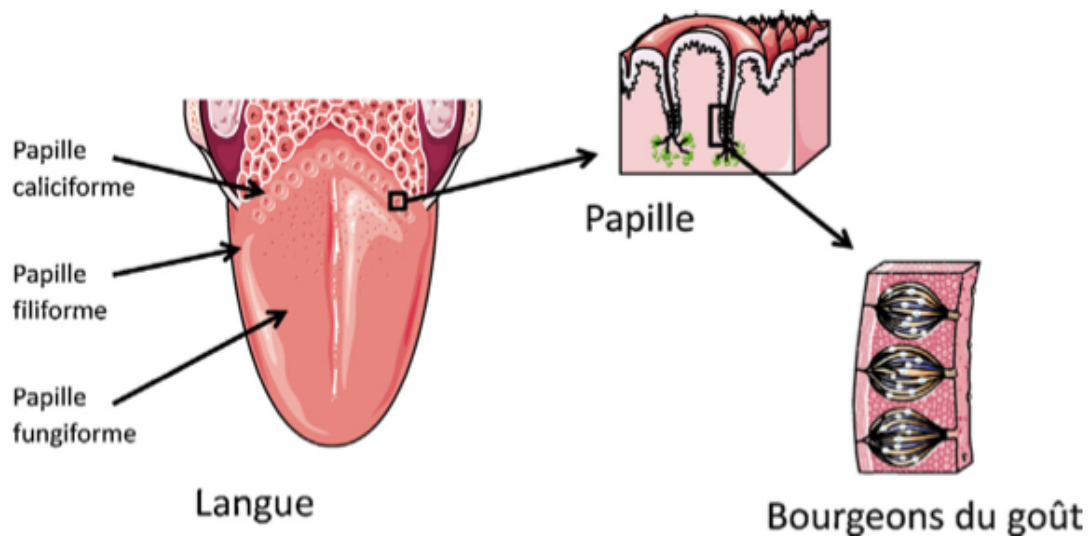


Figure 15 : Récepteurs linguaux ⁽⁹²⁾

Les autres sens (toucher, olfaction, vue) influencent la perception gustative. L'olfaction va, par exemple, amplifier la sensation de flaveur (sensation provoquée conjointement par le goût et l'odorat). Leurs projections communes au niveau du cortex orbitofrontal et cingulaire potentialisent leurs effets. C'est pourquoi la perception gustative est diminuée chez les patients présentant une obstruction nasale. ⁽⁹²⁾

6.2. Médicaments et dysgueusie

La dysgueusie peut apparaître selon 2 mécanismes principaux :

- Elle peut être consécutive à un effet toxique direct du médicament sur le récepteur gustatif
- Elle peut être secondaire à un autre effet secondaire du médicament (sécheresse buccale, infection buccale)

Les mécanismes iatrogènes sont souvent mal connus et peu documentés. Cependant, certaines études évoquent quelques hypothèses, comme une chélation du zinc par des molécules antirhumatismales ou diurétiques, ou une activité anticholinergique responsable de xérostomie lors de traitement par des antidépresseurs tricycliques. L'arrêt du traitement s'accompagne très souvent d'un arrêt des symptômes à plus ou moins court terme. Malgré tout, l'impact pour le patient n'est pas à négliger car il peut entraîner une diminution de l'appétit chez des patients déjà fragiles comme des personnes âgées, ou des patients traités par chimiothérapies. ^{(94), (95)}

Les médicaments responsables de dysgueusie peuvent être regroupés en 3 groupes selon le mécanisme de toxicité :

- Médicaments induisant une xérostomie : Dans cette catégorie, il s'agit principalement de médicaments ayant une activité anticholinergique (antidépresseurs tricycliques, solifénacine, ...). L'activité anticholinergique bloque la fixation de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques M1 et M3 au niveau des glandes salivaires et provoque une diminution de la production et du flux salivaire. La diminution du dosage ou l'arrêt du traitement permet souvent un retour à la normal du flux salivaire.
- Médicaments induisant des lésions de l'épithélium gustatif : Les antibiotiques et anticancéreux perturbent le renouvellement des récepteurs gustatifs et induisent des lésions perturbant la perception du goût.
- Enfin, certains médicaments entraînent une carence vitaminique ou en oligoéléments. Se retrouvent parmi ces médicaments les médicaments hypolipémifiants, avec notamment la pravastatine, pour laquelle des dysgueusies réversibles ont été rapportées. Ces dysgueusies s'expliquent par l'induction d'un déficit en vitamine A. ^{(95), (96)}

D'autres molécules, elles, induisent une carence en zinc, élément nécessaire à l'action enzymatique de la gustine (ou anhydrase carbonique). La gustine est une enzyme maintenant l'homéostasie et l'intégrité des récepteurs gustatifs. La carence en zinc peut être consécutive à une chélation du zinc par le médicament (D-pénicillamine, antibiotiques de la famille des cyclines), à un défaut de son métabolisme, ou à une élimination urinaire par les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques ^{(96) (97)}

Tableau 11 : Liste de médicaments induisant un trouble du goût ^{(94),(95),(96)}

Classe médicamenteuse	Molécules les plus impliquées
IEC	<i>Captopril, enalapril, lisinopril</i>
Inhibiteurs calciques	<i>Amlodipine, nifédipine, diltiazem</i>
Antiarythmiques	<i>Amiodarone, flécaïnide,</i>
Diurétiques	<i>Hydrochlorothiazide, spironolactone, amiloride, furosémide</i>
Hypolipémifiants	<i>Cholestyramine, bezafibrate, gemfibrozil, pravastatine</i>
β-bloquants	<i>Propranolol, labétalol</i>
Anti-infectieux	<i>Sulfamides, macrolides, pénicillines, quinolones, tétracyclines, aminosides, métronidazole</i>
Antifongiques	<i>Terbinafine, griséofulvine, amphotéricine, kétoconazole</i>
Antiviraux	<i>Didanosine, zidovudine, rimantadine, zalcitabine, idoxuridine, ritonavir, ...</i>
AINS, AIS, et antalgiques	<i>Aspirine, indométacine, ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, tramadol, néfopam, prednisone</i>
Antiasthmiques	<i>β-mimétiques, corticostéroïdes (béclométasone, flunisolide), dérivés xanthiques,</i>

Antidiabétiques	<i>Metformine, glipizide, insuline, acarbose</i>
Antidépresseurs	<i>Antidépresseurs tricycliques (tous), venlafaxine, sertraline, paroxétine</i>
Neuroleptiques	<i>Risperidone</i>
Anxiolytiques/hypnotiques	<i>Alprazolam, oxazépam, zopiclone, zolpidem, diazépam, clonazépam, hydroxyzine</i>
Normothymique	<i>Lithium</i>
Antiparkinsoniens	<i>L-Dopa, trihexyphénydyle, pergolide, apomorphine</i>
Anticonvulsivants	<i>Carbamazépine, felbamate, phénytoïne</i>
Antinéoplasiques et immunosuppresseurs	<i>Bléomycine, cytarabine, 5-FU, lomustine, méthotrexate, vincristine, doxorubicine, cisplatine, azathioprine</i>
Antémétiques	<i>Métoclopramide, granisétron, dompéridone</i>
Myorelaxants	<i>Baclofène, dantrolène, méthocarbamol</i>
Antiulcéreux	<i>Cimétidine, famotidine, IPPs</i>
Antigoutteux	<i>Allopurinol, colchicine</i>
Médicaments troubles mictionnels	<i>Oxybutinine, solifénacine, chlorure de trospium, fesotérodine</i>
Autres classes médicamenteuses	<i>Ergocalciférol, nicotine, pseudoéphédrine, sumatriptan, rizatriptan, scopolamine, ...</i>

6.3. Prévention et traitement des dysgueusies médicamenteuses

La prévention des troubles du goût repose principalement sur la nécessité d'évincer la cause de cette distorsion. Lorsque celle-ci est d'origine médicamenteuse, il faut évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement incriminé. Le prescripteur peut alors diminuer, changer ou simplement arrêter le traitement en cours. Ces mesures permettent dans la majorité des cas d'atténuer les symptômes ou de les arrêter.

Néanmoins, lorsque l'arrêt ou la modification du traitement ne peut être envisagé, il faut rechercher le mécanisme toxicologique impliqué dans la dysgueusie. La sécheresse buccale induite par certains traitements antidépresseurs ou anxiolytiques peut être comblée par l'utilisation de dispositifs simulant la salive (Tableau 2) ainsi qu'une bonne hydratation.⁽⁹⁵⁾

L'ensemble de ces mesures ne doivent cependant pas se substituer à une bonne hygiène bucco-dentaire. L'absence de brossage des dents peut par exemple induire certaines pathologies buccales, qui risquent d'influer sur la perception du goût. Le brossage des dents de manière quotidienne est donc primordial pour prévenir les dysgueusies.

7. L'halitose

7.1. Étiologies de l'halitose

L'halitose ou mauvaise haleine est une odeur désagréable émanant de la cavité buccale. Cette affection touche entre un quart et la moitié de la population. Bien que souvent associée à une mauvaise hygiène bucco-dentaire, l'halitose peut être induite par certaines habitudes de vie comme le tabagisme, ou une consommation excessive d'alcool. Elle peut aussi résulter d'une pathologie ORL (sinusite, angine), ou digestive (RGO, ulcère gastro-duodéal). Enfin, la prise de médicaments constitue la dernière étiologie possible. ⁽⁹⁸⁾

7.2. Physiopathologie

L'halitose résulte de la formation de composés volatils soufrés (CVSs) tels que le sulfure d'hydrogène (H_2S), le mercaptan de méthyle (CH_3SH), ou le sulfure de diméthyle $[(CH_3)_2S]$ ¹⁰. Ces composés sont retrouvés dans la cavité buccale après la dégradation protéolytique par des bactéries anaérobies (majoritairement Gram -) de débris alimentaires, de salive, de sang, ou de cellules épithéliales. ⁽⁹⁹⁾

Les 3 zones où se situent majoritairement les bactéries dégradant les résidus organiques en composés volatils soufrés sont les sillons gingivaux, les poches parodontales profondes, ainsi que la face dorsale de la langue qui, de par sa surface en papilles, retient énormément les cellules squameuses, les leucocytes et les microorganismes. ⁽¹⁰⁰⁾

De manière générale, le risque de mauvaise haleine augmente avec la concentration buccale en bactéries. La présence d'halitose est donc très fréquente chez les patients présentant une infection dentaire comme une carie, une gingivite, ou une parodontite.

7.3. Médicaments et halitose

La diminution du flux salivaire (ou hyposialie) favorise la croissance de bactéries responsables des CVSs et, de fait, la mauvaise haleine. Les médicaments pouvant induire une hyposialie sont nombreux, et présentent majoritairement une action anticholinergique. L'ensemble des molécules possédant une action anticholinergique pourra donc être responsable d'une halitose d'origine iatrogène. (Tableau 1).

L'halitose matinale résulte d'ailleurs d'une diminution du flux salivaire et des mouvements masticatoires pendant la nuit. ⁽¹⁰⁰⁾

Cependant, d'autres molécules peuvent être responsables d'halitose par différents mécanismes. En effet, certaines familles de médicaments peuvent induire de manière indirecte une halitose, en provoquant par exemple des saignements gingivaux (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires), des infections de la muqueuse buccale (cytotoxiques, antinéoplasiques, immunosuppresseurs) ou encore des hyperplasies gingivales (ciclosporine, phénytoïne, nifédipine) ⁽¹⁰¹⁾. Ces troubles risquent de favoriser une croissance bactérienne, et entretenir l'halitose.

Enfin, une dernière famille de médicaments peut induire une halitose iatrogène par effet « direct ». La stomatite de contact est une réaction allergique suite à un contact du médicament sur la muqueuse buccale, et peut être à l'origine d'ulcération, elle-même responsable d'halitose. Les médicaments responsables sont souvent des antibiotiques (néomycine, pénicilline, bacitracine, ...) ou des anesthésiques locaux (lidocaïne dans les pastilles pour la gorge) ⁽¹⁰²⁾. D'autres médicaments, quant à eux, présentent une structure chimique proche des CVSs responsables d'halitose : c'est le cas du disulfirame (Espéral®) qui peut être retrouvé dans l'air buccal expiré. ⁽¹⁰³⁾

7.4. Prévention et traitement de l'halitose

Les conséquences de l'halitose sont souvent sous-évaluées : les retentissements sont multiples, tant au niveau social que psychologique. L'autodépréciation et le manque de confiance en soi peuvent amener à des angoisses et des états dépressifs. Les patients concernés limitent leurs interactions sociales et s'isolent. Il est donc important d'apporter des solutions pour prévenir l'halitose. ⁽¹⁰⁴⁾

7.4.1. Prévention

Hygiène orale quotidienne ⁽¹⁰⁴⁾ :

- Le brossage de dents doit être réalisé deux à trois fois par jour, durant 3 minutes et à l'aide d'une brosse à dent souple.
- Les espaces interdentaires doivent être nettoyés à l'aide d'un fil dentaire ou de brossettes interdentaires afin d'éliminer les résidus alimentaires coincés dans ces espaces et susceptibles d'entraîner une mauvaise haleine.
- Enfin, le nettoyage de la langue n'est pas recommandé dans tous les cas car il peut altérer sa surface et entraîner des lésions de la muqueuse. Cependant, un nettoyage doux de la langue

peut être réalisé de manière occasionnelle afin d'éliminer l'enduit blanchâtre parfois présent à la surface de la langue.

Soins dentaires :

- Il est conseillé au patient de voir son dentiste deux fois par an. Le dentiste peut alors effectuer les soins dentaires nécessaires à l'éviction des causes d'halitose : détartrage, soins des caries, soins des prothèses, extractions des dents délabrées, ...⁽¹⁰⁴⁾

Habitudes alimentaires et comportementales

L'éviction de certaines habitudes alimentaires et comportementales permet de diminuer drastiquement l'apparition de la mauvaise haleine :

- Les aliments à fortes émanations tels que l'ail, les oignons, le chou ou les produits laitiers.⁽¹⁰⁴⁾
- Le tabac, l'alcool, le café, le cannabis. L'ensemble de ces éléments produisent des substances odorantes au niveau buccal et réduisent la salivation, entraînant de ce fait une haleine malodorante. Leur arrêt (ou du moins leur diminution) permet de réduire significativement la mauvaise haleine.⁽¹⁰⁴⁾

7.4.2. Traitements

Les traitements de l'halitose disponibles sur le marché sont nombreux mais ne permettent de la limiter que partiellement. Le traitement le plus efficace reste l'adoption d'une hygiène buccale exemplaire afin de limiter l'apparition de pathologies parodontales.

Lorsque l'halitose est d'origine salivaire (prise de traitements entraînant des sécheresses buccales par exemple), le traitement repose sur l'utilisation de sialogogues, ou de substituts salivaires (Tableau 2). Ces produits permettent de stimuler la salivation ou de la remplacer manière artificielle afin de solubiliser les composés volatiles soufrés et faciliter leur élimination.⁽¹⁰⁴⁾

L'halitose peut résulter aussi d'une pathologie gastro-intestinale (ulcères gastro-duodénale) ou ORL (sinusites). Dans ce cas, il convient de traiter l'étiologie de cette halitose en administrant les traitements nécessaires à chacune de ces pathologies.

Enfin, l'utilisation de chewing-gums peut permettre de stimuler, via la mastication, la production salivaire et ainsi diminuer la concentration des CVSs dans la cavité buccale. Il est important de signaler que la majorité des chewing-gums, sprays mentholés, ou pastilles combattant la mauvaise haleine ne permettent que de masquer l'halitose. L'action de ces produits est restreinte dans la durée.⁽¹⁰⁴⁾

8. Autres pathologies courantes d'origine médicamenteuse

8.1. Les pathologies buccales courantes à l'officine

Les affections bucco-dentaires, et notamment les caries ainsi que les maladies du parodonte sont extrêmement fréquentes. Les caries toucheraient jusqu'à 75% de la population adulte en France tandis que les maladies parodontales sont responsables de la plupart des pertes dentaires dans la deuxième moitié de la vie. ⁽¹⁰⁵⁾

Bien qu'elles soient souvent associées à une mauvaise hygiène bucco-dentaire, d'autres facteurs extrinsèques peuvent les induire (médicaments, diabète, tabagisme, ...).

8.1.1. De la carie à l'abcès dentaire

La prévention de la carie dentaire est un enjeu de santé publique important et plus particulièrement chez les enfants. De nombreuses campagnes de prévention sont mises en place pour accompagner les parents dans l'éducation à l'hygiène bucco-dentaire de leurs enfants. On peut citer la campagne M'T dents proposée par l'Assurance Maladie qui permet à tous les enfants de 3 à 12 ans et jeunes de 15 à 24 ans d'accéder à des rendez-vous chez le dentiste de manière totalement gratuite.

a) Le processus carieux

La maladie carieuse résulte de la rencontre entre des bactéries dites cariogènes et des glucides provenant de l'alimentation. Les bactéries vont alors métaboliser ces glucides en acides (acétiques, formiques, propioniques, butyriques et lactiques). S'en suit une baisse significative du pH buccal en dessous de 5,7 provoquant une déminéralisation de l'émail dentaire. Cette déminéralisation est due à la perte des ions calcium et phosphate de la trame minérale. La salive va alors permettre par son pouvoir tampon de réajuster le pH et ainsi arrêter cette déminéralisation et enclencher la reminéralisation de l'émail grâce à sa concentration importante en ions calcium et phosphate. ⁽¹⁰⁶⁾

Les moyens permettant de limiter l'apparition des caries sont :

- Le brossage des dents 2 fois par jour avec une brosse à dent souple. Le brossage des dents permet le décollage de la plaque dentaire et l'élimination des débris alimentaires. La technique BROS proposée par l'ufsbd permet d'effectuer un brossage complet des dents. ⁽¹⁰⁷⁾
- L'utilisation d'un dentifrice fluoré avec des teneurs différentes selon l'âge. ⁽¹⁶²⁾
- L'usage de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires.

- Le rinçage à l'eau après chaque prise alimentaire ou la mastication d'un chewing-gum sans sucre afin d'augmenter la salive et ainsi permettre le nettoyage de la cavité bucco-dentaire.⁽¹⁰⁸⁾
- L'éviction du grignotage entre les repas. Les aliments trop sucrés (bonbons, sirops, gâteaux, ...) et trop acides (vinaigrette, fruits acides, moutarde, ...) augmentent le risque cariogène et fragilise l'émail dentaire. Ils sont d'autant plus à risque qu'ils sont pris en dehors des repas.

En parallèle, il est nécessaire de consulter son dentiste au moins une fois par an afin d'effectuer un bilan complet.

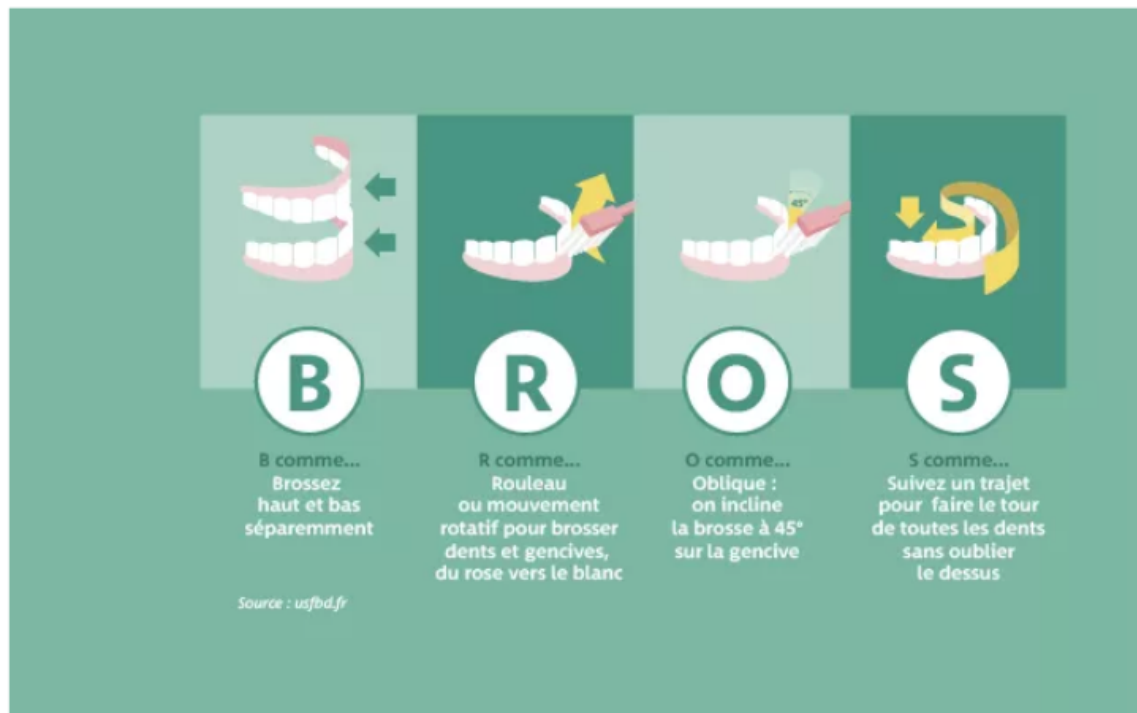


Figure 16 : Technique BROS.⁽¹⁰⁷⁾

b) La pulpite

La principale cause de la pulpite est la carie. La pulpite se définit comme une inflammation de la pulpe dentaire. Cette région étant très vascularisée et innervée, la douleur est souvent difficilement supportable et les antalgiques inefficaces. La pulpite est dite réversible ou irréversible. La pulpite irréversible se distingue par la présence d'une lésion pulpaire étendue, le dentiste est alors dans l'obligation d'extraire la pulpe ou bien de retirer entièrement la dent pour arrêter la douleur. Dans le cas d'inflammation très sévère et non traitée à temps on peut observer une nécrose pulpaire irréversible. ⁽¹⁰⁹⁾

c) L'abcès dentaire

L'abcès dentaire est la conséquence d'une infiltration de bactéries au niveau pulpaire et/ou gingival. Les leucocytes vont par la suite affluer sur la zone de l'infection pour neutraliser les pathogènes. L'ensemble de leucocytes, de bactéries mortes et de tissus nécrosés formera le pus. L'abcès dentaire est souvent très douloureux, les patients présentent alors plusieurs symptômes dont un gonflement des gencives, une douleur à la mastication, une sensibilité aux aliments chauds et froids ou bien encore un état fébrile. Le traitement consiste en un drainage de cette accumulation de pus ainsi qu'une antibiothérapie.⁽¹¹⁰⁾

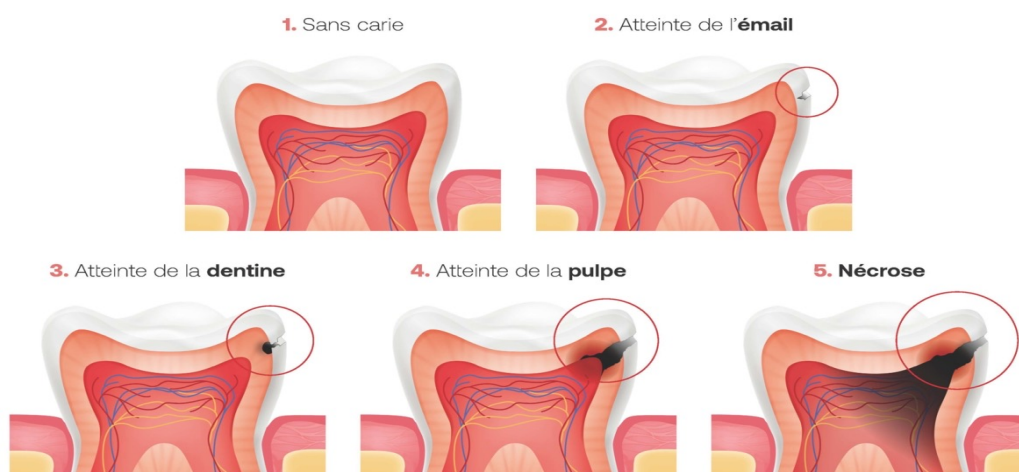


Figure 17 : Évolution d'une carie dentaire ⁽¹¹¹⁾

8.1.2. La maladie parodontale

La maladie parodontale correspond à l'ensemble des manifestations pathologiques liées aux tissus de soutien de la dent à savoir la gencive, l'os alvéolaire, le cément et le desmodonte.

a) La gingivite

La gingivite est une inflammation de la gencive, qui résulte le plus souvent d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire. En effet, la plaque dentaire non éliminée par le brossage des dents va adhérer à la surface de la dent et se transformer en tartre. Les bactéries vont alors pouvoir entretenir une infection chronique. La gingivite va se caractériser par un saignement gingival au moment du brossage des dents, un gonflement de la gencive, ainsi qu'une halitose. Le traitement va alors consister en un détartrage par le chirurgien-dentiste, associé à une bonne hygiène bucco-dentaire.⁽¹¹²⁾

b) La parodontite

La parodontite résulte d'une gingivite non ou mal traitée. On observe alors une destruction des tissus de soutien de la dent pouvant entraîner une exposition de la racine voire une mobilité dentaire. On

l'appelle plus communément « déchaussement dentaire ». Cette destruction de tissu est irréversible et les traitements limités. ⁽¹¹²⁾

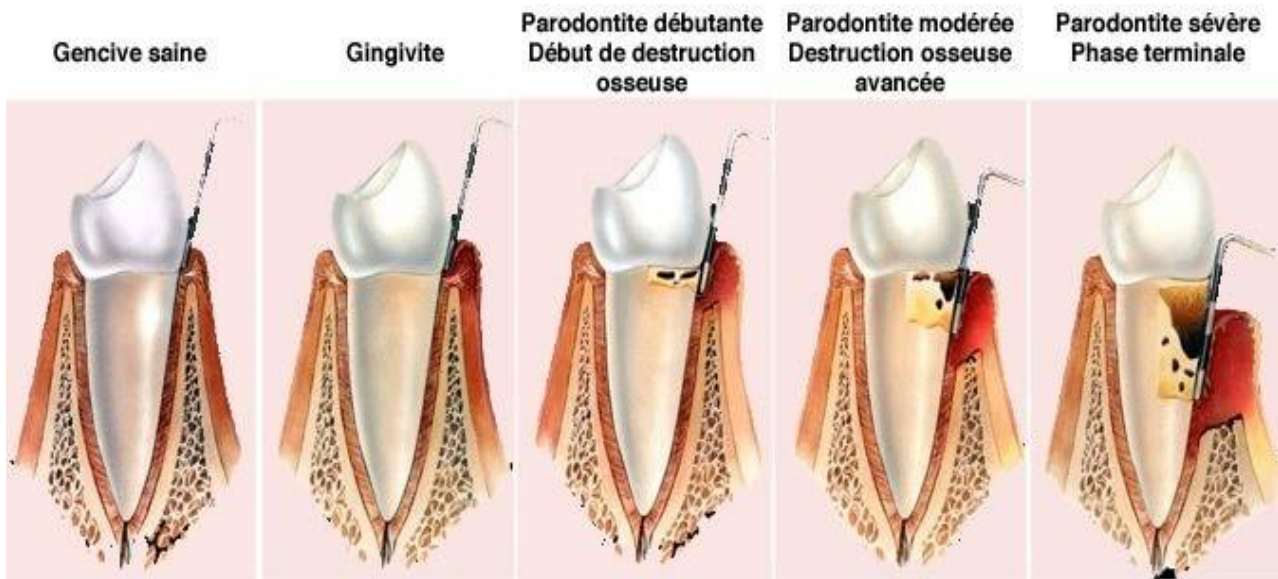


Figure 18 : Évolution d'une gingivite. ⁽¹¹³⁾

c) Prévention des maladies parodontales

Les mesures préventives des maladies parodontales sont équivalentes à la prévention de la carie. Elle repose sur un brossage des dents bi-quotidien, et l'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires. L'arrêt du tabac est bénéfique pour limiter les symptômes d'une gingivite. Enfin il peut être recommandé d'utiliser de manière ponctuelle des bains de bouches antiseptiques, en prenant soin de ne pas les utiliser sur une trop longue période.

8.1.3. La mycose buccale

a) Définition de la mycose

La mycose buccale est une infection dite opportuniste liée à la colonisation de la muqueuse par des champignons à la suite d'un déséquilibre de la flore buccale. La mycose buccale est fréquente chez les jeunes enfants mais aussi chez les personnes immunodéprimées. ⁽¹¹⁴⁾ Elles peuvent se présenter sous différentes formes :

- Le « muguet » ou forme pseudomembraneuse : apparition d'efflorescences blanchâtres sur la surface de la langue et/ou de la joue. Cette forme est la plus courante chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les patients immunodéprimés.



Figure 19 : Candidose oropharyngée ⁽¹¹⁵⁾

- La glossite : inflammation de la langue souvent liée à la prise d'antibiotique.
- La perlèche ou chéilite angulaire : candidose apparaissant à la commissure labiale. On observe une fissure qui finit par croûter. ⁽¹¹⁶⁾

Les mycoses buccales les plus fréquentes sont liées aux levures de la famille des *Candida*, et plus précisément l'espèce *Candida albicans*, néanmoins d'autres genres de levures (*Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Geotrichum*) sont responsables de mycoses buccales. ⁽¹¹⁶⁾

b) Prévention et traitement de la mycose buccale

La bonne hygiène buccodentaire est primordiale pour prévenir de l'apparition de mycose buccale. Elle repose principalement par le brossage bijournalier des dents, et l'usage de brossettes interdentaires et/ou fil dentaire afin d'éliminer les résidus alimentaires. Cependant la bonne hygiène peut ne pas suffire chez les patients traités par des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire ou qui assèche la muqueuse buccale. ⁽¹¹⁷⁾

L'objectif est donc d'éliminer les étiologies responsables de l'apparition de la mycose buccale :

- Pour les patients portant une prothèse dentaire il est conseillé d'effectuer un rinçage de la prothèse à l'aide d'un agent antiseptique et ce de manière régulière afin d'éviter une colonisation de la prothèse. Il est par ailleurs recommandé de retirer la prothèse la nuit. ⁽¹¹⁷⁾
- Pour les patients présentant une sécheresse buccale d'origine iatrogène, il est recommandé de s'hydrater régulièrement et en grande quantité. L'utilisation de substituts salivaires ou de traitements augmentant la salivation peut être recommandé pour traiter la sécheresse buccale et ainsi limiter l'apparition de mycose. ⁽¹¹⁷⁾
- Pour les patients souffrant de « perlèche » on conseillera de ne pas lécher les lésions afin de ne pas apporter de bactéries salivaires sur la lésion. De même les baumes à lèvres et rouges à lèvres susceptibles d'être contaminés par la levure devront être jetés afin d'éviter une réinoculation. ⁽¹¹⁷⁾
- Pour les patients traités par corticostéroïdes par voie inhalée il est recommandé de rincer la bouche après chaque utilisation. L'éducation du patient au bon usage du dispositif d'inhalation est importante pour prévenir la survenue de mycose. ⁽¹¹⁷⁾

Les traitements de la candidose buccale reposent sur l'utilisation d'antifongiques locaux en 1^{ère} intention ou systémiques dans les cas où l'utilisation des formes locales n'est pas possible : inefficacité des formes topiques, formes sévères avec atteinte œsophagienne ou non, ... ⁽¹¹⁸⁾

Tableau 12 : Traitements locaux et systémiques des candidoses buccales. ⁽¹¹⁸⁾

	DCI/SPÉCIALITÉS	FORME GALENIQUE	POSOLOGIE
ANTIFONGIQUES PAR VOIE LOCALE	Miconazole/Loramyc®	Comprimé gingival muco-adhésif	1 cp/j le matin à placer dans la fosse canine après le brossage de dents
	Miconazole/Daktarin®	Gel buccal	Enfant > 2 ans : 2,5 mL 4 fois/j Adultes 5 mL 4 fois/j
	Nystatine/Mycostatine®	Suspension buvable	Adultes et enfants de plus de 2 ans : 1 à 6 mL 4 fois/j
	Amphotéricine B/ Fungizone®	Suspension buvable	Adultes et enfants de plus de 30 kg : 5 mL 4 fois/j Enfants de moins de 30 kg : 1 mL/ 2kg de poids/j en 3 prises journalières
ANTIFONGIQUES PAR VOIE SYSTÉMIQUE	Fluconazole/Triflucan®	Suspension buvable ou gélules à 50,100, et 200 mg	Adultes : 200 à 400 mg le 1 ^{er} jour puis 100 à 200 mg/j en 1 prise Enfants : 6 mg/kg le 1 ^{er} jour puis 3 mg/kg/j en 1 prise

8.1.4. Aphtes et aphtoses

a) Définition de l'aphte

L'aphte est une ulcération douloureuse, inflammatoire et récidivante. Elle résulte d'une nécrose de la muqueuse buccale ou de la langue qui guérit le plus souvent spontanément en moins de 10 jours. L'aphtose se définit par des poussées d'aphtes apparaissant au moins 4 fois par an, et toucherait jusqu'à 21% de la population adulte. ⁽¹¹⁹⁾

La survenue d'aphte est influencée par de nombreux facteurs. Plusieurs études ont mis en évidence une prédisposition génétique, en effet une histoire familiale d'aphtes est le principal facteur de risques d'aphtes. Lorsque les 2 parents ont une aphtose, 90% de leurs enfants auront une aphtose contre seulement 20% si aucun des parents n'est touché. De même l'ingestion de fromages acides à pâtes dures (gruyère, cantal, parmesan, ...), de fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes) et de fruits crus non pelés semble favoriser l'apparition d'aphtes. Le stress, le tabagisme, un traumatisme buccal comme une éraflure ou une brûlure, favorisent aussi la survenue d'aphtes. ⁽¹¹⁹⁾

Les aphtes sont à différencier d'autres ulcérations très semblables sur le plan visuel mais plus à risque. L'aphte guérit normalement en moins de 10 jours, il convient donc d'explorer d'autres pathologies (herpès, syphilis, syndrome pied-mains-bouche, ...) lorsque la guérison n'intervient pas dans les 2 semaines. ⁽¹¹⁹⁾



Figure 20 : Herpès buccal (gauche) et aphte gingival (droite) ⁽¹¹⁹⁾

b) Prévention et traitement des aphtes/aphtoses

L'apparition d'aphtes dépend de nombreux facteurs, cependant des mesures hygiéno-diététiques permettent d'en limiter l'apparition ou la durée. ⁽¹²⁰⁾

Modification de l'alimentation

L'alimentation impacte de manière non négligeable la survenue d'aphtes. Certains aliments comme le gruyère, les noix ou encore l'ananas peuvent induire des aphtes. De même chez les patients présentant régulièrement des aphtes, il peut être conseillé de limiter les aliments trop épicés ou trop acides (jus de citron, vinaigrette, moutarde) afin de ne pas endommager la muqueuse buccale. Les aliments tranchants sont aussi à éviter (croûte de pain, biscottes, chips...), on privilégiera plutôt des aliments mous et/ou mixés.

Hygiène dentaire

L'usage d'une brosse à dent souple est fortement recommandé pour le brossage des dents. Parallèlement au brossage, il peut être proposé des bains de bouche à base de bicarbonate de soude qui permettent de diminuer l'acidité buccale en augmentant le pH. Les bains de bouche alcoolisés

(Eludril®) sont cependant à proscrire car ils peuvent dessécher et irriter la muqueuse. On préfère des bains de bouche au bicarbonate de sodium qui permettront de réduire l'inflammation et la douleur.

Autres mesures hygiéno-diététiques

La réduction du tabac ou de l'alcool présente un impact positif sur la survenue d'aphtes. Sucrer des glaçons ou de la glace à l'eau permet aussi de lutter contre la sécheresse buccale et donc l'apparition d'aphtes. ⁽¹²⁰⁾

8.2. Étiologies médicamenteuses dans ces pathologies

Les douleurs associées aux pathologies de la cavité buccale sont souvent difficilement supportables et peuvent s'aggraver en cas de non-traitement. Elles peuvent avoir des répercussions non négligeables sur la qualité de vie du patient : diminution de l'appétit, repli social (halitose), douleurs chroniques inflammatoires de la muqueuse buccale.

8.2.1. Les médicaments inducteurs de sécheresse buccale

Comme vu précédemment, les propriétés anticholinergiques de nombreux médicaments (Tableau 1) impliquent une diminution du flux salivaire le plus souvent réversible à l'arrêt des traitements. Cette hyposalivation engendre d'autres perturbations telles qu'une modification de la perception du goût ou une halitose, mais aussi une augmentation de la fréquence de pathologies infectieuses de la cavité buccale.

La sécheresse buccale donne lieu à une modification de la flore bactérienne perturbant l'équilibre microbiologique. Il a été mis en avant une augmentation significative des concentrations en *Lactobacillus* et *Candida albicans* chez les patients présentant des hyposalivations d'étiologies diverses. ⁽¹²¹⁾

De même les concentrations protéiques au niveau salivaire semblent modifiées lors d'hyposalivation. Plusieurs protéines sont impactées, c'est le cas de la lactoferrine, protéine salivaire ayant une activité antibactérienne. Almståhl et al. ⁽¹²²⁾ ont constaté une augmentation significative de la concentration en lactoferrine chez les patients présentant une hyposalivation radio-induite. L'étude a aussi mis en évidence une concentration élevée en albumine dans la salive des patients du groupe « *Syndrome de Gougerot-Sjögren* ». ⁽¹²²⁾

Cette perturbation de la quantité de salive serait responsable de diverses pathologies buccales : ⁽¹²¹⁾

- Gingivo-stomatites : L'absence de lubrification des muqueuses par la salive engendre une inflammation des muqueuses buccales. Elle se manifeste par une muqueuse érythémateuse avec ou sans ulcérations et surtout douloureuse pour les patients, qui peuvent par ailleurs se plaindre d'un goût métallique. ⁽¹²¹⁾
- Candidoses : Certains germes retrouvés en plus grande quantité lors d'hyposialies vont induire l'apparition de candidoses à différents endroits de la cavité buccale. C'est le cas de *Candida albicans* qui est responsable de la majorité des mycoses buccales de type « muguet » ainsi que des chéilites angulaires (ou perlèche).
- Caries : Par sa composition en immunoglobines (IgA) et protéines antibactériennes (lactoferrine), la salive permet de lutter contre les bactéries dites cariogènes. Une salivation diminuée engendrera une stagnation des pathogènes dans les sillons interdentaires et la formation de plaque dentaire responsable d'une déminéralisation de la dent et l'apparition de caries. ⁽¹²¹⁾

8.2.2. Chimiothérapies et immunosuppresseurs

Les traitements du cancer (chimiothérapies, thérapies ciblées, radiothérapie) ainsi que les traitements immunosuppresseurs présentent une forte toxicité endobuccale qui se manifeste sous différentes formes cliniques.

L'effet indésirable le plus courant des thérapies anticancéreuses est la mucite (ou stomatite) qui toucherait jusqu'à 90% des patients traités pour un cancer. ⁽¹²³⁾

D'autres effets indésirables peuvent être imputés à ces traitements :

- Mycose buccale : Des réactions lichénoïdes apparaissent à la suite de traitements anticancéreux par Imatinib (Glivec®) notamment. L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase dirigé contre la protéine bcr-abl, c-KIT, et le récepteur PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*). Les lésions induites par l'imatinib apparaissent après quelques mois de traitement et s'atténuent à l'arrêt ou à la diminution du traitement. ⁽¹²⁴⁾
- Lésions aphtoïdes : Toutes les chimiothérapies et thérapies ciblées sont susceptibles d'induire l'apparitions d'ulcérations inflammatoires et douloureuses. La fréquence d'apparition est variable et de nombreuses mesures permettent de prévenir leur apparition.
- D'autres manifestations cliniques peuvent apparaître après l'initiation d'un traitement anticancéreux : glossites, ostéonécrose de la mâchoire, dysgueusie, halitose, ...

8.2.3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens – glucocorticoïdes

Communément appelés « corticoïdes » ou « corticostéroïdes », les anti-inflammatoires stéroïdiens sont délivrés quotidiennement par le pharmacien officinal et hospitalier. Cette famille de médicaments dérivés du cortisol présente de multiples indications en thérapeutique mais aussi d'importants effets indésirables, notamment sur le milieu buccal.

a) Propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes

L'action des glucocorticoïdes repose sur leur fixation à leur récepteur GR. Le récepteur est présent sous forme inactive dans le cytoplasme et dans le noyau, il est alors lié à d'autres protéines (des *Heat Shock Proteins hsp90* et *hsp70* et une immunophiline). Une fois le glucocorticoïde fixé au récepteur GR, le complexe protéique GR/*hsp*/immunophiline se dissocie et l'ensemble ligand (glucocorticoïde) / récepteur (GR) migre vers le noyau pour réguler l'expression de nombreux gènes. ^{(55), (125)}

Les glucocorticoïdes vont alors présenter 3 modes d'actions génomiques différents :

- Le complexe glucocorticoïde/GR en se liant à une séquence de l'ADN appelée *Glucocorticoid Responsive Element (GRE)* va agir comme facteur de transcription pour la synthèse de diverses protéines notamment la lipocortine qui va inhiber la phospholipase A et empêcher la cascade d'activation permettant la formation de protéines pro-inflammatoires (prostaglandines et leucotriènes). On parle alors de transactivation. ^{(55), (125)}
- De même, ce complexe peut se lier à d'autres séquences appelées *Negative Glucocorticoid Responsive Elements (nGRE)*. Cette liaison inhibera l'expression de certains gènes et donc la synthèse de certaines protéines. On parlera alors de transrépression. ^{(55), (125)}
- Enfin, l'interaction des glucocorticoïdes avec d'autres protéines agissant comme facteurs de transcription comme AP-1 ou NF-kappa, peut inhiber leur activité transcriptionnelle de manière indirecte. De ce fait, l'expression des cyclo-oxygénases (COX) et de nombreuses cytokines, se trouvera diminuée, diminuant par la même occasion la réponse inflammatoire. ^{(55), (125)}

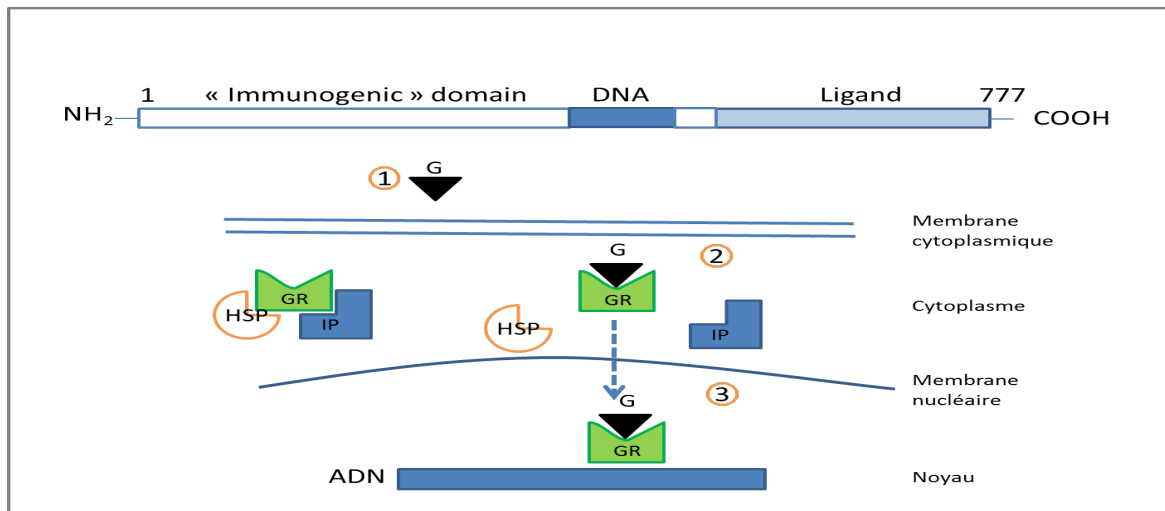


Figure 21 : Cible physiologique du glucocorticoïde ⁽¹²⁵⁾

b) Effets indésirables bucco-dentaires des glucocorticoïdes

L'utilisation de glucocorticoïdes systémiques ne permet pas à elle seule de justifier la survenue de pathologies infectieuses au niveau buccal telle que l'apparition de caries, ou d'une mycose buccale. Néanmoins la prise de comprimés orodispersibles ou l'utilisation de corticoïdes inhalés dans le cadre de prise en charge d'asthme peut entraîner une modification du milieu buccal.

En effet lors d'utilisation de glucocorticoïdes inhalés, on observe une diminution du pH salivaire, une diminution de la quantité de salive, une modification de la composition de la salive ainsi qu'une modification du pouvoir tampon de la salive. ⁽¹²⁶⁾

Les glucocorticoïdes inhalés (ou formes orodispersibles) vont par ailleurs diminuer l'immunité locale, et induisent une augmentation de la population de *Candida albicans* dans le milieu buccal. L'étude de l'Université de Groningen a mis en évidence une corrélation entre l'utilisation de corticoïdes inhalés et l'augmentation du risque relatif de candidoses buccales. Le risque relatif serait le plus important dans les 3 premiers mois de traitement, bien qu'il reste augmenté 1 an après le début du traitement. ⁽¹²⁷⁾

Par ailleurs, il est supposé que les glucocorticoïdes présenteraient des risques cariogènes. Cependant l'utilisation de corticoïdes ne semble pas expliquer à elle seule l'augmentation ou non des caries. ⁽¹²⁶⁾

c) Bonne utilisation des glucocorticoïdes

Comme expliqué précédemment le risque de survenue de pathologies buccales induites par la prise de glucocorticoïdes est faible pour les corticoïdes systémiques. Néanmoins certaines formes galéniques

impliquent un temps de contact plus ou moins prolongée avec la muqueuse buccale favorisant la survenue de candidoses buccales à *Candida albicans*. Ce risque peut être drastiquement diminué en respectant certaines règles. Le pharmacien et le médecin ont le devoir d'apporter à leur prescription/délivrance des conseils quant à l'utilisation du médicament.

Les conseils généraux à apporter sont les suivants :

- Prendre le traitement en respectant le cycle du cortisol, c'est-à-dire une prise le matin au cours du petit déjeuner.
- Observer une bonne hygiène de vie :
 - Adopter un régime hyposodé
 - Limiter la consommation en acides gras saturés (beurre, charcuterie, fromage, ...)
 - Avoir un apport protéique suffisant
 - Éviter la consommation d'alcool, et de tabac
 - Avoir une activité physique régulière et adaptée

Concernant le risque de candidose :

- Indiquer au patient traité par des corticoïdes inhalés, ou comprimés orodispersibles, ou formes buvables d'effectuer un rinçage de la bouche ou de boire un verre d'eau après chaque prise de traitement. Cette mesure permet de limiter le temps de contact du médicament avec la muqueuse buccale. ⁽¹²⁸⁾
- Présenter l'utilisation du dispositif d'inhalation (Diskus®, Turbuhaler, Beclojet®, ...) afin de s'assurer de son bon usage.

8.2.4. Antibiothérapie

Les antibiotiques constituent le traitement de choix des infections bactériennes. Ils peuvent cependant être associés à certains effets indésirables au niveau digestif (diarrhée), cutané (photosensibilisation), mais aussi bucco-dentaire : coloration des dents, hypoplasie de l'émail, ...

a) Les antibiotiques à large spectre

Les antibiotiques à large spectre se définissent comme des molécules agissant sur un grand nombre d'espèces pathogènes d'origine bactérienne. L'avantage principal de l'utilisation de ces antibiotiques est la possibilité de les utiliser sur un grand nombre d'espèces bactériennes, ce qui ne contraint pas à l'identification obligatoire de l'espèce responsable de l'infection. Néanmoins on retrouve quelques inconvénients à leur usage :

- Leur usage trop fréquent contribue à l'augmentation des mécanismes de résistances de nombreuses bactéries. ⁽¹²⁹⁾

- Du fait de leur non-spécificité, ces antibiotiques agissent sur des bactéries qui ne sont pas toujours pathogènes et sont dans certains cas indispensables au bon fonctionnement du milieu dans lequel elles vivent. Les antibiotiques à large spectre vont donc entraîner une perturbation de la flore commensale buccale et permettre dans certains cas la prolifération de bactéries pathogènes. ⁽¹³⁰⁾

L'usage d'antibiotiques à large spectre peut donc être responsable d'infections buccales telles que les candidoses. En raison de son caractère opportuniste la levure *Candida albicans* profite de la perturbation de la flore par l'antibiothérapie pour proliférer et devenir pathogène.

L'assurance maladie a mis à disposition des prescripteurs des recommandations quant au bon usage des antibiotiques en odontologie. [Annexe 4] D'après l'assurance maladie, 60% des prescriptions d'antibiotiques ne seraient pas pertinentes et 1/5^{ème} des antibiotiques prescrits par le chirurgien-dentiste sont une molécule non recommandée par l'ANSM en odontologie, or 5500 décès/ an seraient imputables à l'antibiorésistance. ⁽¹²⁹⁾

L'Assurance Maladie recommande de n'utiliser les antibiotiques qu'en cas d'infection avérée. L'association spiramycine/métronidazole n'est que très rarement justifiée, on préférera l'amoxicilline comme molécule de référence ou la clindamycine en cas d'allergie aux bêta-lactamines avec un traitement de 7 jours maximum. ⁽¹³⁰⁾

b) Antibiotiques de la famille des tétracyclines

Les tétracyclines doivent leurs noms à la présence d'un noyau à 4 cycles chez toutes les molécules de cette famille (Figure 21). Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques qui traversent la paroi bactérienne et vont inhiber la synthèse protéique en se fixant à la sous-unité 30S du ribosome. Malgré une augmentation des résistances à ces antibiotiques, cette classe reste très utilisée et notamment dans la prise en charge de l'acné vulgaire, ou de certaines maladies infectieuses. ⁽¹³¹⁾

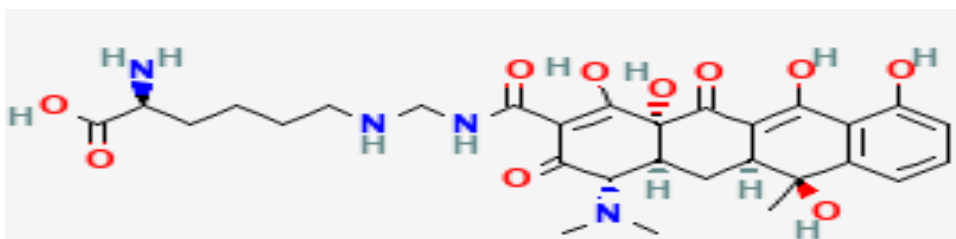


Figure 22 : Structure chimique de la lymecycline ⁽¹³¹⁾

La découverte de la coloration dentaire à la suite de la prise de tétracyclines remonte aux années 1960. Des cas de colorations jaunes des dents lactéales ont été décrits après l'ingestion de tétracyclines et ont démontré l'affinité entre les tétracyclines et tissus calcifiés qui résulterait d'une liaison entre la tétracycline et le calcium. ⁽¹³²⁾

Des cas d'hypoplasies de l'émail dentaire ont aussi été décrit à la suite de la prise d'une tétracycline. L'hypoplasie de l'émail est un défaut du développement de l'émail dentaire qui induit une décoloration à la surface de la dent et la fragilise. Le risque de caries dentaires est alors augmenté. D'autres cas de décolorations de l'émail sont apparus suite à la prise en excès de fluor, indiqué dans la prévention des caries dentaires. ⁽¹³³⁾

De même du fait de leur passage transplacentaire les cyclines ne seront pas recommandées chez la femme enceinte. D'après le CRAT la prise d'un traitement par cyclines et ce pendant une durée d'au moins 15 jours durant le 3^{ème} trimestre de la grossesse expose le fœtus à une coloration des dents de lait du futur enfant sans risque d'hypoplasie de l'émail ni prédisposition aux caries. ⁽¹³²⁾

L'ensemble de ces conclusions a conduit l'American Academy of Pediatrics à publier une déclaration officielle interdisant l'usage des tétracyclines et leurs dérivés chez les femmes enceintes ainsi que chez les enfants de moins de 8 ans en 1975. ⁽¹³³⁾

8.2.5. Formes galéniques riches en sucres

a) Risque cariogène

Le risque cariogène de certains formes galéniques n'est pas à sous-estimer. Les formes sirops, les pastilles, les formes orodispersibles, présentent toutes un risque d'apparition de caries. En effet la teneur en saccharose de ces médicaments est souvent importante. On retrouvera par exemple pour certains sirops des teneurs en sucres de près de 70% soit 7 g de sucre pour une prise de 10 mL de sirops. Pour des fréquences de prise de 3 à 4 fois par jour, la quantité de sucre ingérée est importante. Le risque cariogène est d'autant plus important lorsque les sirops, pastilles et autres formes galéniques sucrées sont prises en dehors des repas. ⁽¹³⁴⁾

b) Intérêt du fluor et des polyols dans la stratégie de prévention de la carie dentaire

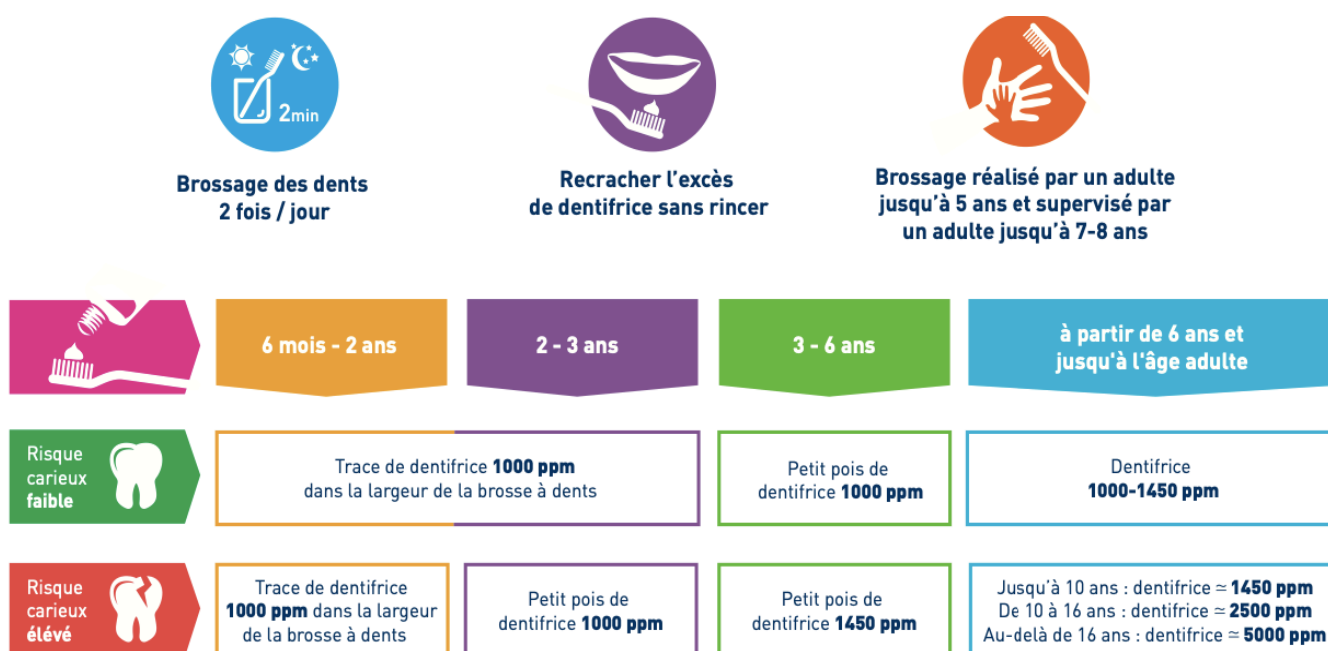
Les polyols sont des substituts du sucre appartenant aux édulcorants de charge basse calorie. Ils sont produits par hydrogénation du fructose, xylose ou glucose et donnent une sensation de fraîcheur en bouche. Parmi les polyols on retrouve le sorbitol (E 420), le mannitol (E 421), le Lycasin®, le maltitol

(E 965), l'isomalt (E 953) et le xylitol (E 957). Les polyols ont un pouvoir sucrant important sans entraîner de baisse significative du pH buccal en dessous du seuil critique de 5,5. Le xylitol présente un intérêt certain en odontologie car il permet de prévenir l'apparition des caries. Son utilisation dans la composition des chewing-gums et dans l'industrie pharmaceutique est importante et permet de remplacer les sucres cariogènes. De plus il semble avoir plusieurs avantages, en plus du côté acariogène de ce produit, le xylitol inhibe la croissance de *Streptococcus mutans* (bactérie présente dans la salive ainsi que dans la plaque dentaire et qui contribue hautement à la formation de plaque dentaire). La mastication de gommes à base de xylitol permettrait donc de réduire significativement la quantité de plaque dentaire et donc de prévenir l'apparition de caries. On retrouve cependant un inconvénient majeur à l'usage des polyols, il s'agit de l'effet laxatif lors d'une utilisation importante. ⁽¹³⁴⁾

En ce qui concerne le fluor, l'HAS a publié en 2010 les stratégies de prévention de la carie dentaire chez l'enfant et l'adolescent. Parmi ces stratégies on retrouve l'apport en fluor à travers différents vecteurs : topiques fluorés, dentifrices, bain de bouche, vernis, gel. L'HAS recommande un brossage des dents biquotidien avec un dentifrice fluoré dont la teneur varie en fonction de l'âge de la personne. ⁽¹³⁵⁾

Les fluorures vont limiter la déminéralisation de l'émail, induire sa reminéralisation, et inhiber le métabolisme des bactéries cariogènes. Ils constituent un élément de choix pour prévenir de l'apparition des caries. ⁽¹³⁶⁾

Figure 23 : Recommandations de l'ufsbd sur la teneur en fluor des dentifrices ⁽¹³⁶⁾



PARTIE III : PROPOSITIONS DE FICHES-CONSEILS

Les fiches-conseils permettent d'accompagner la délivrance du médicament. Elles sont destinées au patient et peuvent traiter de différents thèmes (diabète, hypertension artérielle, maladies auto-immunes). Dans cette dernière partie, il est présenté un ensemble de fiches-conseils pouvant être proposées au patient. Ces fiches-conseils traitent des pathologies dentaires fréquemment rencontrées à l'officine.

1. Sécheresse buccale

Sécheresse buccale



La sécheresse buccale, aussi appelée xérostomie, toucherait jusqu'à près d'un quart de la population adulte.

La salive

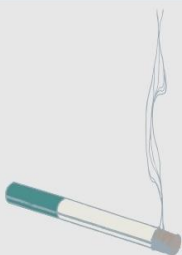
Chaque jour nous sécrétons entre 0,5 et 1,5 L de salive.

La salive permet de faciliter la digestion, lubrifier les muqueuses buccales et nous protège contre les infections.



Tabac

L'arrêt du tabac présente un impact positif sur la sécheresse buccale. Votre pharmacien et votre médecin peuvent vous accompagner dans un sevrage tabagique.



Médicaments

Certains médicaments comportent des risques de perturbation de la quantité de salive. En cas d'apparition de sécheresse buccale, parlez-en à votre pharmacien, dentiste ou médecin.



Hydratation

Il est nécessaire de s'hydrater de manière régulière tout au long de la journée.

Sucer de la glace, ou mâcher du chewing-gum (sans sucres) peut limiter temporairement les symptômes.



Les causes d'une sécheresse buccale sont nombreuses :

- La consommation de tabac, cannabis, alcool.
- La prise de médicaments diminuant la salivation
- Certaines maladies : diabète, syndrome de Goujerot-Sjögren
- Traitement de radiothérapie
- Une déshydratation



Hygiène bucco-dentaire

Le brossage des dents quotidien à l'aide d'une brosse à dent souple est primordial.

Vous pouvez associer au brossage l'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires.



Consultez régulièrement votre dentiste

La sécheresse buccale peut être responsable d'infections de la cavité buccale. Un contrôle régulier chez votre dentiste permet de limiter le risque de caries, gingivites et autres infections.



2. Mycose buccale

Mycose buccale



La mycose buccale est une infection provoquée par un champignon. Le champignon responsable de la majorité des mycoses buccales est Candida albicans.

Les symptômes d'une mycose buccale

- Dépôts blanchâtres sur le coin des lèvres, la langue, le palais
- Sensation de brûlure, goût métallique
- Sentiment d'inconfort lors de l'alimentation



Facteurs favorisant la survenue de mycose

- Traumatismes buccaux : brûlure, coupure
- Immunité diminuée : SIDA, cancer, maladie auto-immune
- Prise de médicaments
- Grossesse, diabète
- Tabac, cannabis



Tabac

Le tabac favorise l'apparition de mycoses buccales. L'arrêt du tabac est bénéfique pour votre santé buccale, votre pharmacien et votre médecin peuvent vous accompagner dans un sevrage tabagique.



Hygiène bucco-dentaire

Le brossage des dents quotidien à l'aide d'une brosse à dent souple est primordial pour prévenir une mycose.

Vous pouvez associer au brossage l'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires.



Médicaments

Certains traitements comme des anti-asthmatiques ou des antibiotiques peuvent induire des mycoses buccales. Demandez conseil auprès de votre pharmacien ou votre médecin sur l'utilisation des dispositifs d'inhalation.



Bains de bouche

L'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium permet de prévenir l'apparition de mycoses buccales.

Les bains de bouche antiseptiques sont à utiliser de manière ponctuelle. Utilisés trop régulièrement, ils peuvent perturber la flore buccale et induire des infections.



Hydratation

Traiter une sécheresse buccale permet de prévenir l'apparition de mycoses. Veillez à vous hydrater tout au long de la journée (1,5 à 2L/j).

Sucer un glaçon ou mâcher un chewing-gum sans sucres permet d'humidifier la bouche.



Consultez votre médecin/dentiste.

Une mycose buccale doit être traitée. Consultez votre médecin en cas d'apparition de symptômes d'une mycose buccale.

En l'absence de symptômes, la consultation régulière de votre dentiste (1 à 2 fois/an) est recommandée.



3. Mucites et aphtes

Mucites et aphtes



*La mucite, aussi appelée stomatite, est une inflammation de la muqueuse buccale.
L'aphte est une ulcération retrouvée dans la région buccale.*

Le saviez-vous ?

- On parle d'aphtose lorsque l'on fait au moins 4 poussées d'aphtes/an. Cela toucherait 21% de la population.
- La mucite est un effet indésirable fréquent des thérapies anticancéreuses. Elle touche, par exemple, jusqu'à 90% des patients traités par radiothérapie de la région faciale.



Hydratation

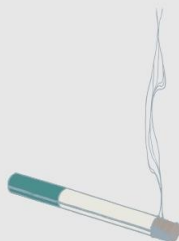
Une bonne hydratation est primordiale. Elle permet de limiter la sécheresse buccale responsable d'inflammation.

Evitez les boissons trop sucrées et gazeuses, privilégiez l'eau, le thé ou des boissons à base de cola dégazéifiées.



Tabac

L'arrêt du tabac présente un impact positif sur la prévention des aphtes et mucites. Votre pharmacien et votre médecin peuvent vous accompagner dans un sevrage tabagique.



Hygiène bucco-dentaire

Le brossage des dents de façon quotidien est important. Veillez à utiliser une brosse à dent souple et à ne pas appliquer une pression trop importante lors du brossage.

L'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires est recommandé mais n'utilisez pas de bains de bouche alcoolisés.



Les aliments à éviter

- Les aliments acides : agrumes, ananas, vinaigre, moutarde
- Les aliments trop salés ou épicés : gâteaux apéritifs, piments
- Les fromages acides à pâtes dures : parmesan, gruyère, cantal
- Les oléagineux : noix de cajou, cacahuètes



Prise alimentaire

La prise alimentaire est souvent douloureuse lors d'apparition de mucites ou d'aphtes.

Privilégiez des repas froids ou légèrement chauds, les boissons et repas chauds et brûlants sont à éviter.

Préférez des aliments moelleux ou mixés pour éviter des coupures.



Bains de bouche

L'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium permet de prévenir des mucites et/ou aphtes.

Ils sont à utiliser 3 à 4 fois/j après chaque repas en gardant la solution 3 minutes dans la bouche.



ATTENTION

Une fois ouvert le flacon se conserve au réfrigérateur au maximum 48h.

Consultez votre dentiste/médecin.

Les douleurs associés à une mucite ou à un aphte peuvent être diminués par certains traitements. En cas d'apparition d'une inflammation douloureuse de la bouche, consultez votre médecin qui vous prescrira les traitements nécessaires.



En l'absence de symptômes, consultez votre dentiste au moins 1 à 2 fois/an.

4. Caries et gingivite

Caries et gingivite



La carie est une déminéralisation de la dent liée à la production d'acides par certaines bactéries lors de la prise alimentaire. La gingivite est une inflammation de la gencive liée à la présence de plaque dentaire non éliminée par le brossage des dents.

La carie dentaire

- Les symptômes sont :
 - Sensibilité au chaud/froid.
 - Douleurs à la mastication.
- La carie peut atteindre la pulpe dentaire et s'infecter : on parle d'abcès dentaire. Vous pouvez alors ressentir de la fièvre, une douleur intense, un gonflement de la joue.



Tabac

Le tabac est néfaste pour votre santé buccale. Faites vous accompagner par votre pharmacien ou votre médecin dans l'arrêt du tabac.



Dentifrice au fluor

Quel que soit l'âge, il est recommandé d'utiliser un dentifrice avec une teneur en fluor suffisante. Il s'agit d'un agent renforçant l'émail dentaire et prévenant les caries.

La teneur en fluor d'un dentifrice recommandée pour un adulte est de 1450 ppm.



Médicaments

Certains médicaments peuvent induire l'apparition de caries (sirops, pastilles) ou une inflammation et des saignements de la gencive (antiépileptiques, anticoagulants). Demandez conseil auprès de votre pharmacien ou votre médecin.



Bains de bouche

L'utilisation de bains de bouche au bicarbonate de sodium permet de prévenir de l'apparition de maladies bucco-dentaires.

Les bains de bouche antiseptiques sont à utiliser de manière ponctuelle. Utilisés trop régulièrement, ils peuvent perturber la flore buccale et induire des infections.



La gingivite

- Les symptômes sont :
 - Une douleur et un gonflement de la gencive
 - Des saignements lors du brossage des dents
 - Une mauvaise haleine
- Une gingivite non traitée peut induire à terme un déchaussement dentaire irréversible.



Hygiène bucco-dentaire

Le brossage des dents quotidien à l'aide d'une brosse à dent souple est primordial pour prévenir ces maladies.

Vous pouvez associer au brossage l'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires.

En cas d'inflammation de la gencive, n'appliquez pas une pression trop importante lors du brossage.



Les aliments à éviter

- Les aliments trop sucrés : bonbons, caramel, sirops, pâtisseries, gâteaux, l'alcool, les jus de fruits, les boissons gazeuses et bien d'autres !
- Les aliments trop acides : les tomates, la vinaigrette, les agrumes



Consommés de manière trop régulière, ces aliments contribuent à l'érosion de l'émail dentaire.

Consultez votre dentiste

Consultez votre dentiste de manière régulière (1 à 2 fois/an). Il effectuera les soins nécessaires et vous donnera les conseils adaptés pour prévenir les maladies bucco-dentaires.



5. Saignement buccal

Saignement buccal



Le saignement buccal est l'un des premiers symptômes d'une inflammation de la gencive appelée gingivite.

Santé des gencives

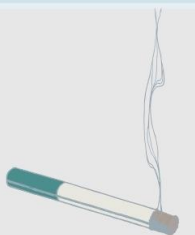
D'après l'ufsbd, un adulte sur 2 présente une inflammation modérée de la gencive.

Des gencives rouges, gonflées et qui saignent doivent vous alerter.



Tabac

Le tabac favorise le saignement buccal et augmente le temps de cicatrisation. Votre pharmacien ou votre médecin peuvent vous accompagner dans un sevrage tabagique.



Médicaments

Certains médicaments comportent des risques d'allongement du temps de saignement. En cas d'apparition de ce symptôme, parlez-en à votre pharmacien, dentiste ou médecin.



En cas de saignement buccal

Nettoyez le sang avec une compresse stérile et appliquez une légère pression pour stopper le saignement.

Appliquer de la glace localement permet aussi de réduire le temps de saignement et éviter un gonflement de la gencive.



Le saignement buccal peut être associé à :

- Une mauvaise hygiène buccale
- Une consommation de tabac
- Une grossesse
- Une pathologie comme l'hémophilie, la maladie de Willebrand, une leucémie
- Un traitement médicamenteux augmentant le temps de saignement



Hygiène bucco-dentaire

Le brossage des dents de façon quotidienne est important. Veillez à utiliser une brosse à dent souple et à ne pas appliquer une pression trop importante lors du brossage.



L'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires est à discuter avec son dentiste afin d'évaluer le risque de saignement associé à cette pratique.

Consultez votre dentiste

Un saignement gingival n'est jamais anodin, il constitue le premier symptôme d'une gingivite (inflammation de la gencive).

Il est important de consulter son dentiste régulièrement, afin d'écartier tout risque d'infection buccale favorisant le saignement de la gencive.



6. Troubles du goût

Troubles du goût



Les troubles du goût correspondent à une perturbation de la perception gustative.

Les différents troubles du goût

- Perte du goût totale (agueusie) ou partielle (hypoagueusie)
- Exacerbation du goût (hypergueusie)
- Dysgueusies : distorsion du sens du goût (goût métallique par exemple)



Les causes d'une perturbation du goût

- Mauvaise hygiène bucco-dentaire
- Pathologies : sinusites, diabète, dépression
- Thérapies anticancéreuses : chimiothérapies, radiothérapies
- Prise de médicaments : antibiotiques, antidépresseurs, antidouleurs
- Consommation chronique d'alcool ou de tabac
- Carence vitaminique ou en oligoéléments
- Situation physiologique : vieillesse, grossesse, ménopause



Tabac

Le tabac peut modifier la sensation gustative. Le sevrage tabagique présente des effets bénéfiques sur votre santé buccale. Faites vous accompagner dans votre sevrage tabagique.



Hygiène bucco-dentaire

Les pathologies dentaires (caries, gingivite, mycose) influent sur la perception du goût. Le brossage des dents quotidien à l'aide d'une brosse à dent souple permet de prévenir ces maladies.



Vous pouvez associer au brossage l'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires.

Médicaments

De nombreux médicaments perturbent la perception du goût. Le plus souvent, les symptômes sont transitoires et disparaissent à l'arrêt du traitement. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.



Hydratation

Une bonne salivation est nécessaire à la perception du goût.

Traiter une sécheresse buccale en maintenant une bonne hydratation (1,5 à 2L/j) de la bouche est important.



Consultez votre dentiste/médecin.

En cas d'apparition d'une modification du goût, consultez votre médecin. Il pourra rechercher et traiter la cause de cette perturbation gustative.

Un contrôle régulier chez le dentiste (1 à 2 fois/an) permet d'éviter l'apparition de maladies buccales responsables d'une modification du goût.



7. Halitose

L'halitose



L'halitose, communément appelée "mauvaise haleine" est une odeur désagréable émanant de la cavité buccale.

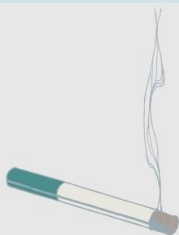
Les composés volatils soufrés (CVS)

Il s'agit de composés retrouvés dans l'air buccal expiré. Ils sont produits par des bactéries et sont responsables de la mauvaise haleine.



Tabac et alcool

L'arrêt du tabac et de l'alcool présentent un impact positif sur la santé buccale. Votre pharmacien et votre médecin peuvent vous accompagner dans un sevrage tabagique.



Médicaments

Certains médicaments comportent des risques pour votre santé bucco-dentaire. Parlez-en à votre pharmacien, dentiste ou médecin.



Les aliments à éviter

Le café, l'ail, les oignons, les fromages forts, les fruits de mer, le piment sont des aliments à fortes émanations responsables d'une mauvaise haleine.



Les causes de l'halitose sont nombreuses :

- Mauvaise hygiène bucco-dentaire
- Tabac
- Alcool
- Pathologies digestives et ORL : sinusites, ulcère gastrique
- Prise de médicaments



Hygiène bucco-dentaire

Le brossage des dents quotidien à l'aide d'une brosse à dent souple est primordial.

Vous pouvez associer au brossage l'utilisation de fil dentaire et/ou brossettes interdentaires.



Consultez régulièrement votre dentiste

L'examen buccal chez votre dentiste est primordial pour détecter et traiter des infections pouvant être responsables d'une mauvaise haleine.



CONCLUSION

Ce travail se veut être une liste non exhaustive des pathologies bucco-dentaires les plus fréquemment rencontrées à l'officine qui peuvent résulter d'une prise médicamenteuse. Les médicaments incriminés sont nombreux, néanmoins certaines classes thérapeutiques reviennent sur plusieurs pathologies. C'est le cas des médicaments présentant une composante anticholinergique qui peuvent entraîner une xérostomie responsable d'infections buccales, dysgueusies, et halitose.

En 2018 une étude réalisée par la DREES montrait un délai d'attente d'environ un mois pour accéder à un rendez-vous chez le dentiste ⁽¹²⁴⁾. Le patient se tourne donc vers des professionnels plus facilement « accessibles ». Le pharmacien et le médecin généraliste sont de plus en plus sollicités pour la prise en charge de douleurs de la cavité buccale.

Dans un premier temps, le rôle du pharmacien est d'orienter le patient vers le professionnel de santé adapté et notamment dans le cadre de pathologies aiguës souvent très douloureuses. Le pharmacien jouera dans un second temps un rôle de prévention auprès des patients pour prévenir les effets indésirables des médicaments. Les fiches-conseils proposées dans ce travail représentent un outil parmi d'autres et peuvent être remises au patient lors de la délivrance de médicaments. Cependant la distribution et l'utilisation de ces fiches conseils nécessiteraient au préalable un travail d'évaluation par un panel de pharmacien et chirurgiens-dentistes.

Bibliographie

1. Armantier, G. Petit livre blanc sur la iatrogénie médicamenteuse. ADEIC. [en ligne] <http://www.adeic.fr/wp-content/uploads/2016/06/Livre-Blanc-sur-iatrog%C3%A9nie-m%C3%A9dicamenteuse-16-02-2016-1.pdf>, consulté le 15 août 2020.
2. Lignon, G. de la Dure-Molla, M. et al. L'émail un autoassemblage unique dans le monde du minéral. *Med Sci*. **2015**, volume 31, 515-521 p.
3. Nonnotte, Anne Claire. Région submandibulaire : Anatomie. *Elsevier Connect*. [en ligne] <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/anatomie/region-submandibulaire-anatomie>, consulté le 20 août 2022.
4. Simon, S. Cooper, P. et al. Biologie pulpaire : comprendre pour appliquer au quotidien. *Rev Odont Stomat*. **2008**, volume 37, 209-235 p.
5. Chabil, K ; Cément : Cours de parodontologie 2^{ème} année de médecine dentaire. **2020**. Université Ferhat Abbas.
6. Vidal, Lambert. Pathologie dentaire et hygiène buccale à l'officine. **2019**. Thèse d'exercice : Pharmacie, n°
7. Lakraj, A.A., Narges, M. Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins*. Volume 5, 821-840 p.
8. Georges, Dany. Pathologies générales et salive. **2012**. Thèse d'exercice : Dentaire., Université de Lorraine, 256 p.
9. Nonnotte, Anne Claire. Région submandibulaire : Anatomie. *Elsevier Connect*. [en ligne] <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/anatomie/region-submandibulaire-anatomie>, consulté le 20 août 2022. 82
10. Vidal, Lambert. Pathologie dentaire et hygiène buccale à l'officine. **2019**. Thèse d'exercice : Pharmacie, 129 p.
11. Revue générale du système nerveux végétatif. Le manuel MSD. [en ligne] <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/systeme-nerveux-vegetatif/revue-generale-du-systeme-nerveux-vegetatif>, consulté le 3 mars 2022
12. Georges, Dany. Pathologies générales et salive. 2012. Thèse d'exercice : Dentaire., Université de Lorraine, 256 p
13. Wolff, A. Joshi, K. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine. *Drugs R D*. 2017. 1-28 p
14. Dulguerov, P. ; Giger, R. Xérostomie radio-induite : prévention, traitement, perspectives. *Revue médicale suisse*. 2007. Volume 3, n°127, 2225-2229 p
15. Agbo-Godeau, S.; Guedj, A. Xerostomia. *Presse Med*. 2017. Volume 46, 296-302 p.
16. Arnal Etienne, A. Magremanne, M. Usage des sialomodulateurs. *EMC – Chirurgie orale et maxillo-faciale*. 2020. Volume 33, 1-11 p.
17. Devoize, L. Dallel, R. Salivation. *EMC – Médecine buccale*. 2010, 1-18 p.
18. Saleh, J. Zancanaro Figueiredo, M.A. Salivary hypofunction: An update on etiology, diagnosis and therapeutics. *Archives of Oral Biology*. 2015. 242-255 p
19. Wolff, A. Joshi, K. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine. *Drugs R D*. 2017. 1-28 p.
20. Gégú, M. Lepelletier, A. Anticholinergiques oraux et inhales chez le sujet âgé : leurs effets indésirables débordent le strict périmètre de la pneumologie. *Info Respiration*. 2014. n°24, 31-34 p.
21. Salahudeen, M. Duffull, S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015. 15-31 p.
22. Carnahan, RM.; Lund, BC. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006, Volume 46, 1481-1486 p.

23. Hattori, T. Wang, P. Calcium antagonists cause dry mouth by inhibiting resting saliva secretion. *Life Sciences*. Volume 81, 683-690 p.
24. Takakura, A. Moreira, T. Activation of α_2 -adrenoceptors in the lateral hypothalamus reduces pilocarpine-induced salivation in rats. *Neuroscience Letters*. 2009. Volume 450, 225-228 p.
25. Navazeh, M. Mulligan, R. Effect of HAART on salivary gland function in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *Oral Diseases*. 2008. Volume 15, 52-60 p
26. La prise en charge de la secheresse buccale. VIDAL. [En ligne] <https://www.vidal.fr/maladies/bouche-dents/bouche-seche/traitements.html>, consulté le 12 août 2021
27. See, L. Mohammadi, M. Efficacy of saliva substitutes and stimulants in the treatment of dry mouth. *Spec Care Dentist*. 2019. Volume 39, 287-297 p
28. Taweechaisupapong, S. Pesee, M. Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Aust Dent J*. 2006. Volume 51, 333-337 p.
29. Khosravani, N. Birkhed, D. The cholinesterase inhibitor physostigmine for the local treatment of dry mouth: a randomized study. *European Journal of Oral Sciences*. 2009. Volume 117, 209-217 p.
30. Base de données publique des médicaments. Salagen 5 mg, comprimé enrobé – Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67995282&typedoc=R#RcpPosoAdmin>, consulté le 12 août 2021.
31. Tanigawa, T. Yamashita, J. Efficacy and safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*. 2015, Volume 35, 164-169 p.
32. Drugbank Online. Anéthole trithione. [En ligne] <https://go.drugbank.com/drugs/DB13853>, consulté le 13 août 2021.
33. Base de données publique des médicaments. Sulfarlem S, comprimé enrobé Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne] <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69980699&typedoc=R>, consulté le 12 août 2021
34. Cuvelier, E. Gressier, B. Prise en charge de l'hypersialorrhée iatrogène : revue de la littérature et recommandations pratiques. *L'Encéphale*. 2022. Volume 48, 700-711 p.
35. Bronshtein, M. Gover, A. Characteristics and Outcomes of Ptyalism Gravidarum. *Israel Medical Association Journal*. 2018. Volume 20, 573-575 p
36. François, Kenie. L'hypersialorrhée gravidique : le point de vue des femmes. Mémoire pour le diplôme de sage-femme. 2019. Université Paris Descartes. 57 p.
37. Mohandoss, AA. Thavarajah, R. Salivary Flow Alteration in Patients Undergoing Treatment for Schizophrenia: Disease-Drug-Target Gene/Protein Association Study for Side-effects. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019. 286-293 p.
38. Folcher, Audrey. L'hypersialorrhée induite par la clozapine : analyse des pratiques dans un centre spécialisé en santé mentale. 2021. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Limoges, 136 p.
39. Kahl, K.G. Hagenah, J. Zapf, S. et al. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology*. 2004. 229–230 p.
40. Lakraj, A.A., Narges, M. Sialorrhea: Anatomy, Pathophysiology and Treatment with Emphasis on the Role of Botulinum Toxins. *Toxins*. Volume 5, 821-840 p.
41. Remmerbach, T. Gingivalhyperplasie als Nebenwirkung des Kalziumkanalblockers Amlodipin. *Oralchirurgie*. 2011. Volume 3, 14-17 p
42. Ubertalli, J. Hyperplasie gingivale. Le manuel MSD. [En ligne] <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dentaires/parodontopathies/hyperplasie-gingivale>, consulté le 29 juin 2023.

43. Andrieux, C. Bidault, P. Hypertrophie gingivale médicamenteuse. *Rev. Odont. Stomat.* 2010. Volume 39, 302-311 p.
44. Gigon, Alexandre. Épilepsie et médecine bucco-dentaire. 2023. Thèse d'exercice : Dentaire. Université de Nancy. 89 p.
45. Dongari-Bagtzoglou, A. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol.* 2004. Volume 75, 1424-1431 p.
46. Petrina Cornacchio, A. Burneo, J. The effects of antiepileptic drugs on oral health. *J Can Dent Assoc.* Volume 77, 140 p.
47. Mucites bucco-pharyngées et traitements anti-cancéreux. Novartis oncologie. [En ligne] <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>, consulté le 30 juin 2023.
48. Mucite orale. Brochure d'information pour les patients élaborée par Dermatology for cancer patients eadv task force. [En ligne] <https://www.sfdermato.org/upload/fiche/mucite-orale.pdf>, consulté le 2 juillet 2023.
49. Qutob, Akram Fareed. Assessment of Oral Mucositis, Oral health Outcomes, and Implementation of a Standardized Oral Health Care Protocol for a Pediatric Inpatient Population Receiving Cancer Treatment. 2013. Thèse d'exercice: Dentaire. Université d'Adelaïde. 183 p.
50. Guerrini-Rousseau, L. Marec-Berard, P. Traitement des douleurs de mucite : actualités et perspectives. *Bulletin du Cancer.* 2019. Volume 106, 776-783 p.
51. Niscola, P. Scaramucci, L. et al. Mucositis in the treatment of haemotological malignancies. *Annals of Oncology.* 2009. Volume 19, 142-144 p.
52. Sibaud, V. & Boralevi, F. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 2014. Volume 141, 354-363 p.
53. Mucites et candidoses. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. [En ligne] https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Mucites_version_finale_AFSOS-2.pdf, consulté le 2 juillet 2023.
54. Batista, A. Gabriel, L. Soins de bouche sur prescription médicale. Conduite à tenir : Centre Hospitalier de Troyes. 2016. 6 p.
55. Polymenidi, I., et al. Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des bisphosphonates. *Rev Med Suisse*, 2014. Vol. 0, n°. 446, 1930–1934 p.
56. Madrid, C. Jacques, B. Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? *Revue Médicale Suisse.* 2007.
57. Ruggiero, S. Dodson, T. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014. Volume 72, 1938-1956 p.
58. Akashi, M. Kusumoto, J. Takeda, D. et al. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg.* 2008. Volume 22, 369–378 p.
59. Faure, S. Etienne-Selloum, N. Du mécanisme d'action du médicament à la thérapeutique. Elsevier Masson. 2015.
60. Billington, E. Reid, I. Benefits of Bisphosphonate Therapy: Beyond the Skeleton. *Curr Osteoporos. Rep.* 2020. Volume 18, 587-596 p.
61. Kanakis, I. Kousidou, O. In vitro and in vivo antiresorptive effects of bisphosphonates in metastatic bone disease. *In vivo.* 2005. Volume 19, 311-318 p.
62. Gunepin, M. Derache, F. Les ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrées par voie orale intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale.* 2013. Volume 19, 21-31 p.
63. Per Aspenberg. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do?, *Expert Opinion on Drug Safety.* 2006. Volume 5, 743-745 p
64. Zervas, K. Verrou, E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006. Volume 134, 620-623 p.

65. Gamme de médicament Prolia. Vidal. [En ligne] <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/prolia-45509.html>, consulté le 13 juin 2023.
66. Marie, P. Halbout, P. Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. Med Sci. 2008. Volume 24, 105-110.
67. Résumé des Caractéristiques du Produit. Xgeva 120 mg. [En ligne] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_fr.pdf, consulté le 19 juin 2023
68. Hallmer, F. Bjarnadottir, O. Götrick, B. et al. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020. 252-257 p.
69. Lamy, O. Gonzalez-Rodriguez, E. Dénosumab en routine clinique : précautions à prendre avant, pendant et après. Revue Médicale Suisse. 2017. Volume 13, 863-866 p.
70. Résumé des caractéristiques du produit. Sutent gélules. [En ligne] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_fr.pdf, consulté le 20 juin 2023.
71. Magremanne, M. Picheca, S. Diagnostic étiologique des ostéonécroses maxillomandibulaires, ostéites à bisphosphonates et ostéoradionécroses exceptées. Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale. 2014. Volume 115, 1-7 p.
72. Substance active bévacizumab. Vidal. [En ligne] <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bevacizumab-22676.html>, consulté le 20 juin 2023.
73. Geniaux, H. Dumond, S. Une ostéonécrose iatrogène. Actualités Pharmaceutiques. 2019. Volume 58, 56-57 p.
74. Ruhin, B. Risque d'ostéonécrose de la mâchoire sous Zaltrap® (aflibercept). Effet d'annonce pour certains mais rien de nouveau pour nous ! Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale. 2016. Volume 117, 363-365 p.
75. Toriumi, S. Kobayashi, A. Uesawa, Y. Comprehensive Study of the Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. Pharmaceuticals. 2020, Volume 13, 467 p.
76. Akashi, M. Kusumoto, J. Takeda, D. et al. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Maxillofac Surg. 2008. Volume 22, 369–378 p.
77. Salmon, B. Moreau, N. Inhibiteurs de la résorption osseuse et risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM). Revue du Rhumatisme Monographies. 2021. Volume 88. 298-308 p.
78. Guennasia, Danny. Cicatrisation des ostéonécroses de mâchoires médicamenteuses maxillaires postérieures : étude préliminaire. Thèse d'exercice : Dentaire. 2020. 55 p.
79. Réseau Ostéoporose-Occitanie occidentale. Recommandations de bonne pratique concernant les soins dentaires chez les malades ostéoporotiques traités ou devant être traités par Bisphosphonates ou Dénosumab pour l'Ostéoporose. [En ligne] https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/reseau_ooo_recommandations_soins_dentaires.pdf, consulté le 12 avril 2023.
80. Rajes, E. Alamelu Mangai, T. Gingival Bleeding – Systemic Causes. European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2020. Volume 7, 1472-1476 p.
81. Anticoagulants et leurs sites d'action. Le manuel Merck. [En ligne] <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/multimedia/figure/anticoagulants-et-leurs-sites-daction>, consulté le 2 mars 2023.
82. Anticoagulants par voie injectable. [En ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-par-voie-injectable>, consulté le 2 mars 2023.
83. Les anticoagulants oraux. HAS. [En ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux, consulté le 10 mai 2023.

84. Antidépresseurs et risque de saignement. RFCRPV. [En ligne] <https://www.rfcrpv.fr/antidepresseurs-et-risque-de-saignement/>, consulté le 30 juin 2023.
85. Bixby, A. VandenBerg, A. Clinical Management of Bleeding Risk with Antidepressants. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019. Volume 53, 186-194 p.
86. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1: S241-51.
87. Ardekian, L. Gasper, et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc*. 2000. Volume 31, 331-335 p.
88. Société française de chirurgie orale. Gestion péri-opératoire des patients des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. [En ligne] https://societechirorale.com/wp-content/uploads/2023/06/recommandations_fession_peri_operatoire_2015_argumentaire.pdf, consulté le 12 septembre 2020
89. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale et société de cardiologie. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. *Médecine buccale chirurgie buccale*. 2006. Volume 12, 188-212 p.
90. L'hémophilie et les soins bucco-dentaires. Takeda. [En ligne] https://cms.mytakecare.be/uploads/Hemo_dental_care_FR_60de040b05.pdf, consulté le 7 juillet 2023.
91. Olesinski, Michel. « Une bonne santé bucco-dentaire pour lutter contre les addictions », *Psychotropes*, **2009**. vol. 15, 69-76 p.
92. Brondel, L. Jacquin, A. Le goût : physiologie, rôles et dysfonctionnements. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2013. Volume 27, 123-133 p.
93. B Sadananda, N. Nagaraj, S. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med*. 2010. Volume 21, 240-243 p.
94. Martel, J. Gagnon, J. Altération du goût d'origine médicamenteuse. *Pharmactuel*. 2002. 122-127 p.
95. Sabourin, Pierre-Antoine. Diagnostic, étiologies et prise en charge des dysgueusies. 2012. Thèse d'exercice : Dentaire., Université de Nantes, 117 p.
96. Schiffman, S. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018. Volume 4, 84-91 p.
97. Girard, J. Galinier, A. Interactions médicamenteuses avec le métabolisme des micronutriments. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2022. Volume 57, 305-314 p.
98. Assurance Maladie. Mauvaise haleine : mécanisme de survenue et causes. [En ligne] <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mauvaise-haleine/mecanisme-survenue-causes>, consulté le 07 janvier 2021.
99. Ailikci, B. Halitosis: From diagnosis to management. *J Nat Sci Biol Med*. 2013. Volume 4, 14-23 p.
100. Couic-Marinier, F. ; Bisson, C. Prise en charge de l'halitose. *Actualités pharmaceutiques*. 2016. Volume 55, n°558, 47-50 p.
101. Garsot, Ophélie. L'halitose : une approche pluridisciplinaire. 2018. Thèse d'exercice : Dentaire. Université Henri Poincaré, Nancy I. 358 p.
102. Millepied, H. Pathologie allergique de la muqueuse buccale. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2004. Volume 44. 76-78 p.
103. Torsten, M. Gomez-Moreno, G. Drug-related oral malodour (halitosis) : a literature review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Volume 21. 4930-4934 p.
104. Xiang, Cécile. Halitose : origines et traitements. Thèse d'exercice : Dentaire. 2020. Université de Paris. 87 p.
105. Santé bucco-dentaire. Ministère de la santé et de la prévention. [En ligne] <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/sante-bucco-dentaire>, consulté le 10 octobre 2022.
106. Muller-Bolla, M. Doméjean, S. Sucres et santé bucco-dentaire. *Cahier de nutrition et de diététique*. 2018. Volume 53, 341-346 p.

107. Ufsbd. Comment brosser les dents de vos enfants ? [En ligne] <https://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2021/11/Fiche-conseils-au-patient-COMMENT-BROSSER-LES-DENTS-DE-VOS-ENFANTS.pdf>, consulté le 3 juillet 2023.
108. Ufsbd. Fiche dentifrice fluoré. [En ligne] <https://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2021/11/fiche-dentifrice fluore 021121.pdf>, consulté le 3 juillet 2023.
109. Hennessy, B. Le manuel MSD: Pulpite. [En ligne], <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-bucco-dentaires/maladies-des-dents/pulpite>, consulté le 09 septembre 2020
110. Absès dentaire. Le manuel MSD. [En ligne] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/les-faits-en-bref-troubles-bucco-dentaires/maladies-des-dents/absès-dentaire>, consulté le 9 mars 2022.
111. Comment évolue une carie. Pierre Fabre Oral Care. [En ligne] <https://www.pierrefabre-oralcare.com/fr-fr/conseils-routines/sante-des-dents/les-caries-dentaires/evolution-d-une-carie>, consulté le 23 mai 2021.
112. Huck, O. Prévention des gingivites et des parodontites. Actualités Pharmaceutiques. 2016. Volume 55, 49-52 p.
113. Les carences de vitamines sont à l'origine de la maladie de la bouche. Centre de l'Obésité et de la Nutrition. [en ligne] <https://www.centreobesite.fr/details-les+carences+des+vitamines+sont+a+l+origine+de+la+maladies+de+la+bouche+l+importance+du+suivi+dietetique+dans+votre+centre+et+avec+tous+les+professionnelles+de+sante-183.html>, consulté le 7 mars 2022.
114. Patil, S. Rao, RS. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies. Front Microbiol. 2015. Volume 17, 1391 p.
115. Mucites – Candidoses Oropharyngées. Le Cancer.fr. [En ligne] <https://lecaner.fr/dossiers/le-traitement-du-cancer/comment-traite-ton-un-cancer/mucites-candidoses-oropharyngees/>, consulté le 4 avril 2023
116. Agbo-Godeau, S. Guedj, A. Mycoses buccales. EMC – Chirurgie Orale et Maxillo-Faciale. 30-41 p.
117. Samson, N. Prise en charge de patients atteints de candidose buccale. J Can Dent Assoc. 2013. Volume 79, 122 p.
118. Traitement des candidoses buccales et œsophagiennes. OMéDiT. [En ligne] http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8300.pdf, consulté le 10 juin 2023.
119. Vaillant, L. Samimi, M. Aphtes et ulcérations buccales. La presse médicale. 2016. Volume 45, 215-226 p.
120. Chimiothérapie : les aphtes et la sécheresse de la bouche. Institut National du Cancer. [En ligne] <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles/Maux-de-bouche>, consulté le 30 juin 2023.
121. Liebaut, Lilian. Xérostomie et implications odonto-stomatologiques. 2011. Thèse d'exercice : Dentaire. Université Henri Poincaré – Nancy 1, 193 p.
122. Almstahl, A. Wilkström, M. Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins. 2001. Oral Microbiology and Immunology. Volume 16, 345-352 p.
123. Mucite orale. Brochure d'information pour les patients élaborée par Dermatology for cancer patients eadv task force. [En ligne] <https://www.sfdermato.org/upload/fiche/mucite-orale.pdf>, consulté le 2 juillet 2023.
124. Sibaud, V. & Boralevi, F. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2014. Volume 141, 354-363 p.
125. Corticoïdes : Les points essentiels. Pharmacomédicale. [En ligne] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>, consulté le 25 juin 2023.
126. Bussiere, Bettina. Impact des corticoïdes inhalés à forte dose sur la cavité buccale. Thèse d'exercice : Dentaire. 2021. Université de Paris. 58 p.

127. Van boven, J. de Jong-van den Berg, L. Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidosis: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Sag.* 2013. Volume 36, 231-236 p.
128. Bastian, Lindsay. La corticothérapie : Précautions d'emploi et conseils à l'officine : Étude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. 2015. Thèse d'exercice : Pharmacie. Faculté de Pharmacie de Nancy. 131 p.
129. Al Asmar, Ghada. Cohérence et intérêt de l'antibiothérapie prescrite par les praticiens dentistes du Liban dans le cas d'un abcès dentaire. Thèse de Doctorat : Dentaire. Université Lille 2. 152 p.
130. Prévention de la résistance aux antibiotiques. Santé publique France. [En ligne] https://www.preventioninfection.fr/wp-content/uploads/2022/11/2022_Synthese_Une_Seule_Sante_Web_BAT_vdef.pdf, consulté le 18 juin 2023.
131. Lymecycline. PubChem. National Library of Medicine. [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lymecycline>, consulté le 15 juin 2023.
132. Cyclines – Grossesse et allaitement. CRAT. [En ligne] https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=1021, consulté le 11 juin 2023.
133. Dubar, M. Seckinger, C. Colorations coronaire et radiculaire des troisièmes molaires dues aux tétracyclines : cas clinique et revue de littérature. *Med Buccale Chir Buccale.* 2004. Volume 20, 279-283 p.
134. Grillaud, M. Bandon, D. Les polyols en odontologie pédiatrique : intérêt du xylitol. *Archives de Pédiatrie.* 2005. Volume 12, 1180-1186 p.
135. HAS. Stratégies de prévention de la carie dentaire. Recommandations en santé publique. 2010. 26 p.
136. Ufsbd. Fiche dentifrice fluoré. [En ligne] https://www.ufsbd.fr/wp-content/uploads/2021/11/fiche-dentifrice_fluore_021121.pdf, consulté le 3 juillet 2023.

INTRODUCTION 14

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA CAVITÉ BUCCO-DENTAIRE..... 15

1.	L'organe dentaire	15
1.1.	L'odonte	15
1.2.	Le parodonte	16
2.	La salive	17
2.1.	Éléments physiologiques et histologiques des glandes salivaires	17
2.2.	Débit salivaire.....	18
2.3.	pH salivaire.....	18
2.4.	Rôle et composition de la salive.....	18

PARTIE II : IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE SUR LA CAVITÉ BUCCO-DENTAIRE 20

1.	Médicaments et troubles de la salivation	20
1.1.	Le système nerveux autonome	20
1.2.	Hyposialie iatrogène	22
1.3.	Sialorrhées iatrogènes	28
2.	Médicaments induisant une hyperplasie gingivale	32
2.1.	Définition de l'hyperplasie gingivale médicamenteuse.....	32
2.2.	Classes thérapeutiques responsables d'hyperplasie gingivale	33
2.3.	Prévention et prise en charge de l'hyperplasie gingivale	34
3.	Mucites et chimiothérapies	34
3.1.	Définition de la mucite.....	34
3.2.	Étiopathologie des mucites	35
3.3.	Médicaments mucitogènes.....	36
3.4.	Classification des mucites.....	37
3.5.	Prévention et prise en charge	37
4.	Ostéonécrose de la mâchoire d'origine médicamenteuse	39
4.1.	L'ostéonécrose mandibulaire/maxillaire.....	39
4.2.	Classification des ostéonécroses maxillo/mandibulaires	40
4.3.	Ostéonécrose induite par les bisphosphonates	41
4.4.	Autres molécules responsables d'ostéonécrose	45
4.5.	Prise en charge et prévention	48
5.	Médicaments et saignement buccal	50

5.1.	Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants	50
5.2.	Autres molécules responsables de saignements	55
5.3.	Recommandations en médecine dentaire.....	55
5.4.	Prévention du risque de saignement.....	57
6.	Les troubles du goût	59
6.1.	Physiologie du goût	59
6.2.	Médicaments et dysgueusie	60
6.3.	Prévention et traitement des dysgueusies médicamenteuses	62
7.	L'halitose	63
7.1.	Étiologies de l'halitose	63
7.2.	Physiopathologie	63
7.3.	Médicaments et halitose	63
7.4.	Prévention et traitement de l'halitose.....	64
8.	Autres pathologies courantes d'origine médicamenteuse	66
8.1.	Les pathologies buccales courantes à l'officine.....	66
8.2.	Étiologies médicamenteuses dans ces pathologies	73
PARTIE III : PROPOSITIONS DE FICHES-CONSEILS		81
1.	Sécheresse buccale.....	82
2.	Mycose buccale.....	83
3.	Mucites et aphtes.....	84
4.	Caries et gingivite.....	85
5.	Saignement buccal.....	86
6.	Troubles du goût.....	87
7.	Halitose	88
CONCLUSION		89
BIBLIOGRAPHIE.....		90
TABLE DES ILLUSTRATIONS		99
TABLE DES TABLEAUX		100
ANNEXES.....		101

Table des illustrations

Figure 1 - Anatomie d'une dent ⁽⁸⁴⁾	15
Figure 2 : Les différentes dentines ⁽³⁾	15
Figure 3 : Structure histologique d'un adénomère de glandes salivaires. ⁽⁷⁾	17
Figure 4 : Structures principales de la région submandibulaire ⁽⁹⁾	18
Figure 5 : Système nerveux autonome ⁽¹¹⁾	20
Figure 6 : Schéma de régulation de la salivation dans les glandes salivaires. ⁽¹⁷⁾	29
Figure 7 : Hyperplasie gingivale. ⁽⁴²⁾	33
Figure 8 : Mucite chimio-induite ⁽⁴⁷⁾	35
Figure 9 : Ostéonécrose mandibulaire spontanée sous un pont céramo-métallique ⁽⁵⁶⁾	39
Figure 10 : Structure chimique du pyrophosphate	41
Figure 11 : Mécanisme d'action des bisphosphonates sur l'activité des ostéoclastes. ⁽⁶¹⁾	42
Figure 12 : Contrôle du remodelage osseux par le système OPG/RANKL ⁽⁶⁶⁾	45
Figure 13 : Les sites d'actions des anticoagulants ⁽⁸¹⁾	52
Figure 14 : Diagramme de dispensation des anticoagulants en chirurgie orale ⁽⁸⁸⁾	58
Figure 15 : Récepteurs linguaux ⁽⁹²⁾	60
Figure 16 : Technique BROS. ⁽¹⁰⁷⁾	67
Figure 17 : Évolution d'une carie dentaire ⁽¹¹¹⁾	68
Figure 18 : Évolution d'une gingivite. ⁽¹¹³⁾	69
Figure 19 : Candidose oropharyngée ⁽¹¹⁵⁾	69
Figure 20 : Herpès buccal (gauche) et aphte gingival (droite) ⁽¹¹⁹⁾	72
Figure 21 : Cible physiologique du glucocorticoïde ⁽¹²⁵⁾	76
Figure 22 : Structure chimique de la lymecycline ⁽¹³¹⁾	78
Figure 23 : Recommandations de l'ufsbd sur la teneur en fluor des dentifrices ⁽¹³⁶⁾	80

Table des tableaux

Tableau 1 : Liste de molécules possédant des effets anticholinergiques. ^{(20),(21),(22)}	23
Tableau 2 : Substituts salivaires disponibles en officine en France ⁽¹⁵⁾	26
Tableau 3 : Molécules entraînant une hypersialorrhée et mécanisme impliqué ⁽³⁴⁾	30
Tableau 4 : Médicaments responsables d'hypertrophie gingivale. ^{(41), (43), (44), (45), (46)}	33
Tableau 5 : Les molécules mucitogènes. ^{(52), (53)}	36
Tableau 6 : Les stades d'ostéonécroses selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ^{(58), (59)}	40
Tableau 7 : Bisphosphonates commercialisés en France à l'officine. ^{(55), (62)}	43
Tableau 8 : Les antiagrégants plaquettaires et leurs indications thérapeutiques ⁽⁵⁹⁾	51
Tableau 9 : Les héparines commercialisées en France. ⁽⁸²⁾	52
Tableau 10 : Les AVK commercialisés en France ⁽⁵⁹⁾	53
Tableau 11 : Liste de médicaments induisant un trouble du goût ^{(94),(95),(96)}	61
Tableau 12 : Traitements locaux et systémiques des candidoses buccales. ⁽¹¹⁸⁾	71

Annexes

Annexe 1 : Grille OAG (Oral Assessment Guide) ⁽¹⁴⁸⁾

Grade 1	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement
Grade 2	Douleur modérée; pas de modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification diététique
Grade 3	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Annexe 2 : Classification NCI-CTC ⁽¹⁴⁸⁾

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	Pondération		
			1	2	3
La voix	L'audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler
La déglutition	L'observation	Demander au malade d'avaler	Normale	Douleur lors de la déglutition	Absence de déglutition
La langue	Le regard et la palpation	Observer et toucher les tissus	Rose et humide, présence de papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, Boursoufflé
La salive et la langue	L'observation	Replier l'extrémité de la langue vers le bas ce qui déclenche une production de salive	Transparente	Visqueuse, épaisse, de mauvaise qualité	Absente
Les muqueuses	Le regard	Observer l'apparence des tissus	Roses et humides	Inflammatoires, avec l'inclusion de plaques blanches, pas d'ulcération	Ulcérations et/ou saignements
Les gencives	Le regard	Appuyer sur les gencives avec l'extrémité de la langue**	Roses, fermes et bien dessinées	Inflammatoires, Œdémateuses	Saignements spontanés ou lors de pressions
Les dents	Le regard		Propres et sans débris	Plaques et débris bien localisés (entre les dents)	Plaques et débris généralisés sur toutes les gencives et les dents abîmées
Les lèvres	Le regard		Lisses, rosées et humides	Sèches et fissurées	Ulcérations ou saignements
TOTAL			24		

Annexe 3 : Facteurs de risque de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire.⁽⁸⁰⁾

Facteurs patients	<ul style="list-style-type: none"> - âge (> 65 ans) - sexe (femmes) - obésité - origine caucasienne - tabac - alcool - facteurs anatomiques (torus, reliefs osseux) - facteur génétique
Pathologie primaire	<ul style="list-style-type: none"> - myélome multiple (+++) - métastase osseuse de tumeur solide (sein +, prostate ++, etc.) - hypercalcémie maligne
Autres pathologies	<ul style="list-style-type: none"> - diabète de type 2 - hypertension artérielle - hypercholestérolémie - anémie - thrombocytopénie - ostéoporose - ostéopénie - leucopénie
Bisphosphonates	<ul style="list-style-type: none"> - type de molécule (zolédronate +++, pamidronate ++) - nombre de perfusions - nombre d'heures de perfusion - durée d'exposition - dose totale délivrée
Autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> - corticoïdes - œstrogènes - hormonothérapie - traitement anti-angiogénique - immuno-suppresseurs - chimiothérapie cytotoxique
Facteurs dentaires	<ul style="list-style-type: none"> - soins invasifs récents ou en cours +++ - foyers infectieux (périapical, parodontal, etc.) - carie dentaire - parodontopathie - faible niveau d'hygiène bucco-dentaire - prothèse amovible inadaptée



10 CONSEILS PRATIQUES

L'ANTIBIOTHÉRAPIE

- 1 Prescrire une antibiothérapie face à une **infection avérée**.
- 2 Une infection chronique ne doit pas être traitée à coup de cures d'antibiotiques itératives.
- 3 **Le geste étiologique prime** et doit être associé à la prescription antibiotique dans la mesure du possible.
- 4 Devant une infection en odontologie, dans la majorité des cas, une monothérapie suffit. Une réévaluation peut être réalisée à 48H.
- 5 **L'amoxicilline** est la molécule de référence en odontologie.
- 6 En cas d'allergies aux bêta-lactamines, la clindamycine est la molécule de choix.
- 7 La durée de traitement est de **7 jours** (sauf pour l'azithromycine : 3 jours).
- 8 Une douleur intense ne signifie pas systématiquement une infection, penser inflammation !

L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

- 9 Chez les patients immunodéprimés (diabète mal équilibré, insuffisance rénale chronique, traitement immuno-suppresseur/modulateur...) une antibioprophylaxie en dose unique est nécessaire avant les actes bactériémiques.
- 10 La molécule recommandée pour l'antibioprophylaxie en odontologie est l'amoxicilline, à raison de 2g en une prise dans l'heure qui précède le geste bactériémique.

LES ANTIBIOTIQUES

bien soigner, c'est d'abord
bien les utiliser

Prévention de la iatrogénie médicamenteuse bucco-dentaire à l'officine.

RÉSUMÉ

L'OMS estime que près de 3,5 milliards de personnes sont touchées par des affections bucco-dentaires, soit près de la moitié de la population mondiale. L'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire via le brossage des dents, l'utilisation de fils dentaires, de brossettes interdentaires et la réalisation de bains de bouche constitue le moyen le plus efficace de prévenir l'apparition de ces pathologies. La dispensation du médicament ainsi que la prévention de ces effets indésirables représente le cœur du métier du pharmacien. Il doit associer à ses délivrances des conseils concernant le bon usage du médicament et alerter sur les effets indésirables potentiels de ces traitements. Cette thèse traite des pathologies bucco-dentaires les plus fréquemment rencontrées à l'officine ou pour lesquelles une origine médicamenteuse peut être fortement suspectée. Les médicaments présentant une toxicité endobuccale sont nombreux, bien que les mécanismes de toxicité soient rarement résolus. L'objectif de ce travail est d'aborder, pour chacune de ces pathologies, les différents moyens permettant de les prévenir ou les traiter. En complément, des fiches conseils sont proposées dans ce document et peuvent être utilisées comme outil de prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

Mots-clés : iatrogénie, hygiène bucco-dentaire, prévention, pathologies bucco-dentaires

Prevention of drug-related diseases in oral cavity

ABSTRACT

The WHO estimates that nearly 3.5 billion people are affected by oral diseases, i.e. nearly half of the world's population. Improving oral hygiene through brushing teeth, using dental floss, interdental brushes and mouthwashes is the most effective way to prevent the appearance of these pathologies. The dispensing of drugs as well as the prevention of these adverse effects represent the core business of the pharmacist. He must combine his deliveries with advices on the proper use of the drug and alert on the potential adverse effects of these treatments. This thesis deals with the oral pathologies most frequently encountered in pharmacies or for which a drug origin can be strongly suspected. Drugs with intraoral toxicity are numerous, although the mechanisms of toxicity are rarely resolved. The objective of this work is to address, for each of these pathologies, the different means of preventing or treating them. Similarly, advice sheets are proposed in this document and can be used as a tool for the prevention of drug-related diseases.

Keywords : drug-related disease, oral hygiene, prevention, oral diseases.