

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : *Toxicologie*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**ETUDE DES MUCITES CHIMIO-INDUITES LORS DU
TRAITEMENT ANTICANCEREUX.**

Présenté par : BOUHADJAR Batoul.

Le : 21/06/2023

SERIEF Soundous Malak.

BOUDINAR Rokia.

Jury d'évaluation :

Président du jury : BELMAHI M.H.

(Professeur - UC 3).

Encadrant : HAMADOU Imene

(MCB- UFM Constantine 1).

Examineur : BOUBEKRI Nassima

(MCA - UFMC 1).

Année universitaire
2022 – 2023

Remerciements

Avant tout, nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.

*Aussi nous tenons à remercier vivement notre encadreur, **Dr Hamadou Imene**, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa contribution générale à l'élaboration de ce travail.*

*Aux membres de jury : professeur **Belmahi M.H** et **Dr Boubakri**. N d'avoir accepté de faire partie des membres des jurys et examiner ce modeste travail.*

*A **Dr Chirouf A** et toute l'équipe du service d'oncologie médicale du CHU de Constantine, pour le plein d'informations qu'ils nous ont fournis.*

*Au Professeur **Filali T**, Chef du **Service d'Oncologie Médicale, Unité CHU de Constantine** qui nous a donné la lumière a cette étude, en nous facilitons l'accès au service ainsi de distribuer Nos questionnaires pour interroger les patients et consulter leurs dossiers.*

A tous les patients qui ont accepté de participer à notre étude.

Nous remercions sincèrement toute personne qui nous ayant apporté un soutien moral ou technique tout au long de ce travail et qui a été accidentellement omis.

Merci !

Dédicace

*Tout d'abord, je tiens à remercier **ALLAH** de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

Je tiens à dédier cet humble travail

À mon souvenir immortel de mon grand-père et de ma grand-mère qui sont décédés et dont la mémoire illumine encore nos jours.

*À qui je porte son nom avec fierté et je demande à Dieu de prolonger Sa vie pour voir les fruits de Sa fatigue et le jour est venu pour être récolté après avoir attendu, « **mon cher père** ».*

*À mon ange dans la vie, au sens de l'amour, de la tendresse et du dévouement, au sourire de ma vie et au secret de l'existence, et à celle dont ces prières était le secret de mon succès, ma bien-aimée, « **ma chère mère** ».*

*À qui ai-je appris la persévérance et la diligence grâce à son amour, ses encouragements et son soutien pour moi en toutes circonstances « **cher A** ».*

*À ceux qui sont plus grands qu'eux et dépendent d'eux et à ceux avec la présence desquels je gagne de la force et un amour sans bornes, et à ceux avec qui j'ai connu le sens de la vie, « **mes frères et sœurs** ».*

*Et à ceux qui étaient frères et distingués par la loyauté et le don, et à ceux qui m'ont accompagné sur les chemins de la vie heureuse et triste que j'ai parcourus, et à ceux qui étaient avec moi sur le chemin du succès et de la bonté, « **mes chers amis** ».*

À tous ceux qui m'ont aidé et soutenu dans les moments difficiles.

À toute ma famille,

À tous mes amis,

À tous ceux que j'aime et à ceux qui m'aiment

BATOU !

Dédicace

Arrivé au terme de mes études, c'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail à :

A ma chère mère

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur tu es une source inépuisable de tendresse, de patience. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Puisse dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur, je t'aime mama !

À mon cher père

L'homme idéal, pour sa patience, sa confiance et son respect, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, rien au monde ne vauχ les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, je t'aime papa !

À mes chers frères : Tayab et Takj

Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie

A ma très chère grand-mère et grand-père

Source de bonheur, d'amour, de tendresse, de courage, de rire, que dieu vous protège et vous garde pour nous tous

A toute ma famille en particulier : ma tante Nora

A ma sœur Bouthaina

La meilleure amie qu'elle était et qu'elle restera pour moi, qui m'a soutenue et a cru en moi, m'a aimé inconditionnellement et a pris soin de moi, tu as toujours été mon refuge, ma source de bonheur et de réconfort, Je t'aime ma belle.

A mes amies, surtout qui m'ont aidé à réaliser ce travail Batoul, Rokja et a tous ceux que je porte dans mon cœur

A tous ceux qui me sont chers, et à toute personne avec qui j'ai partagé un souvenir impérissable

SOUNDOS MALAK

Dédicace

Je dédie cette présente thèse à ...

La source de mon bonheur et de mes efforts et ma source de patience pour affronter les différents obstacles « chers parents », leurs prières et leurs conseils m'ont toujours accompagné. Merci pour les encouragements, le soutien et l'aide, que vous m'avez toujours accordé, d'avoir été à mes coté et avez mis tout le nécessaire pour créer le bon atmosphère pour compléter mon travail, et je leur souhaite une longue et heureuse vie pleine de joie et de santé. Je t'aime mes parents.

*A mes sœurs **RJM** et **CHIRAZ** et mon frère **ISHAK***

merci pour votre affection , soutien inconditionnels ,l'amour , l'encouragement , les conseils, vous avez toujours était à mes coté

A mes neveux

ABD ALMOUMEN , ABD ALBARI , ABD ALWADOUD

*A tous mes amis et surtout **Batoul** et **Malak** pour l'amitié qui nous a toujours unis (avec qui je partage ce travail)*

A tous mes oncles, tantes cousins et cousines.

ROKIA

Etude des mucites chimio-induite lors du traitement anti cancéreux

Résumé

Malheureusement, malgré les progrès thérapeutiques atteints par la science, les effets négatifs de la chimiothérapie sur l'organisme restent nombreux et de gravité variable, notamment les mucites qui affectent la vie et le déroulement du traitement du patient et entraîne même la mort.

Afin de suivre l'effet de la chimiothérapie sur la muqueuse buccale, nous avons mené une étude sur un groupe de 53 patients atteint du cancer ayant reçu un protocole de chimiothérapie qui ont développé des mucites buccales au cours de ce traitement. Recruté au niveau du centre hospitalo-universitaire Ben Badis de Constantine. Dont la tranche d'âge s'étalée de 23 à 83 ans, avec une moyenne d'âge de 56 ans. 38.46 % des patients ont présentait des antécédents familiaux du cancer. Cependant, 36,53% des patients ont présentait d'HTA, 25% avaient le Diabète, 9,43% consommait du Tabac. Selon la classification des mucites par l'OMS, 54,71% était de Grade 1, 33,96% de Grade 2, 7,54% de Grade 3 et 1,88% de Grade 4. D'autres toxicités ont été également associés au traitement par chimiothérapie Principalement, l'anémie a été marquée dans 83,01% des patients, suivi par l'alopécie avec un pourcentage de 79,24%, et la neutropénie avec un pourcentage qu'il soit de 73,58%.

Où l'on a constaté que le développement d'une mucite résultant de la toxicité d'une chimiothérapie est associée à des facteurs de risque, notamment : l'âge, le sexe, le siège de la maladie, le tabagisme, l'alcool, l'obésité..., en plus le type de médicament administré et la dose peuvent influencée l'apparition des mucites.

Mots clés : cancer, chimiothérapie, mucite buccale.

Study of mucositis induced by chemotherapy during cancer treatment

Abstract

Unfortunately, despite the therapeutic advances achieved by science, the negative effects of chemotherapy on the body remain numerous and of varying severity, including mucositis, which significantly affects the patient's life and treatment outcomes, and can even lead to death.

In order to assess the impact of chemotherapy on the oral mucosa, we conducted a study on a group of 53 cancer patients who received chemotherapy treatment and developed oral mucositis during the course of their treatment. The study participants were recruited from the Ben Badis University Hospital Center in Constantine. The age range of the patients was from 23 to 83 years, with a mean age of 56 years. 38.46% of the patients had a family history of cancer. However, 36.53% of the patients had hypertension, 25% had diabetes, and 9.43% were tobacco users. According to the World Health Organization (WHO) classification of mucositis, 54.71% were Grade 1, 33.96% were Grade 2, 7.54% were Grade 3, and 1.88% were Grade 4. Other toxicities associated with chemotherapy treatment were also observed. Anemia was marked in 83.01% of the patients, followed by alopecia with a percentage of 79.24%, and neutropenia with a percentage of 73.58%.

It was observed that the development of chemotherapy-induced mucositis is associated with risk factors such as age, gender, site of the disease, smoking, alcohol consumption, obesity, as well as the type of chemotherapy drug administered and the dose, which can influence the occurrence of mucositis

Key words: Cancer, chemotherapy, oral mucositis.

دراسة التهاب الغشاء المخاطي الناجم عن العلاج الكيميائي في السرطان

الملخص

على الرغم من التقدم العلاجي الذي حققه العلم ، فإن الآثار السلبية للعلاج الكيميائي على الجسم لا تزال عديدة ومتفاوتة الشدة ، وخاصة التهاب الغشاء المخاطي الذي يؤثر على حياة المريض ومجرى علاجه بل ويؤدي إلى الوفاة.

من أجل متابعة تأثير العلاج الكيميائي على الغشاء المخاطي للضم ، اجرينا هذه الدراسة على مستوى قسم الاورام بالمستشفى الجامعي ابن باديس قسنطينة حيث تم جمع مجموعة من 53 مريضاً بالسرطان تلقوا بروتوكول العلاج الكيميائي والذين أصيبوا بالتهاب الغشاء المخاطي للضم أثناء هذا العلاج. بمتوسط عمر 56 سنة. حيث تم تسجيل 38.46% من المرضى ذو تاريخ عائلي للإصابة بمرض السرطان وكذلك لاحظنا 36.53% من المرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم ، و 25% يعانون من مرض السكري ، و 9.43% يستهلكون التبغ. وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية لالتهاب الغشاء المخاطي ، فانه تم تسجيل 54.71% من الدرجة 1 ، و 33.96% من الدرجة 2 ، و 7.54% من الدرجة 3 ، و 1.88% من الدرجة 4. كما ارتبطت السميات الأخرى بشكل أساسي بالعلاج الكيميائي ، وتم تمييز فقر الدم في 83.01% من المرضى ، يليه داء الثعلبية بنسبة 79.24% ، قلة العدلات بنسبة 73.58%.

حيث تبين أن تطور التهاب الغشاء المخاطي الناتج عن تسمم العلاج الكيميائي مرتبط بعوامل الخطر بما في ذلك: العمر والجنس وموقع المرض والتدخين والكحول والسمنة ... بالإضافة إلى نوع الدواء الذي يتم تناوله والجرعة التي يمكن أن تؤثر على مظهر التهاب الغشاء المخاطي.

الكلمات المفتاحية: سرطان ، العلاج الكيميائي ، التهاب الغشاء المخاطي للضم.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des Tableaux

Liste des Figures

INTRODUCTION

1

Chapitre I : Chimiothérapie

1-	Généralités	3
2-	Historique de découverte de chimiothérapie	3
2-1-	Découverte des agents chimio-thérapeutiques	4
2-2-	Mise en évidence des Anti-métabolites et perturbateurs des microtubules	4
2-3-	Révolution des anti-tumoraux	5
3-	Classification des médicaments de chimiothérapie	6
4-	Médicaments de chimiothérapie	8
4-1	Les antimétabolites	8
4-2-	Les anti-folates	9
4-3-	Les anti-pyrimidines	10
4-4-	Les anti-puriques	11
4-5-	Les alkylants	11
4-6-	Les modificateurs de l'ADN	12
4-7-	Les poisons du fuseau	15
5-	Biotransformation de la chimiothérapie	16
5-1-	Généralités	16
5-1-1	<i>Phase I de la biotransformation</i>	16
5-1-2-	<i>Phase II de la biotransformation</i>	17
5-2-	Facteurs influençant la biotransformation de la chimiothérapie	17
6-	Effets secondaires de chimiothérapie	18

Chapitre II : Pathologie des Mucites

1-	Définition des mucites	21
2-	Facteurs de risque des mucites	21
2-1-	Facteurs de risques liés aux caractéristiques des patients	21
2-1-1	Polymorphisme génétique	21
2-1-2	Rôle de la flore intestinale	22
2-1-3	Rôle de la réponse immunitaire innée et adaptative	22
2-2-	Facteurs de risques liés aux caractéristiques des médicaments	23
3-	Physiopathologie de la mucite buccale	23
3-1-	Architecture de la muqueuse buccale	23
3-2-	Physiopathologie de la mucite : mécanismes et voies moléculaires	25
3-2-1-	<i>Phase d'initiation</i>	26
3-2-2-	<i>Sur-régulation des médiateurs inflammatoires</i>	26
3-2-3-	<i>Activation de la réponse immunitaire</i>	26
3-2-4-	<i>Apoptose et mort cellulaire</i>	27
3-2-5-	<i>Inflammation neurogène</i>	27
4-	Présentation clinique	28

5-	Prévention et prise en charge thérapeutiques	29
5-1-	Soins buccaux	30
5-2-	cryothérapie	30
5-3-	Médicaments	30
5-4-	Soutien nutritionnel	30
5-5-	Gestion de la douleur	31
5-6-	Nouvelles thérapies	31

Matériels et Méthodes

1-	Caractéristiques de l'étude	32
1-1-	Type d'étude	32
1-2-	Période de l'étude	32
1-3-	Lieu d'étude	32
1-4-	Population d'étude	32
2-	Protocole de l'étude	33
2-1-	Déroulement de l'étude	33
2-1-1-	<i>Phase préparatoire</i>	34
2-1-2-	<i>Phase de collecte des données</i>	34
2-2-	Examination et évaluation des mucites	34
2-2-1-	<i>Une observation clinique de la cavité buccale</i>	34
2-2-2-	<i>Evaluation de la sévérité des Mucites</i>	35

Résultats et Discussion

1-	Etude de l'association des paramètres épidémiologique avec l'apparition des mucites buccales	37
1-1-	Sexe	37
1-2-	Age	38
1-3-	Antécédents familiaux	40
2-	Etude de l'association des paramètres anatomopathologique avec le risque d'apparition des mucites buccale	41
2-1-	Localisation	41
2-2-	stade	43
3-	Etude de l'association des facteurs de risque l'apparition des mucites buccales	44
4-	Evaluation du degré de sévérité des mucites buccales chez les patients atteint du cancer sous chimiothérapie	46
4-1-	Répartition selon les toxicités liées à la chimiothérapie	48
4-2-	Identification des facteurs associés à la survenue des Mucites	52
4-2-1-	<i>Patient atteint de mucite de Grade I</i>	52
4-2-2-	<i>Patient atteint de mucite de Grade II</i>	55
4-2-3-	<i>Patient atteint de mucite de Grade III</i>	57
4-2-4-	<i>Patient atteint de mucite de Grade VI</i>	59
4-2-5-	<i>Patient atteint de mucite de Grade V</i>	60
		64

CONCLUSION

Références bibliographiques

Annexes

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

ADN:Acide **D**ésoxyribonucléique

AP-1 : Protéine Activateur-1

Ara-CMP : Cytosine-Arabinose-5'-Monophosphate

ARN: Acide Ribonucléique

ATCDF : Antécédents Familiaux

BEAM : B-Carmustine (BCNU) E-Etoposide A-Cytarabine (Ara-C) M-Melphalan

CIOM : Chemotherapy-Induced Oral Mucositis

CRIOM : Clinically Relevant Chemotherapy-Induced Oral Mucositis

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Event

CYP : Cytochrome p450

DAMPs : Danger Associated Molecule Patterns

dCTP : Désoxycytidine Triphosphate

DHFR : Di-hydro-Folate Réductase

dTMP : Désoxythymidine Monophosphate

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

FTGS : Enzyme Folyltolyglutamylate Synthétase

FUTP : Fluorouracile Triphosphate

GAR : Glycinamide Ribonucléotide

GST : Glutathion S-Transférases

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HTA : Hypertension Artérielle

IL-1 β : L'interleukine-1 bêta

IL-6 : L'interleukine-6

IL-8 : L'interleukine-8

LPS : Lipopolysaccharides

MS : Méthionine Synthétase

MTHFD : Méthylène Tétrahydrofolate Déshydrogénase

MTHFR : Méthylène Tétrahydrofolate Réductase

MTX : Méthotrexate

NFKB : Nuclear Factor Kappa B

NK : Natural Killer

OAG : Oral Assessment Guide

OM : Orale Mucosa

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PAMP : Pathogen Associated Molecule Pattern

PGE2 : Prostaglandine E2

PRR: Pathogen Recognition Receptor

RE : Recepteur d'œstrogène

ROS: Reactive Oxygen Species

RP: Recepteur de progestérone

SHMT: Sérine Hydroxyméthyl Transférase

TLR: Toll Like Receptor

TNF- α : Facteur de Nécrose tumorale Alpha

TS : Thymidylatesynthase

UGT : UDP-Glucuronosyltransférases

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 1	Classification des différentes molécules de chimiothérapie	07
Tableau 2	Classification des agents anti-cancéreux modificateurs de l'ADN.	14
Tableau 3	Variations génétiques impliqués dans le développement des Mucites.	22
Tableau 4	la Grille de d'Eillers OAG	35
Tableau 5	Classification de la sévérité des mucites selon l'OMS	36
Tableau 6	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le sexe (n =53)	38
Tableau 7	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l'âge. (n= 53).	39
Tableau 8	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l'ATCDF (n=53)	40
Tableau 9	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon la localisation (n =53)	42
Tableau 10	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le stade (n= 53).	43
Tableau 11	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé de mucite selon les facteurs de risque (n=53)	44
Tableau 12	Répartition des patients hommes atteints du cancer sous chimiothérapie ayant d'développer de mucite selon le tabagisme (n=53)	46
Tableau 13	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon le grade (n=53)	47

Tableau 14	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon les toxicités (n=53) (n=53)	49
Tableau 15	Résumé des différents études sur les caractéristiques des mucites chimio-induite	51

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Schéma d'un historique du développement des médicaments de chimiothérapie.	6
Figure 2	Cibles des médicaments anti-cancéreux	8
Figure 3	Cibles des médicaments anti-cancéreux	9
Figure 4	Mécanisme d'action du Méthotrexate	10
Figure 5	Mécanisme d'inhibition de la thymidylate synthase par le 5-FU	11
Figure 6	Structure et mécanisme d'action des alkylants	12
Figure 7	Mécanisme d'action des inhibiteurs de topo-isomérase, A	13
Figure 8	Mécanisme d'action des modificateurs du fuseau	15
Figure 9	histologie de la muqueuse buccale	25
Figure 10	Mécanisme de physiopathologie des mucites	27
Figure 11	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le sexe (n=53)	38
Figure 12	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l'âge (n= 53)	39
Figure 13	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l'ATCDF (n= 53)	41
Figure 14	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon la localisation (n= 53).	42
Figure 15	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le stade (n= 53)	43
Figure 16	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant d' développer de mucite selon les facteurs de risque (n= 53).	45
Figure 17	Répartition des patients hommes atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon le tabagisme (n= 53)	46
Figure 18	: Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie selon la sévérité des mucites (n= 53)	47
Figure 19	Photographie des différents aspects de sévérité des mucites.	48
Figure 20	Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon les Toxicités (n= 53).	49

Introduction

INTRODUCTION

Le cancer est l'une des maladies les plus répandues dans le monde et constitue un défi majeur pour la santé publique. Bien que diverses approches thérapeutiques aient été développées, la chimiothérapie reste l'un des traitements les plus couramment utilisés pour lutter contre le cancer. Cependant, l'un des effets secondaires les plus fréquents et gênants de la chimiothérapie est la mucite, une inflammation douloureuse de la muqueuse buccale (Fedhila, Ahmed et al. 2022).

La mucite, également appelée stomatite chimio-induite, se manifeste par des ulcères douloureux dans la bouche, la langue, les gencives et la gorge. Elle survient en raison des effets cytotoxiques des médicaments anticancéreux sur les cellules en division rapide de la muqueuse buccale. Les agents chimiothérapeutiques endommagent les cellules épithéliales et provoquent une réduction de la production de la salive, entraînant une sécheresse buccale et une sensibilité accrue aux infections (El Bousaadani, Eljahd et al. 2016).

La mucite induite par la chimiothérapie peut causer des difficultés importantes pour les patients atteints du cancer, notamment une douleur intense, une difficulté à manger et à boire, une perte d'appétit et une altération de la qualité de vie. De plus, la mucite peut entraîner des retards dans les traitements de chimiothérapie, nécessitant ainsi des ajustements de dose ou même l'arrêt temporaire du traitement.

Pour atténuer les effets de la mucite induite par la chimiothérapie, des stratégies de prévention et de gestion ont été développées. Des agents topiques tels que les analgésiques locaux, les gels protecteurs de la muqueuse et les bains de bouche antimicrobiens sont souvent utilisés pour soulager les symptômes de la mucite. Cependant, ces traitements ne sont souvent que partiellement efficaces et ne préviennent pas complètement le développement de la mucite (Elting, Keefe et al. 2008).

Des recherches approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la mucite chimio-induite et pour développer des interventions plus efficaces. De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'exploration, notamment l'utilisation de

facteurs de croissance épidermiques, d'agents anti-inflammatoires et de thérapies ciblées pour prévenir ou réduire la gravité de la mucite.

Dans cette étude, nous passerons en revue les mécanismes actuellement connus de la mucite induite par la chimiothérapie, les stratégies de prévention et de gestion actuelles, ainsi que les nouvelles avancées prometteuses dans le domaine. Nous examinerons les études cliniques récentes et les essais en cours, afin de fournir une vue d'ensemble complète des avancées scientifiques dans la compréhension et le traitement de la mucite chimio-induite.

Comprendre les facteurs favorisant le développement des mucites chimio-induites est crucial pour adapter les protocoles de traitement, prévenir les complications et mettre en place des stratégies de gestion efficaces. Des études approfondies sont nécessaires pour mieux cerner l'impact de ces facteurs et pour développer des approches individualisées visant à réduire le risque et la sévérité des mucites chimio-induites.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la mucite chimio-induite, en mettant l'accent sur les aspects suivants :

1. Identifier les différentes classes des médicaments de chimiothérapies utilisés lors du traitement des mucites
2. Comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables du développement de la mucite induite par la chimiothérapie.
3. Examiner les interactions entre les agents chimiothérapeutiques et les cellules de la muqueuse buccale.
4. Passer en revue les traitements actuellement utilisés pour soulager les symptômes de la mucite, tels que les analgésiques locaux et les agents antimicrobiens. Examiner les approches complémentaires telles que l'utilisation de facteurs de croissance épidermiques et d'agents anti-inflammatoires pour améliorer la gestion de la mucite.

En abordant ces objectifs, cette étude vise à fournir une compréhension approfondie de la mucite chimio-induite, ainsi de ressortir les différents facteurs impliqués dans l'apparition des mucites chez les patients atteint du cancer lors d'un traitement par chimiothérapie. En se basant sur une étude clinique au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine.

Partie Bibliographique

Chapitre I : Chimiothérapie

Chapitre I. Chimiothérapie

1- Généralités

La chimiothérapie est un traitement médical utilisé pour lutter contre le cancer et d'autres maladies liées à la croissance anormale des cellules. Elle consiste en l'utilisation de médicaments anticancéreux, également appelés cytotoxiques, qui agissent en ciblant et en détruisant les cellules cancéreuses (Beghil K, et al. 2022).

La chimiothérapie vise à entraver la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses, en interférant avec leur cycle de division cellulaire ou en endommageant leur matériel génétique (Zhao, et al. 2018).

. Les médicaments anticancéreux utilisés peuvent être administrés par voie intraveineuse, par voie orale, par injection ou sous forme de perfusion . (Belabbes K, et al. 2019).

L'objectif de la chimiothérapie peut varier en fonction du stade du cancer et des besoins individuels du patient. Elle peut être utilisée comme traitement principal pour éliminer les cellules cancéreuses, comme traitement adjuvant après une intervention chirurgicale pour éliminer les cellules cancéreuses restantes, ou comme traitement palliatif pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie dans les cas avancés de cancer (Harrington SE, et al. 2008).

La chimiothérapie peut être associée à d'autres formes de traitement du cancer, telles que la chirurgie, la radiothérapie ou l'immunothérapie, en fonction des besoins spécifiques de chaque patient. Les schémas posologiques et les médicaments utilisés sont déterminés par l'équipe médicale en fonction du type de cancer, de son stade, des caractéristiques individuelles du patient et des recommandations cliniques (Amjad MT, et al.2023).

2- Historique de découverte de chimiothérapie

La découverte de la chimiothérapie est étroitement liée à l'histoire de la lutte contre le cancer. **Au début des années 1900**, le célèbre chimiste allemand Paul Ehrlich s'est lancé dans le développement de médicaments pour traiter les maladies infectieuses. C'est lui qui a inventé le terme de « chimiothérapie » et l'a défini comme l'utilisation de produits chimiques pour traiter les maladies (Bonnichon, et al. 2014).

En 1908, son utilisation du modèle du lapin pour la syphilis a conduit au développement d'arsénicaux pour traiter cette maladie. Ehrlich s'intéressait également aux médicaments pour traiter le cancer, y compris les colorants anilines et les premiers agents alkylants primitifs, mais il ne semblait pas optimiste quant aux chances de succès (KJ Williams, et al. 2009). Les quatre premières décennies du XXe siècle ont été principalement consacrées au développement des modèles.

2-1- Découverte des agents chimio-thérapeutiques (les années 1940)

En effet, la première percée significative dans le domaine de la chimiothérapie a eu lieu dans les années 1940 avec la découverte des effets anticancéreux de la moutarde à l'azote. Des chercheurs notamment Milton Wintermütz de Yale, Alfred Gilman et Louis Goodman constatèrent que des soldats exposés à ce composé pendant la Seconde Guerre mondiale présentaient une diminution du nombre de cellules sanguines, y compris les cellules cancéreuses. Cette observation a conduit à la mise au point de composés à base de moutarde utilisés dans les premières chimiothérapies (Smith, et al. 2019).

2-2-Mise en évidence des Anti-métabolites et perturbateurs des microtubules (les années 1950)

Dans les années 1950, cette période a été marquée par la découverte de médicaments chimio-thérapeutiques qui induisent la mort des cellules cancéreuses en agissant sur des phases spécifiques du cycle cellulaire. Consiste principalement au développement des anti-métabolites comme des anti-folates connus sous le nom de méthotrexate, synthétisé par Dr Subbaraw. La découverte de ce médicament a marqué une avancée importante dans les traitements anti-cancéreux. Le méthotrexate est un antimétabolite qui interfère avec la synthèse de l'ADN dans les cellules cancéreuses. Son efficacité contre certains types de cancer, comme la leucémie, a ouvert la voie à de nouvelles possibilités de traitement (KJ Williams, et al. 2009).

Egalement, cette période a été marquée par le développement des agents anti-microtubules (par exemple, le paclitaxel ou le taxol). Les anti-métabolites inhibent la division cellulaire en empêchant la conversion de l'acide folique en tétrahydrofolate, empêchant ainsi la synthèse de l'ADN dans la phase S du cycle cellulaire (Y Sun, et al. 2021).

2-3- Révolution des anti-tumoraux (depuis 1960)

Au cours des années 1960, de nombreux autres médicaments anticancéreux ont été découverts. Par exemple, la vincristine et la vinblastine, qui sont des alcaloïdes de la pervenche de Madagascar, ont été utilisées pour traiter des cancers tels que la leucémie et le lymphome. La cyclophosphamide, un agent alkylant, a également été introduite avec succès dans le traitement de différents types de cancers (KJ Williams, et al. 2009).

Entre les années 1970 et 1980 ont été marquées par de nouvelles découvertes dans le domaine de la chimiothérapie. L'adriamycine, un agent anticancéreux de la famille des anthracyclines, s'est révélée efficace contre un large éventail de cancers. D'autres médicaments, tels que le cisplatine et le carboplatine, ont été développés et utilisés avec succès dans le traitement de divers types de cancers solides.

Depuis les années 1990, de nombreux nouveaux médicaments anticancéreux ont été développés, utilisant différentes approches pour cibler les cellules cancéreuses spécifiques. L'immunothérapie, qui stimule le système immunitaire pour combattre le cancer, est devenue une approche de plus en plus utilisée. De plus, la compréhension croissante de la biologie du cancer et des mécanismes moléculaires a permis de développer des médicaments ciblés, tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui bloquent des protéines spécifiques impliquées dans la croissance des cellules cancéreuses . Il est important de noter que la recherche en chimiothérapie est un domaine en constante évolution, avec de nouvelles découvertes et avancées régulières. Cela a permis de développer des traitements plus efficaces et mieux tolérés, offrant de l'espoir aux patients atteints de cancer (Jr DeVita, et al.2008).

La chronologie des événements liés au développement de la chimiothérapie du cancer sont présentées dans **la Figure 1**.

Chapitre I : Chimiothérapie

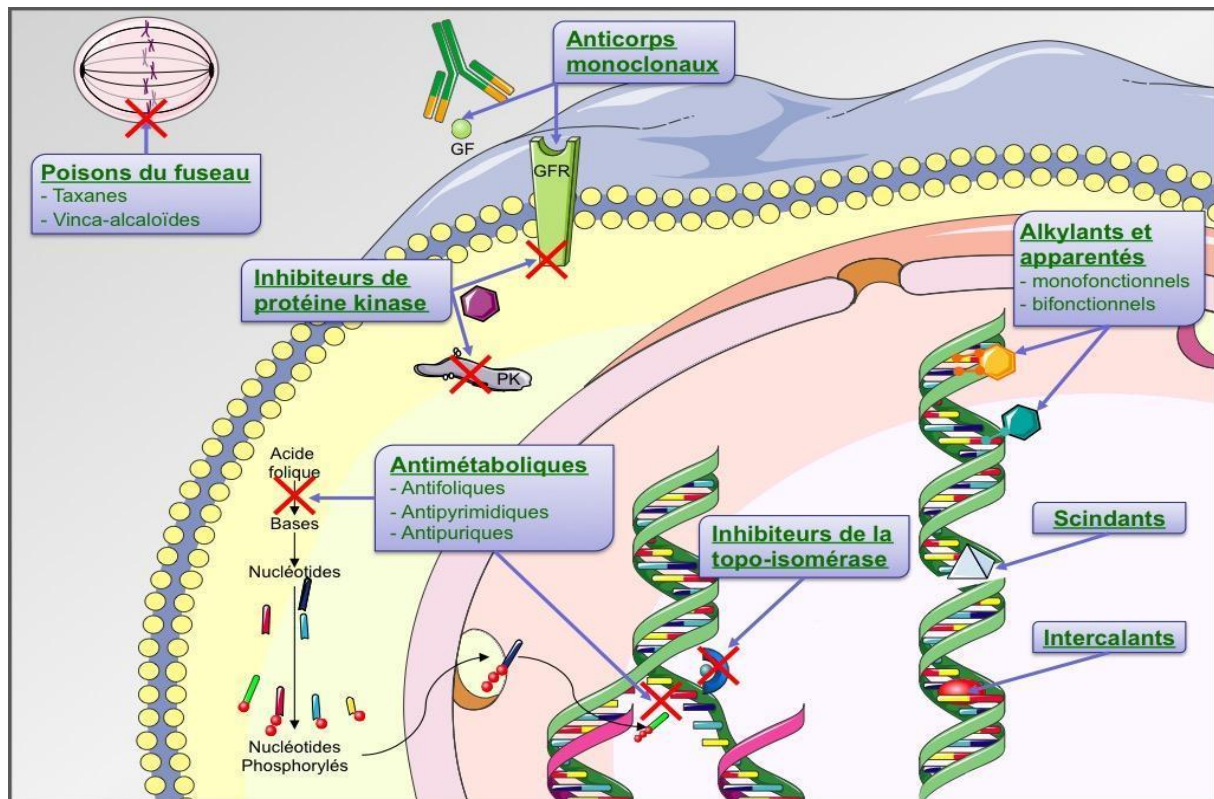
molécule s'attaque aussi à des cellules saines, elle peut provoquer des effets secondaires. Par exemple, les cellules qui permettent la pousse des cheveux se divisent rapidement, elles sont donc touchées par un certain nombre de chimiothérapies cytotoxiques. (Lowenthal, et al.2014).

Les molécules de chimiothérapie cytotoxique sont conçues pour détruire les cellules cancéreuses. Elles peuvent agir de différentes manières, en ciblant directement ou indirectement l'ADN ou en perturbant les microtubules qui constituent la structure cellulaire (C Pulito , et al. 2020).

Ces molécules de chimiothérapie sont classées en différentes familles en fonction de leur cible spécifique à l'intérieur de la cellule (voir Tableau 1). En général, les chimiothérapies agissent principalement sur les cellules qui se divisent rapidement, telles que les cellules tumorales, car elles sont plus sensibles aux dommages causés par le traitement et ils ont une capacité de réparation moindre par rapport aux autres cellules. Ces médicaments sont classés en différentes catégories en fonction de leur mode d'action et de leur cible spécifique dans les cellules cancéreuses (Tanaka, et al.2009).

Tableau 01. Classification des différentes molécules de chimiothérapie
(Vuillet-A- Ciles et al., 2014).

Famille	Molécules	Cibles cellulaires
Anthracyclines/Anthracènediones	Doxorubicine, Epirubicine, Idarubicine, Mitoxantrone	Topoisomérase II, ADN
Inhibiteurs de la topoisomérase I	Irinotécan, Topotécan	Topoisomérase I, ADN
Antimétabolites	5-fluorouracile, Méthotrexate, Mercaptopurine, Fludarabine, Cytarabine, Gemcitabine, Capécitabine, Pemetrexed	Bases puriques et pyrimidiques
Alkylants	Cyclophosphamide, Melphalan, Ifosfamide, Busulfan	ADN
Poisons du fuseau	Vinorelbine, Vincristine, Vindésine, Vinblastine, Docétaxel, Paclitaxel	Tubuline
Sels de platine	Carboplatine, Cisplatine, Oxaliplatine	ADN



Figures 2. Cibles des médicaments anti-cancéreux

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fpharmacomedicale.org%2Fmedica>

4- Médicaments de chimiothérapie

Les médicaments de chimiothérapie sont des Composés chimiques, de petites taille moléculaires semi synthétiques ou synthétiques qui cible les voies de signalisation qui conduisent à la prolifération cellulaire ou à la mort cellulaire. Il existe de nombreux agents de chimiothérapie avec différents mécanismes d'action ; dans le traitement des cancers, ces médicaments de chimiothérapie peuvent être utilisés seuls ou en association pour une meilleure efficacité (TV Bagnyukova, et al. 2010).

4-1- Les anti-métabolites

Ces des substances chimiques anti-cancéreux, dont leur mécanisme d'action est de bloquer la synthèse des acides nucléiques de l'ADN et l'ARN via l'inhibition des enzymes clés intervenant dans la phase S du cycle cellulaire ; Ces cytotoxiques jouent le rôle de substrat piège (Amira BELAI, et al. 2022). Ils sont répartis en trois types d'anti-métabolites :

4-2- Les anti-folates

Cette sous classe des anti-métabolites est composée de 3 analogues de l'acide folique, capable de reconnaître des enzymes clés du cycle des folates (**Figure 3**), ce qui lui confère une action inhibitrice de la synthèse des folates ce qui conduit à une interruption de la synthèse des bases azotés notamment puriques (Sakina Bouchoucha, et al. 2008)

Le méthotrexate (MTX) est le plus ancien des anti-folates et l'un des médicaments les plus utilisés dans les protocoles de chimiothérapie de plusieurs types de cancer. Le méthotrexate pénètre dans la cellule par une voie de transport actif des folates réduits. Du fait de la polyglutamation du MTX induite par l'enzyme folylpolyglutamylase (FPGS). Il interfère avec la di-hydro-folate réductase (DHFR), qui en bloquant le cycle des folates, va inhiber de manière indirecte la thymidylate synthase (TS), enzyme indispensable pour la synthèse des bases pyrimidiques telle que la thymine (dTMP) qui entre dans la composition de l'ADN (**Figure 4**) (Sakina Bouchoucha, et al. 2008).

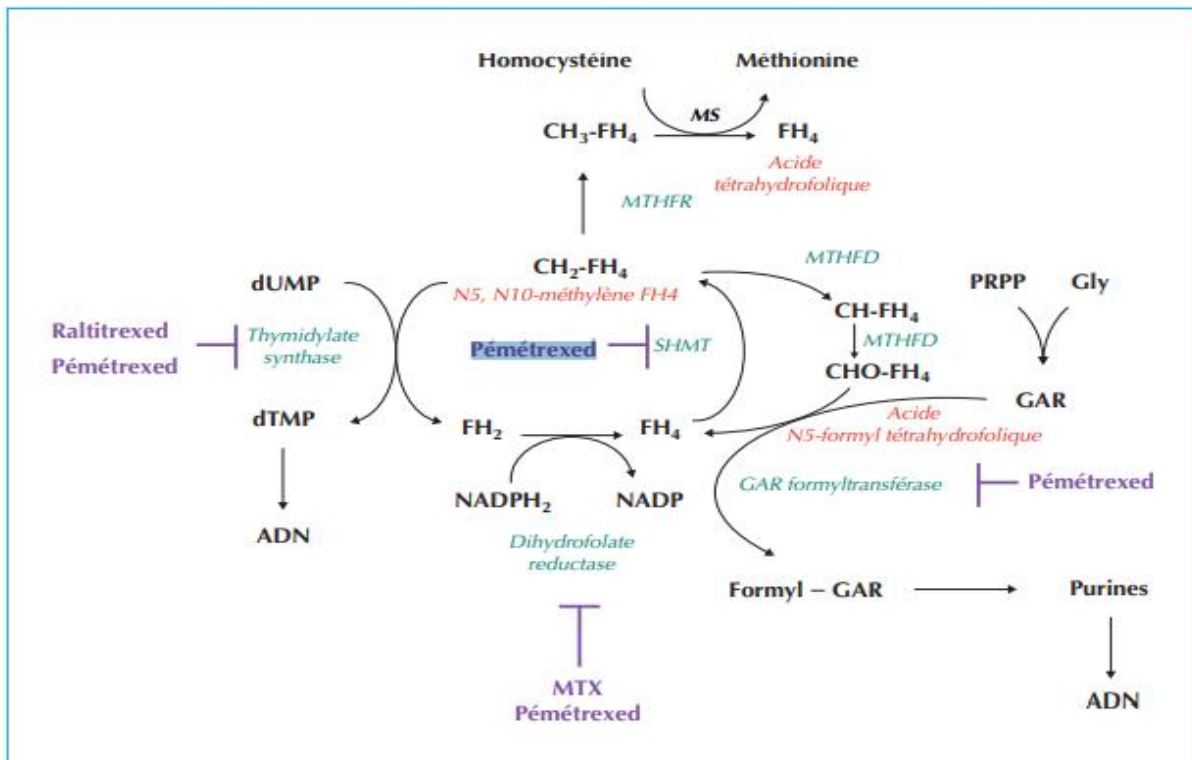


Figure 3. Le cycle des folates. (<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15053>)

MTHFD : méthylène tétrahydrofolate déshydrogénase ; **MTHFR** : méthylène tétrahydrofolate réductase ; **MS** : méthionine synthétase ; **SHMT** : sérine hydroxyméthyl transférase ; **GAR** : glycinamide ribonucléotide.

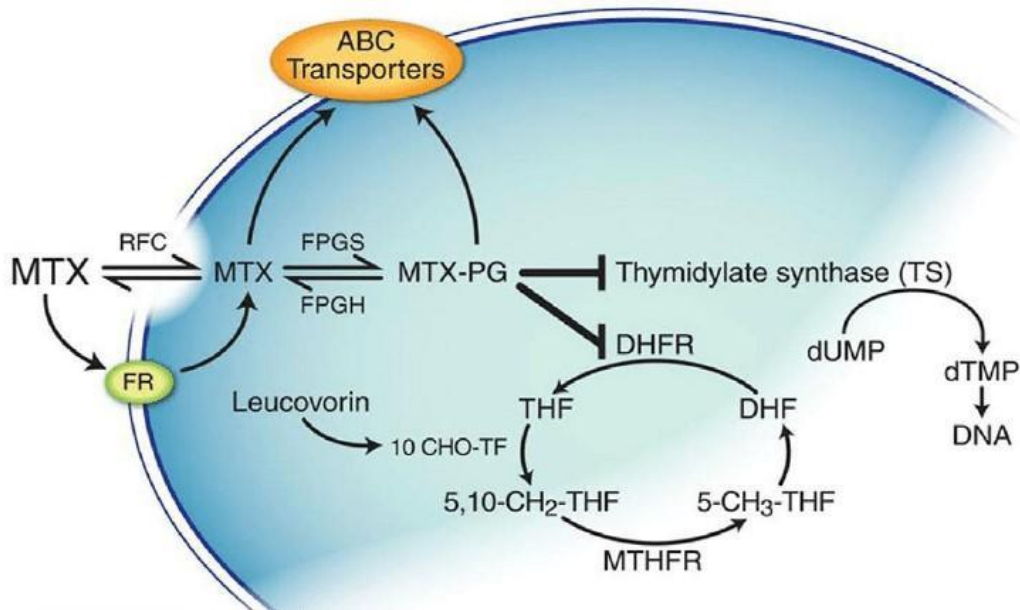


Figure 4. Mécanisme d'action du Méthotrexate

(<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fpharmacomedicale.org%2F>)

4-3- Les anti-pyrimidines

Ces des agents cytotoxiques capable d'agir sur le cycle cellulaire via l'inhibition de la synthèse des nucléotides pyrimidique. C'est des analogues de la cytosine, la thymine et l'uracile (Sakina Bouchoucha, et al.2008).

On distingue le 5-fluorouracile (5-FU) qui ressemble à l'uracile, il se différencie de l'uracile par l'ajout d'un atome de fluor. La molécule va interagir avec les enzymes du métabolisme des pyrimidines telles que la TS. De plus, le 5-FU est phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARN messager (**Figure 5**) (JB Parker, et al. 2011).

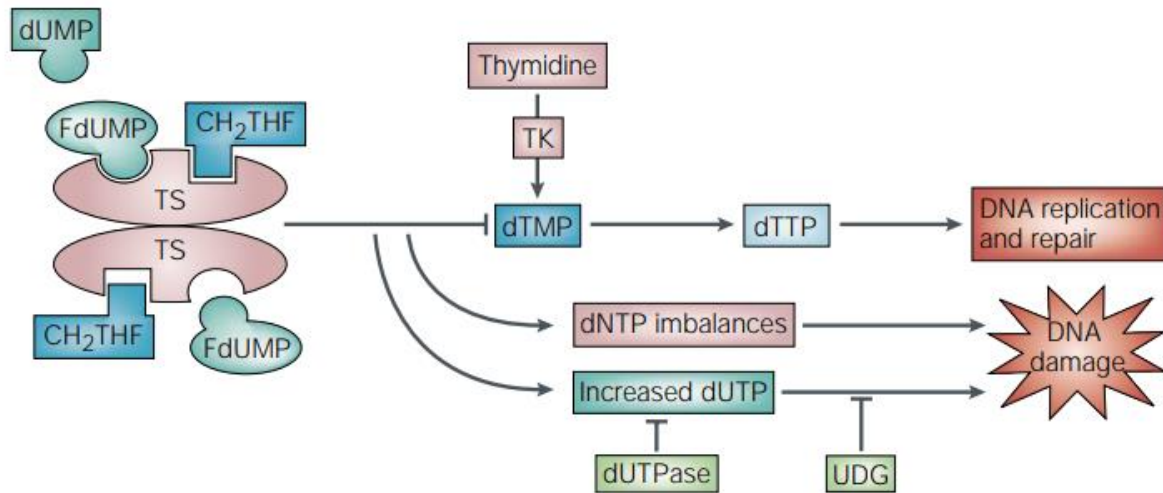


Figure 5. Mécanisme d'inhibition de la thymidylate synthase par le 5-FU.(

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigu>)

Alors que, la Cytarabine est l'analogue de la cytosine. Elle se différencie de la cytosine par le remplacement du ribose par l'arabinose (O.Rechkoblit, et al.2019). Elle agit sur les enzymes intervenant dans la phase S du cycle cellulaire, en inhibant principalement l'ADN polymérase. Ce qui conduit à l'arrêt de la synthèse de l'ADN et donc bloquer la multiplication cellulaire entre la phase G1-S. Afin d'exercer son action elle doit être convertie en cytosine-arabinose-5'-monophosphate (Ara-CMP) en substituant le dCTP ce qui inhibe les ADN polymérases et interfèrent ainsi avec la synthèse de l'ADN . (A.Faruqi, et al. 2022).

4-4- Les anti-puriques

Ils représentent la catégorie des agents anti-cancéreux qui jouent le rôle des antagonistes des bases puriques conduisant à l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques en entrant en compétition avec les nucléotides puriques physiologiques. Ils peuvent être incorporés d'une manière erronée dans l'ADN ou l'ARN (BOUCHOUCHA S, et al. 2008).

4-5- Les alkylants

Les alkylants représentent la classe d'agents thérapeutiques la plus utilisée en chimiothérapie. C'est les premiers agents anticancéreux développés au cours de la première guerre mondiale. Ils sont composés d'un ou de plusieurs groupements alkyles (alcoyles), très

réactifs, et capables d'établir des **liaisons irréversible (covalentes)** avec des sites très nucléophiles . (Colvin M et al., 2003).

Leurs mode d'action consiste en le transfert d'un groupe alkyle sur les atomes d'oxygène et d'azote sur les bases adénine, guanine et cytosine, ces modifications peuvent être **monofonctionnels** induisant des monoadduits sur le brin d'ADN ou **bifonctionnels** formant ainsi des adduits intrabrin, interbrins ou entre ADN et protéines (**Figure 6**) (Katia Bourahla, et al. 2017).

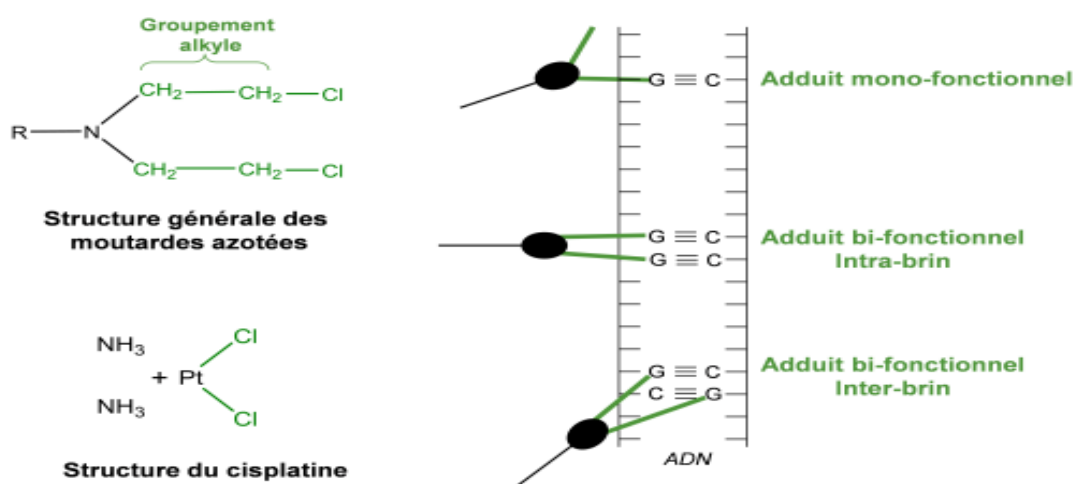


Figure 6 : Structure et mécanisme d'action des alkylants.

(<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmoodle.univ->)

C'est des modifications cytotoxiques qui interfèrent avec les processus de division cellulaire comme la la réplication et la transcription. Et ou via la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN. Ces perturbations conduisent à la mort cellulaire (GF Weber, et al. 2014).

4-6- Les modificateurs de l'ADN

Il s'agit des **antibiotiques cytotoxiques**, dont la première molécule identifiée est la **dactinomycine** en 1963. Par la suite ils ont développé une classe dont la structure est plus active, c'est la classe des anthracyclines. La première anthracycline a été développée en 1967 appelée **daunorubicine**, suivie par la **doxorubicine** en 1991 (Arcamone, et al. 2012).

Ils peuvent agir comme agents intercalant, qui s'insèrent entre deux paires de base de l'ADN ce qui conduit à des modifications dans les processus de transcription et de réplication d'ADN (F Yang, et al. 2013).

Cependant, ces modifications étaient incapables d'induire la cyto-toxicité de la cellule.

D'autres mécanismes ont ainsi été développés par la suite qui consistent en :

- Inhibition des topoisomérases (**Figure 7**), Il s'agit des inhibiteurs de topoisomérases I et II.
- Induction des peroxydations lipidiques membranaires via la libération des ROS.
- Provoquer des cassures multiples dans l'ADN grâce à l'activité endonucléases de ces agents cytotoxiques.

Enfin, Ce tableau classe les principaux modificateurs de l'ADN selon leurs modes d'action (**Tableau 2**).

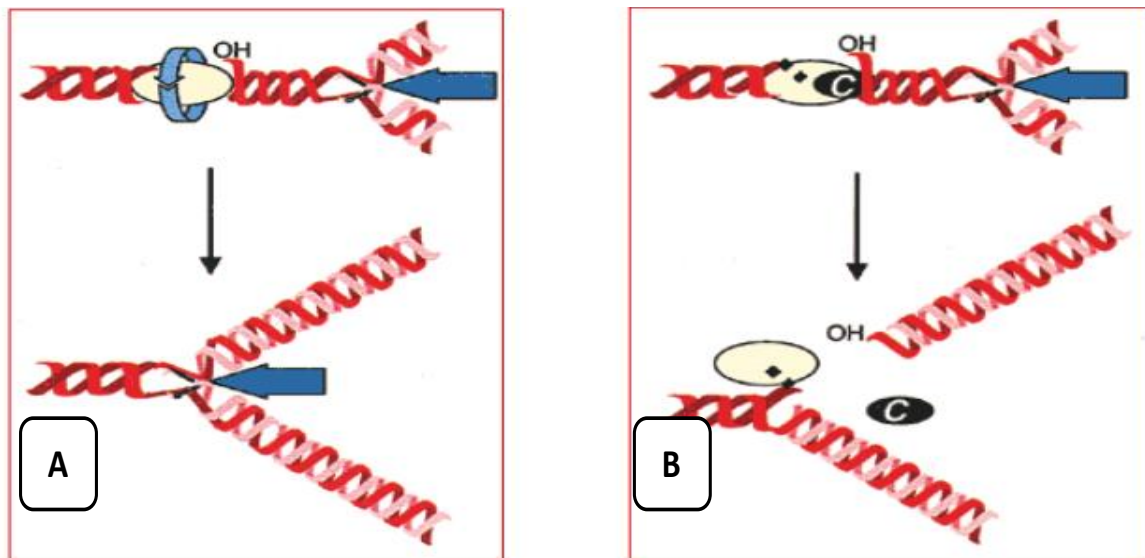


Figure 7. Mécanisme d'action des inhibiteurs de topoisomérases.

(<https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1475>)

- A)** introduction transitoire d'une coupure dans l'ADN pour permettre la rotation d'un brin sur l'autre et éviter la torsion de l'ADN au cours de la réplication. **B)** les inhibiteurs pharmacologiques des topoisomérases empêchent la religature du brin coupé ; il s'en suit une cassure définitive de l'ADN.

Tableau 2. Classification des agents anti-cancéreux modificateurs de l'ADN.(
<https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer>)

Cell Cycle-Specific (CCS) Agents	Cell Cycle-Nonspecific (CCNS)Agents
Antimétabolite (phase S) Capecitabine Cladribine Clofarabine Cytarabine (ara-C) Fludarabine 5-Fluorouracile (5-Fu) Gemcitabine 6-mercaptopurine(6-MP) Methotrexate (MTX) Nelarabine Pralatrexate 6-Thioguanine(6-TG)	les agents alkylants Altreamine Bendamustine Busulfan Carmustine Chlorambucil Cyclophosphamide Dacarbazine Lomustine Mechlorethamine Melphalan Temozolomide Thiotepa
inhibiteur de Topoisomérase II (la phase G1-S) Etoposide	Antibiotique antitumeurs Dactinomycine Mitomycine
inhibiteur de Topoisomérase I (Camptothécins, G2-M) Irinotecane Topotecane	Analogues platine Carboplatine Cisplatine Oxaliplatine
Taxanes (la phase M) Albumine-bound paclitaxel Cabazitaxel Docetaxel Paclitaxel	Anthracyclines Daunorubicine Doxorubicine Epirubicine Idarubicine Mitoxantrone
Vinca alcaloïdes (la phase M) Vinblastine Vincristine Vinorelbine	
inhibiteur de Antimicrotubule (la phase M) Ixabepilone Eribuline	
Antibiotique Antitumeur (la phase G2-M) Bleomycine	

4-7- Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau c'est des agents anti-cancéreux qui peuvent se lier à la tubuline qui entre dans la composition du fuseau mitotique et qui joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette.

Ils vont ainsi désorganiser la ségrégation des chromosomes au moment de la mitose et entrainer la mort de la cellule (**Figure 8**). On distingue plusieurs types de poisons du fuseau (on parle aussi d'agents tubulo-affines) en fonction de leur structure, de leur origine (souvent naturelle) et de leur site de liaison sur la tubuline ayant des conséquences diverses sur les microtubules. (Amira BELAI, et al.2022).

- Les **alcaloïdes de la Pervenche** ou vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vinflunine) empêchent la polymérisation des microtubules et les déstabilisent. (M.Moudi, et al.2013).

- Les **taxanes** sont, à l'inverse, des stabilisateurs du fuseau car ils empêchent sa dépolymérisation et stimule sa polymérisation.

- L'**eribuline** est un analogue de synthèse de l'halichondrine B qui provient d'une éponge marine *Halichondria okadai*. Elle inhibe la croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement, la tubuline étant piégée dans des agrégats non productifs. (McBride A et al.,2012).

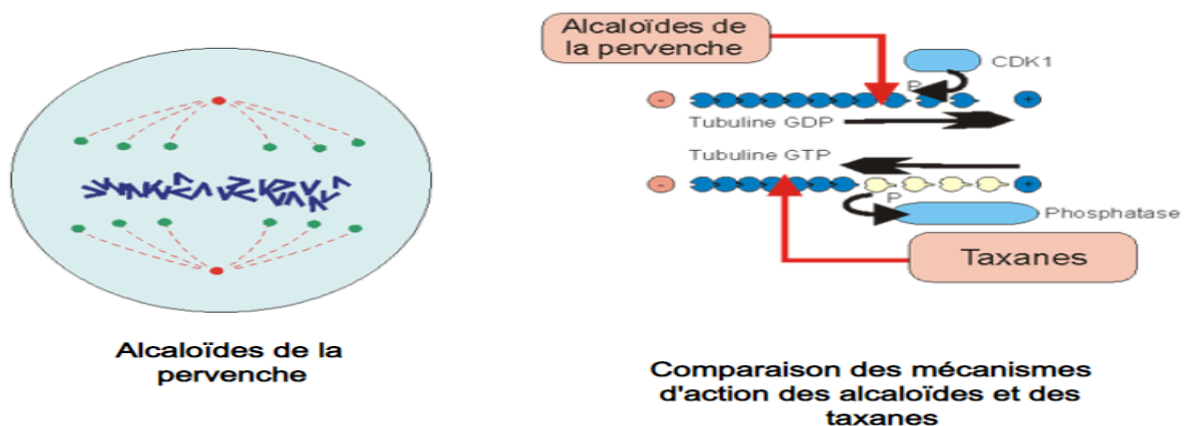


Figure 8. Mécanisme d'action des modificateurs du fuseau.

(<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fslideplayer.fr%2Fslide%2F3>)

5- Biotransformation de la chimiothérapie : Aperçu des voies métaboliques et implications pour l'efficacité et la toxicité des médicaments

5-1- Généralités

La chimiothérapie joue un rôle crucial dans le traitement du cancer, visant à éradiquer ou à contrôler les cellules malignes. Le succès de la chimiothérapie repose non seulement sur le choix des agents chimiothérapeutiques, mais aussi sur le devenir métabolique de ces médicaments dans le corps humain. La biotransformation, également connue sous le nom de métabolisme des médicaments, désigne les processus enzymatiques qui convertissent les agents chimiothérapeutiques en métabolites, pouvant être actifs ou inactifs.

Ces transformations se produisent principalement dans le foie, mais peuvent également avoir lieu dans d'autres tissus, tels que les intestins, les poumons et les reins.

Comprendre les voies de biotransformation des agents chimiothérapeutiques est essentiel pour optimiser l'efficacité des médicaments tout en minimisant leur toxicité (V. Schirmacher, et al.2019 ; J. Shanu-Wilson, et al.2020)

5-1-1- Phase I de la biotransformation

Les réactions de la phase I de la biotransformation impliquent l'introduction ou l'exposition de groupes fonctionnels sur la molécule du médicament parent. Ces réactions sont généralement médiées par un groupe d'enzymes appelées enzymes du cytochrome P450 (CYP), qui se trouvent principalement dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes. Les enzymes du CYP catalysent une variété de réactions, notamment l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse (Phang-Lyn et al.,2022).

Les réactions d'oxydation, telles que l'hydroxylation, la déalkylation et la déamination oxydative, sont les réactions de phase I les plus courantes dans la biotransformation de la chimiothérapie. L'ajout d'un groupe hydroxyle à la molécule du médicament peut améliorer sa solubilité dans l'eau, facilitant ainsi son élimination du corps. Cependant, certains métabolites générés par les réactions de la phase I peuvent être réactifs et potentiellement toxiques, nécessitant une détoxification supplémentaire dans les réactions de la phase II (Rao et al., 2022).

5-1-2- Phase II de la biotransformation

Les réactions de la phase II de la biotransformation impliquent la conjugaison de groupes fonctionnels aux métabolites générés lors de la phase I. Les réactions de conjugaison améliorent la solubilité dans l'eau des métabolites du médicament, permettant leur excrétion par les reins ou la bile (S.Phang-Lyn, et al.2022).

Les principales réactions de la phase II impliquées dans la biotransformation de la chimiothérapie comprennent la glucuronidation, la sulfatation, l'acétylation, la méthylation et la conjugaison avec le glutathion (Feng et al.,2019).

La glucuronidation est la réaction de conjugaison la plus courante, médiée par des enzymes appelées UDP-glucuronosyltransférases (UGT). Ces enzymes transfèrent un résidu d'acide glucuronique à partir de l'UDP-glucuronate sur le métabolite du médicament, ce qui entraîne la formation d'un conjugué glucuronide (Yang et al. ,2017).

La sulfatation est médiée par les sulfotransférases, implique l'ajout d'un groupe sulfate au métabolite du médicament, tandis que l'acétylation, catalysée par les N-acétyltransférases, ajoute un groupe acétyle.

Les réactions de méthylation, médiées par les méthyltransférases, et la conjugaison avec le glutathion, médiée par les glutathion S-transférases (GST), jouent également un rôle essentiel dans la biotransformation de la chimiothérapie (Jančová et al.,2012).

5-2- Facteurs influençant la biotransformation de la chimiothérapie

Plusieurs facteurs peuvent influencer la biotransformation des agents chimiothérapeutiques, et ainsi affecter leur efficacité et leur toxicité (Zaal et al.,2018).

- Les polymorphismes génétiques dans les enzymes de métabolisation des médicaments peuvent entraîner une variabilité interindividuelle dans le métabolisme des médicaments. Par exemple, certains individus peuvent présenter des variations génétiques qui entraînent une réduction de l'activité des enzymes du CYP, conduisant à un métabolisme plus lent des médicaments et à une exposition accrue aux médicaments.
- Les individus avec une activité enzymatique accrue peuvent métaboliser les médicaments plus rapidement, ce qui peut entraîner des concentrations médicamenteuses sous-optimales pour une efficacité thérapeutique (Zanger et al.,2013).

- Les polymorphismes dans les enzymes de la phase II, tels que les UGTs et les GSTs, peuvent également influencer la biotransformation des médicaments.
- De plus, des interactions médicamenteuses peuvent survenir si un agent chimiothérapeutique inhibe ou induit l'activité des enzymes de métabolisation des médicaments, ce qui modifie le métabolisme des médicaments co-administrés (Gummadi et al., 2021).

Cela souligne l'importance de prendre en compte les variations individuelles et les interactions médicamenteuses potentielles lors de la conception de la chimiothérapie.

6- Effets secondaires de chimiothérapie

La compréhension de la biotransformation des agents de chimiothérapie est essentielle pour optimiser leur utilisation clinique, minimiser les effets indésirables et maximiser leur efficacité thérapeutique (Nurgali, et al.2018)

- **Nausées et vomissements** : La chimiothérapie peut provoquer des nausées et des vomissements. Ces symptômes peuvent être contrôlés avec des médicaments antiémétiques prescrits par votre médecin (Rao et al., 2012).
- **Fatigue** : La chimiothérapie peut entraîner une fatigue intense qui peut durer pendant et après le traitement. Il est important de se reposer suffisamment et de gérer son énergie (Lop et al., 2004).
- **Perte de cheveux** : Certains médicaments de chimiothérapie peuvent entraîner une perte de cheveux. La repousse des cheveux se produit généralement après la fin du traitement (Trueb et al., 2010).
- **Myélosuppression** : Certains médicaments de chimiothérapie peuvent supprimer la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse. Cela peut entraîner une anémie (faible numération des globules rouges), une diminution des plaquettes (augmentant le risque de saignement) et une diminution des globules blancs (augmentant le risque d'infections). Des transfusions sanguines ou des facteurs de croissance peuvent être nécessaires pour maintenir les niveaux sanguins adéquats (Taylor, et al. 2017).

- **Mucite** : La chimiothérapie peut causer une inflammation et des ulcérations douloureuses dans la bouche et la gorge, rendant l'alimentation difficile. Des bains de bouche spéciaux et des médicaments peuvent être prescrits pour soulager ces symptômes (Stone, et al. 2005).
- **Problèmes gastro-intestinaux** : La chimiothérapie peut provoquer des diarrhées, de la constipation, des crampes abdominales, des ballonnements, des brûlures d'estomac et des ulcérations dans le tube digestif (Muls, et al. 2013).
- **Changements de la peau et des ongles** : Certains médicaments de chimiothérapie peuvent affecter la peau et les ongles, provoquant des rougeurs, une sécheresse, des démangeaisons, une sensibilité accrue au soleil, des ongles cassants ou décolorés (Mittal, et al.2022).
- **Problèmes de fertilité** : La chimiothérapie peut endommager les cellules reproductrices et entraîner une infertilité temporaire ou permanente. Avant le traitement, discutez avec votre médecin des options de préservation de la fertilité si cela est une préoccupation pour vous (Blumenfeld et al., 2013).
- **Troubles de la fonction cognitive** : Certains patients peuvent éprouver des difficultés de concentration, de la confusion mentale, une diminution de la mémoire et une altération des fonctions cognitives. On appelle cela parfois "chimio-cerveau" ou "brouillard chimiothérapie". Ces symptômes sont généralement temporaires, mais peuvent persister chez certains patients (Nelson, et al., 2013).
- **Problèmes cardiaques** : Certains médicaments de chimiothérapie peuvent entraîner des problèmes cardiaques, tels que des arythmies ou une diminution de la fonction cardiaque. Votre équipe médicale surveillera votre santé cardiaque tout au long du traitement (Truong et al., 2014).
- **Changements hormonaux** : Certains médicaments de chimiothérapie peuvent perturber les niveaux hormonaux, ce qui peut entraîner des bouffées de chaleur, des changements de libido, des problèmes menstruels et d'autres symptômes (L. Kligman,et al, 2010).

Il est important de noter que tous les patients ne ressentent pas tous ces effets secondaires, et leur intensité peut varier. Il est essentiel de communiquer régulièrement avec votre équipe médicale pour discuter des effets secondaires que vous ressentez et obtenir un soutien approprié pour les gérer (Warrington, et al., 2019)

Partie Bibliographique
Chapitre II: Pathologie des
Mucites

Chapitre II : Pathologie des Mucites

1- Définition des mucites

La mucite est un effet secondaire fréquent des traitements oncologiques induite par chimiothérapie ou radiothérapie. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse le plus souvent localisée au niveau de la bouche mais pouvant également toucher le reste du tractus digestifs jusqu'à la muqueuse génitale.

Elle est due à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent résultant à une ulcération. Elle peut se manifester sous diverses formes cliniques plus ou moins sévères (grade 1 à 4) et apparait sous forme d'ulcères 7 à 14 jours après la chimiothérapie (Bensadoun and Caillot 2013).

2- Facteurs de risque des mucites

Des facteurs de risque associés au développement et à la sévérité des mucites ont été identifiés grâce à des recherches approfondies et à des observations cliniques. Divers facteurs contribuent à la susceptibilité individuelle aux mucites et peuvent influencer leur gravité. L'un des principaux facteurs de risque est le type et l'intensité du traitement du cancer reçu, notamment les agents de chimiothérapie et la radiothérapie.

L'apparition des effets secondaires induits par les traitements est souvent influencé par d'autres facteurs associés aux profile physiologique des patients, leur mode de vie et les habitudes alimentaires et certaines facteurs environnementales ainsi qu'aux propriété des médicaments utilisé dans les traitements. Selon l'origine de ces effets on peut les classés comme suit :

2-1- Facteurs de risques liés aux caractéristiques des patients.

2-1-1- Polymorphisme génétique

Certaines variations génétiques au niveau des gènes codant pour les enzymes responsables du métabolisme des médicaments peuvent présenter un risque accru de développer des mucites (Robien, Schubert et al. 2004, Cho, Park et al. 2007) (**Tableau 3**).

Tableau 3. Variations génétiques impliqués dans le développement des Mucites. (<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00638414>)

Enzyme	Polymorphisme	Type de médicaments	Type d'anomalies
DihydroPyrimidine Déshydrogénase (DPD)	Polymorphismes Déficit	5- Fluoro-uracile	Mucite
Thymidylate Synthase (TYMS)	Polymorphismes	5- Fluoro-uracile	Mucite sévère
Méthylène TetraHydrofolate Réductase (MTHFR)	Polymorphismes 677TT	Méthotrexate	Mucite sévère

2-1-2- Rôle de la flore intestinale

La flore bactérienne de la bouche et de l'intestin joue un rôle important dans l'activation des cellules immunitaires, tels que les cellules NK, les macrophages et les cellules dendritiques. Aussi, il est connu que les micro-organismes peuvent induire la production de cytokines pro-inflammatoires (Stringer and Logan 2015). Suite à la fixation des molécules associés aux pathogènes aux récepteurs toll-like (TLR) et activation du NF κ B. Ceci peut participer dans l'initiation et l'exacerbation des mucites. Mais, il n'existe aucune preuve concluante que la flore bactérienne de la bouche et de l'intestin joue un rôle actif dans le développement de la mucite (Basile, Di Nardo et al. 2019).

2-1-3- Rôle de la réponse immunitaire innée et adaptative

Le système immunitaire innée joue un rôle majeur dans le recrutement des cellules inflammatoires et l'interaction entre l'épithélium et les cellules dendritiques et les macrophages (Srikrishna and Freeze 2009, Sonis 2011). En particulier le traitement du cancer peut activer des dommages cellulaires en générant des modèles moléculaires associés aux dommages (DAMPs) ou (PAMP) qui sont identifiés par les récepteurs de reconnaissance de forme (PRR) augmentant ainsi les effets pro-inflammatoires et la production de cytokines. Ceci conduit au recrutement des cellules immunitaires qui favorisent l'induction des lésions tissulaires. De plus, les macrophages jouent également un rôle important dans l'apparition des mucites induite par chimiothérapies (Lima-Júnior, Freitas et al. 2014).

2-2- Facteurs de risques liés aux caractéristiques des médicaments

Les médicaments anti-cancéreux peuvent induire des mucites en fonction de la durée du traitement, du schéma thérapeutique et des voies d'administration. De plus, le risque et la gravité augmente avec le traitement pour un effet cumulatif.

L'administration à long terme où répétée de faibles doses de médicaments cytotoxiques est associée à un risque plus élevé de développer une mucite. Alors que pour certains médicaments les fortes doses de melphan et de cytarabine augmentant le risque de mucite (Sibaud and Vigarios 2015).

3- Physiopathologie de la mucite buccale

La mucite est un effet secondaire fréquent et invalidant des traitements contre le cancer, en particulier la chimiothérapie et la radiothérapie. Elle se caractérise par une inflammation et des lésions des muqueuses tapissant le tractus gastro-intestinal, la cavité buccale et d'autres surfaces muqueuses.

La mucite se manifeste par le développement d'ulcères douloureux, d'érythème et d'inflammation des tissus muqueux. Elle a un impact significatif sur la qualité de vie des patients atteints de cancer et peut entraîner des retards ou des modifications de traitement.

3-1- Architecture de la muqueuse buccale

La muqueuse buccale présente différentes structures et fonctions selon les régions de la cavité buccale. On peut distinguer trois principaux types de muqueuse en fonction de leur rôle principal. (Squier et, al.2010)

Tout d'abord, **la muqueuse mobile**, également appelée doublure, se trouve dans les lèvres, les joues, les vestibules et le plancher de la bouche, ainsi que sur la surface ventrale de la langue et le palais mou. Elle est composée d'un épithélium squameux stratifié non kératinisé.

Ensuite, **la muqueuse masticatoire** recouvre les surfaces impliquées dans la mastication des aliments, telles que le palais dur et les gencives. Elle est caractérisée par la présence d'un épithélium squameux stratifié kératinisé ou parakératinisé.

Enfin, **la muqueuse spécialisée** se trouve sur la surface dorsale de la langue. Chaque type de muqueuse présente des altérations structurelles importantes adaptées à sa fonction spécifique.

La muqueuse buccale est composée de trois principales couches. La plus externe est l'épithélium squameux stratifié, suivi de la membrane basale, puis du tissu conjonctif composé de la lamina propria et de la sous-muqueuse (**Figure 9**). (Squier et, al.2010)

- a- L'épithélium buccal** forme une barrière entre les tissus internes et l'environnement buccal. Il est constitué de cellules étroitement liées les unes aux autres et dispose de divers types de jonctions, telles que les jonctions serrées, les jonctions lacunaires et les jonctions d'ancrage. Les kératinocytes et les cellules non kératinocytaires sont les deux grandes catégories de cellules présentes dans l'épithélium buccal. Les kératinocytes subissent une maturation, une kératinisation et une desquamation, tandis que les cellules non kératinocytaires ont des fonctions spécifiques telles que la production de mélanine ou le rôle immunitaire.
- b- La membrane basale**, située entre la couche basale de l'épithélium et le tissu conjonctif, est une structure composée de trois couches. Elle joue un rôle crucial dans l'adhérence entre l'épithélium et le tissu conjonctif, ainsi que dans le soutien mécanique de l'épithélium et la prévention du passage des cellules et des macromolécules.
- c- La lamina propria** est un tissu conjonctif qui soutient l'épithélium buccal et contient des cellules, des vaisseaux sanguins, des éléments neuronaux et des fibres de soutien. Elle se divise en deux couches : la couche papillaire superficielle et la couche réticulaire. Les fibres de collagène sont organisées différemment dans ces deux couches.
- d- La sous-muqueuse**, située sous la lamina propria, est une couche de tissu fibrocollagène et élastique contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs. Elle peut également contenir du tissu adipeux, des glandes salivaires mineures, du tissu lymphoïde et du muscle, en fonction de son emplacement dans la cavité buccale.

La muqueuse buccale présente donc une structure complexe et des caractéristiques spécifiques adaptées à ses différentes fonctions dans la cavité buccale. (Szipirglas and Slama 1999).

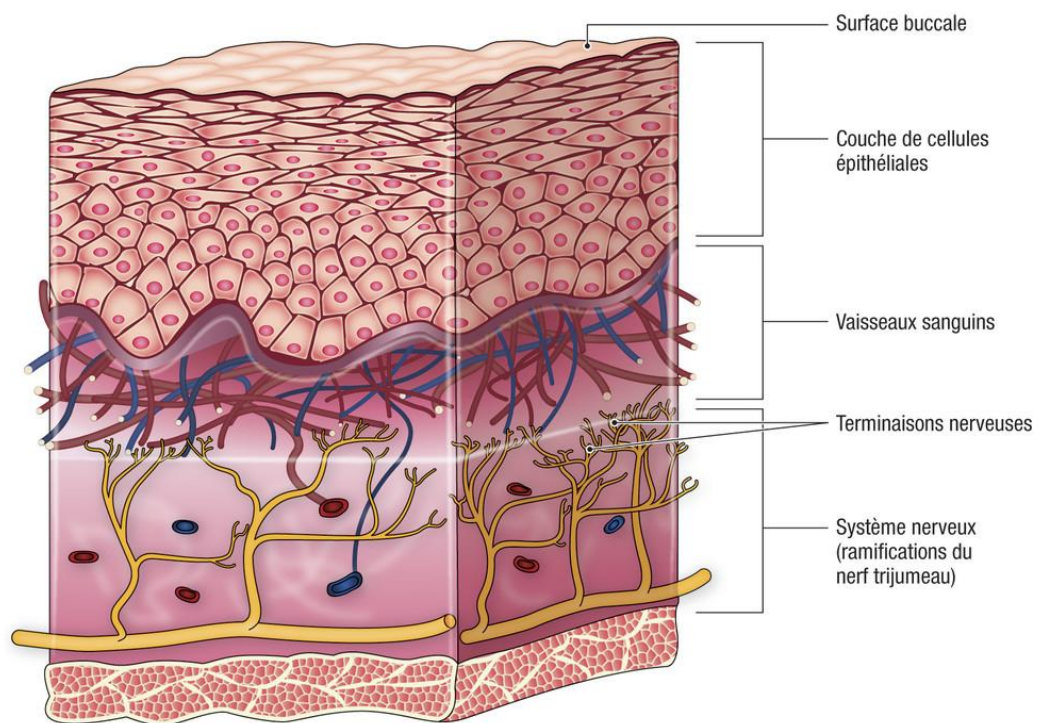


Figure 9. histologie de la muqueuse buccale (Szpirglas and Slama 1999).

3-2- Physiopathologie de la mucite : mécanismes et voies moléculaires

La mucite est une affection inflammatoire complexe caractérisée par l'inflammation, l'ulcération et les lésions des muqueuses tapissant le tractus gastro-intestinal, la cavité buccale et d'autres surfaces de muqueuses. Elle commence par l'activation de cytokines pro-inflammatoires, du stress oxydatif et de la libération de radicaux libres. (Vincent 2011)

Ces facteurs endommagent les cellules épithéliales et déclenchent une cascade d'événements, notamment l'apoptose, la dysfonction de la barrière muqueuse et l'invasion microbienne.

De plus, la réponse inflammatoire induit la libération de médiateurs inflammatoires et active les cellules immunitaires, exacerbant les lésions tissulaires.

Elle est couramment associée aux traitements contre le cancer tels que la chimiothérapie et la radiothérapie.

Comprendre la physiopathologie sous-jacente de la mucite est essentiel pour développer des stratégies de prévention et de prise en charge efficaces. Nous allons détaillée ci-dessous les

mécanismes et les voies moléculaires impliqués dans la physiopathologie de la mucite (Vincent 2011) (**Figure 10**) :

3-2-1- Phase d'initiation

La phase d'initiation de la mucite est déclenchée par les effets cytotoxiques de la chimiothérapie ou de la radiothérapie sur les cellules à division rapide, notamment les cellules épithéliales tapissant les surfaces de la muqueuse.

Cela entraîne des dommages à l'ADN et des réponses de stress cellulaire. La libération de cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1 bêta (IL-1 β), ainsi que l'activation de facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et la protéine activateur-1 (AP-1), déclenchent la cascade inflammatoire (Pulito, Cristaudo et al. 2020).

3-2-2- Sur-régulation des médiateurs inflammatoires

Les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs de transcription sur-régulent l'expression et la libération de médiateurs inflammatoires supplémentaires, tels que l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8) et la prostaglandine E2 (PGE2).

Ces médiateurs contribuent à l'amplification de la réponse inflammatoire, au recrutement des cellules immunitaires et à l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Dommages à la barrière épithéliale : Les médiateurs inflammatoires, associés aux espèces réactives de l'oxygène (ERO) générées pendant le traitement, perturbent l'intégrité de la barrière épithéliale. Cette perturbation permet la translocation de produits microbiens, tels que les lipopolysaccharides (LPS), dans la lamina propria. La fonction barrière compromise entraîne une perméabilité accrue des muqueuses et l'exposition des tissus sous-jacents aux contenus luminaux (Vincent 2011).

3-2-3- Activation de la réponse immunitaire

La libération de médiateurs inflammatoires et la présence de produits microbiens activent les cellules immunitaires, y compris les macrophages et les lymphocytes T. Les macrophages libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines supplémentaires, favorisant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires. Les lymphocytes T contribuent à la cytotoxicité observée dans la mucite par cytotoxicité cellulaire directe et libération de molécules cytotoxiques (Pulito, Cristaudo et al. 2020).

3-2-4- Apoptose et mort cellulaire

La combinaison des dommages à l'ADN, des cytokines inflammatoires et des molécules cytotoxiques conduit à l'activation des voies apoptotiques dans les cellules épithéliales. L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée qui contribue à la perte de l'intégrité épithéliale et à l'ulcération muqueuse. De plus, le taux de renouvellement élevé des cellules muqueuses les rend plus sensibles aux effets cytotoxiques du traitement. (Pulito, Cristaudo et al. 2020).

3-2-5- Inflammation neurogène

Les neuropeptides, tels que la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), libérés par les fibres nerveuses sensorielles en réponse aux lésions tissulaires et à l'inflammation, contribuent à la composante neurogène de la mucite. Ces neuropeptides favorisent la vasodilatation, une perméabilité vasculaire accrue et le recrutement de cellules immunitaires, amplifiant ainsi davantage la réponse inflammatoire.

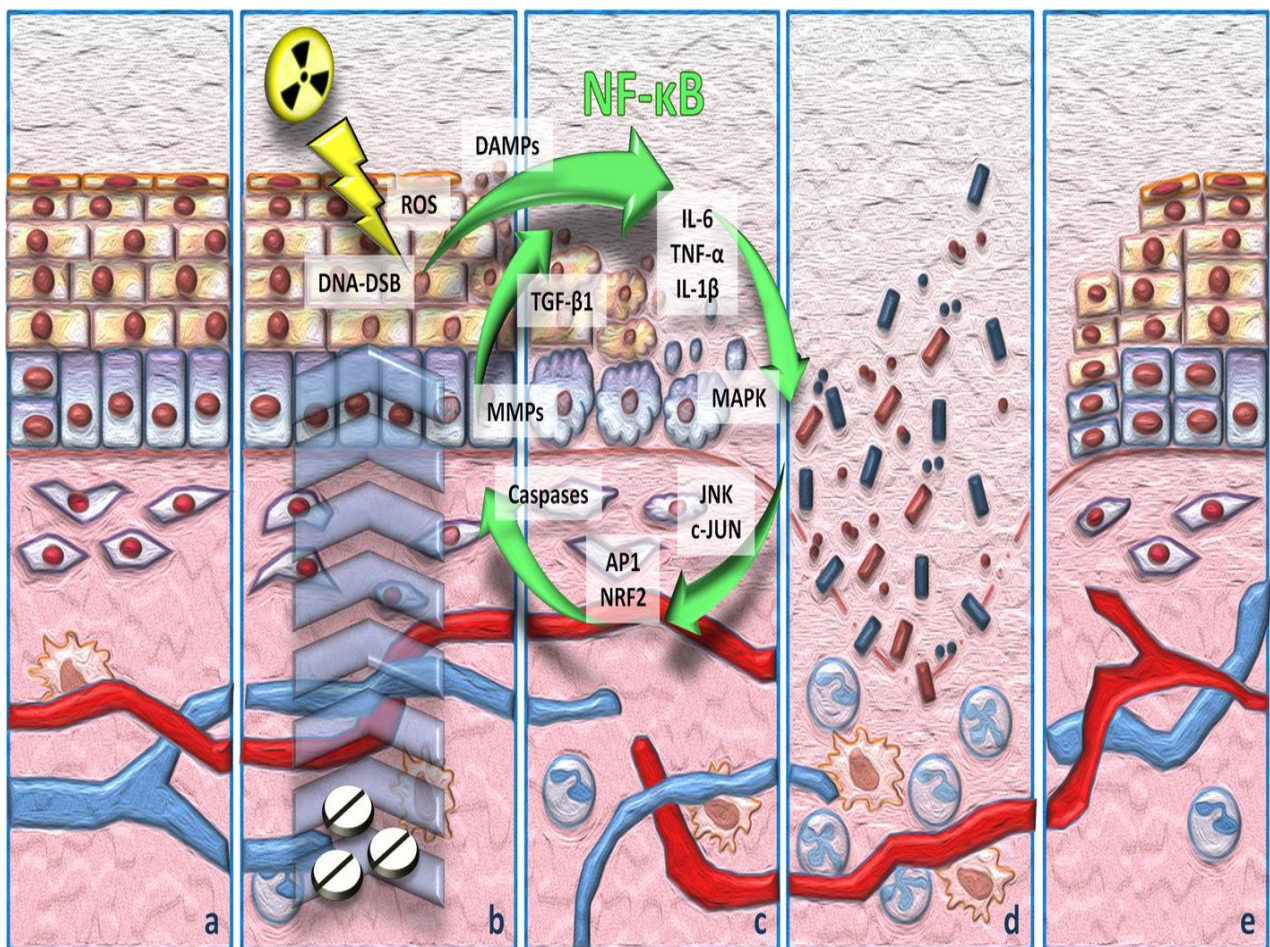


Figure 10. Mécanisme de physiopathologie des mucites (Pulito, Cristaudo et al. 2020).

4- Présentation clinique

Les mucites peuvent affecter différentes parties du corps, la mucite buccale étant la forme la plus courante. Les patients peuvent ressentir des douleurs, des difficultés à avaler, des gênes buccales et une altération de la sensation du goût.

Dans les cas graves, les mucites peuvent entraîner une perte de poids significative, une malnutrition et un risque accru d'infections.(Léa Guerrini ,et al.2019).

Des outils d'évaluation clinique, tels que l'échelle de toxicité buccale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE), sont utilisés pour mesurer la gravité des mucites.

La présentation clinique des mucites varie en fonction des surfaces muqueuses affectées et de la gravité de la maladie. Les mucites se manifestent généralement dans la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal et d'autres régions de la muqueuse.

La mucite buccale est la forme la plus répandue et facilement observable de mucite. Les patients atteints de mucite buccale ressentent souvent des douleurs, un érythème (rougeur) et une inflammation de la muqueuse buccale. La gravité des symptômes peut aller d'un léger inconfort à une douleur intense, ce qui peut considérablement altérer l'apport oral et la qualité de vie. Par conséquent, les patients peuvent rencontrer des difficultés à avaler (dysphagie), ce qui entraîne une réduction de l'apport alimentaire et une perte de poids ultérieure. Des modifications de la sensation du goût, telles qu'une perception altérée ou diminuée du goût (dysgueusie), peuvent également se produire. De plus, la mucite buccale augmente le risque d'infections buccales, notamment la candidose (muguet buccal), en raison de l'intégrité compromise de la muqueuse buccale.(Pulito, Cristaudo et al. 2020).

Les mucites peuvent également affecter le tractus gastro-intestinal, entraînant des symptômes tels que des douleurs abdominales, des diarrhées et des nausées. Dans les cas graves, les mucites peuvent provoquer des ulcérations et des saignements de la muqueuse gastro-intestinale, entraînant des saignements gastro-intestinaux et des méléna (selles noires et goudroneuses). Ces symptômes gastro-intestinaux peuvent aggraver la malnutrition et la déshydratation, en particulier lorsqu'ils sont accompagnés d'une diminution de l'apport oral. Dans certains cas, les mucites peuvent également toucher d'autres surfaces muqueuses, telles

que le tractus respiratoire, provoquant une toux, un essoufflement et une susceptibilité accrue aux infections respiratoires.

La gravité des mucites est souvent évaluée à l'aide de systèmes de classification standardisés, tels que l'échelle de toxicité buccale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE). Ces échelles prennent en compte différents facteurs, notamment l'étendue et la gravité de l'érythème muqueux, de l'ulcération et de l'impact sur l'apport oral et les activités quotidiennes. La classification des mucites aide les professionnels de santé à déterminer les stratégies de prise en charge appropriées et à guider les décisions de traitement.

Il est essentiel que les professionnels de santé surveillent de près et évaluent les patients atteints de mucites tout au long du traitement du cancer afin de pouvoir initier rapidement des interventions et gérer efficacement les symptômes. En reconnaissant les manifestations cliniques des mucites, les professionnels de santé peuvent fournir les soins de soutien appropriés, notamment la gestion de la douleur, le soutien nutritionnel et la prévention des infections, afin d'atténuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients tout au long de leur parcours de traitement contre le cancer .(Pulito, Cristaudo et al. 2020) .

5- Prévention et prise en charge thérapeutiques

La prévention des mucites est cruciale pour minimiser leur impact sur les patients. Les stratégies comprennent l'utilisation de la cryothérapie buccale, le maintien de l'hygiène buccale et l'administration de certains médicaments, tels que les facteurs de croissance des kératinocytes et le palifermine. De plus, le soutien nutritionnel, la gestion de la douleur et l'utilisation d'agents topiques, tels que les rince-bouches et les agents protecteurs muqueux, peuvent aider à soulager les symptômes et favoriser la guérison. Les avancées récentes, notamment l'utilisation de la thérapie par photobiomodulation et de nouvelles thérapies ciblées, montrent des promesses dans la gestion des mucites. (Léa Guerrini ,et al.2019).

La prévention et la prise en charge des mucites sont essentielles pour minimiser leur impact sur les patients subissant des traitements contre le cancer. Une approche globale combinant des mesures préventives, des soins de soutien et des interventions ciblées peut aider à réduire l'incidence, la gravité et la durée des mucites. Le contexte scientifique suivant décrit diverses stratégies utilisées pour la prévention et la prise en charge des mucites.

5-1- Soins buccaux

Maintenir une bonne hygiène buccale est primordial pour prévenir les mucites buccales. Un brossage régulier des dents avec une brosse à poils souples, l'utilisation de rince-bouche non alcoolisés et l'évitement d'irritants tels que le tabac et l'alcool peuvent aider à réduire le risque de mucites buccales. Des pratiques douces de soins buccaux, notamment l'utilisation de bâtonnets-tampons pour nettoyer la cavité buccale chez les patients atteints de mucites graves, sont recommandées.

5-2- Cryothérapie

La cryothérapie buccale, également connue sous le nom de thérapie par le froid, consiste à utiliser des copeaux de glace ou une solution saline glacée pendant l'administration de chimiothérapie. Refroidir la cavité buccale avant, pendant et après la chimiothérapie peut aider à rétrécir les vaisseaux sanguins, réduire le flux sanguin vers la muqueuse buccale et limiter l'exposition des tissus sains aux agents cytotoxiques. Cette approche a montré des résultats prometteurs dans la réduction de la gravité et de la durée des mucites buccales.

(Léa Guerrini ,et al.2019).

5-3- Médicaments

Certains médicaments sont utilisés pour prévenir ou gérer les mucites. Par exemple, le palifermine, un facteur de croissance recombinant des kératinocytes humains, a été approuvé pour une utilisation chez les patients subissant une chimiothérapie à haute dose et une radiothérapie. Il favorise la croissance et la réparation de la muqueuse buccale et gastro-intestinale. D'autres agents, tels que le sucralfate et les bains de bouche à l'hydrochlorure de benzidamine, ont démontré certains avantages dans le soulagement des symptômes et la protection de la muqueuse.

5-4- Soutien nutritionnel

Maintenir une nutrition adéquate est crucial pour soutenir le processus de guérison et minimiser l'impact des mucites. Des conseils nutritionnels et des suppléments, notamment des régimes riches en calories et en protéines, sont souvent recommandés. Dans les cas graves où l'apport oral est compromis, une nutrition entérale ou parentérale peut être nécessaire pour assurer un apport adéquat en nutriments.

5-5- Gestion de la douleur

Une gestion efficace de la douleur est essentielle pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de mucites. Les interventions pharmacologiques, telles que les analgésiques et les anesthésiques topiques, peuvent soulager la douleur buccale. Les approches non pharmacologiques, notamment les bains de bouche avec du sérum physiologique ou du bicarbonate de sodium, peuvent également aider à soulager l'inconfort.

5-6- Nouvelles thérapies

Les thérapies émergentes, comprenant des facteurs de croissance, des modulateurs de cytokines et la thérapie par photobiomodulation, montrent des promesses dans la prévention et la prise en charge des mucites. Ces interventions ciblées visent à atténuer les processus inflammatoires sous-jacents et à favoriser la réparation tissulaire. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir leur efficacité et leur utilisation optimale dans la pratique clinique.

En conclusion, la prévention et la prise en charge des mucites nécessitent une approche multidimensionnelle comprenant des soins buccaux, la cryothérapie, des interventions médicamenteuses, un soutien nutritionnel, la gestion de la douleur et l'utilisation d'agents protecteurs muqueux. (Léa Guerrini ,et al.2019).

Partie pratique
Matériels et méthodes

I- Matériels et méthodes

Cette étude vise à déterminer les mucites induites par chimiothérapie lors du traitement des patients atteints du cancer, ainsi d'évaluer le degré de sévérité et le grade des mucites. Et identifier les facteurs impliqués dans l'apparition des mucites, ainsi de déterminer le type de médicament le plus inflammatoire de la muqueuse.

1- Caractéristiques de l'étude

1-1- Type d'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive, observationnelle et analytique.

1-2- Période de l'étude

L'étude se déroule pendant 1 mois, du 05 Mars au 05 Mai 2023.

1-3- Lieu d'étude

Cette étude a été réalisée au niveau du service d'oncologie médicale du centre hospitalo-universitaire Mohamed Ben Badis de Constantine (CHUC).

La consultation bucco-dentaire à la recherche de la mucite chimio-induite est effectuée au même lieu hospitalier de la prise en charge des patients cancéreux, il s'agit du Service d'Oncologie Médical de Constantine.

1-4- Population d'étude

Notre étude a concerné 50 patients cancéreux atteints des mucites lors de la chimiothérapie sans distinction d'âge, de sexe et le type du cancer.

➤ Critères d'inclusion

Tout patient ayant les critères suivants ont été sélectionnés pour notre étude :

- Tout patients atteints du cancer.
- Tout patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie.
- Tout patient n'ayant pas consommé le tabac, alcool ou la chique.

- Absence de lésion préexistante comme aphte, ulcération ou lésion inflammatoire au niveau de la muqueuse buccale.

➤ **Critères d'exclusion**

L'exclusion concerne les patients cancéreux :

- Recevant une chimiothérapie qui n'ont pas développé de mucite.
- Tout patient ayant une atteinte orale aigue (Exe: abcès).
- Patient fumeur, alcoolique.
- Patient sous antibiotiques et antiseptiques.
- Patient édenté : Ne peut pas répondre à notre objectif principal.

1-5- Moyens de l'étude (Moyens humains)

- 3 étudiants en biologie (spécialité toxicologie).
- Dr. En biologie.
- Médecin en oncologie.
- L'archiviste du service d'oncologie.

2- Protocole de l'étude

2-1- Déroulement de l'étude

Les médecins responsables des centres de prise en charge des cancéreux ont assisté à un briefing où ils ont eu des informations au sujet de l'étude afin d'être sollicités à participer au recrutement des patients.

Tous les patients atteints d'un cancer admis au niveau du Centre Hospitalo-Universitaires de Constantine pendant la période d'étude sont sélectionnés selon les critères (d'inclusion & d'exclusion) et informés systématiquement sur le sujet afin de donner leur consentement éclairé.

Après la programmation de la chimiothérapie, l'auteur de l'étude est informé sur la date du rendez-vous pour qu'il se présente afin de réaliser l'examen bucco-dentaire et l'étude du dossier médical pour chaque patient.

2-1-1- Phase préparatoire

Nous avons envoyé une demande au chef service d'oncologie de CHU Mohamed Ben Badis Constantine, L'avis favorable à été reçu le jour même.

2-1-2- Phase de collecte des données

Les informations ont été recueillies par le biais d'un questionnaire (ANNEXE ?) destiné à toute la population d'étude :

- Une consultation des dossiers des patients
- Une observation clinique de cavité buccale

A-Questionnaire des patients

Il comprend un ensemble des questions que nous posons au patient contenant ses informations personnelles et les facteurs de risque (HTA, Diabète, activité physique, allaitement, tabac, alcool).

Ainsi la recherche des effets secondaires résultant de la chimiothérapie, la présence des mucites, ainsi que le type des mucites, le grade et les différents médicaments impliqués dans le traitement des mucites.

B-Consultation des dossiers

L'études des dossiers des patient nous a permis de recueillir les informations que nous n'avons pas pu avoir par le questionnaire des patients ; état générale, paramètres anatomopathologiques, hématologiques et biochimiques, la pathologie traitée, protocole de la chimiothérapie, nombre de cure, grade de mucites.

2-2- Examinations et évaluation des mucites

2-2-1- Une observation clinique de la cavité buccale

L'évaluation buccale est réalisée par un seul examinateur (l'auteur de l'étude) au même lieu hospitalier de la prise en charge des malades entre le septième et 14ème jours de la chimiothérapie avec un plateau standard représenté par un kit d'instruments stériles à usage unique qui comporte : Miroir Précelle, Sonde lisse

2-2-2- Evaluation de la sévérité des Mucites

La muqueuse buccale est alors examinée à l'aide de la Grille de d'Eillers OAG (Oral Assessment Guide) (**Tableau ?**) qui permettra la recherche d'érythème, ulcération après une évaluation globale de l'état bucco-dentaire.

Tableau 4. la Grille de d'Eillers OAG.

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	Pondération		
			1	2	3
La voix	L'audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et ranque	Difficulté à parler
La déglutition	L'observation	Demander au malade d'avaler	Normale	Douleur lors de la dégradation	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 coloré	Fissurée Boursoufflé
La salive	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 Lèvres	Observation	Observer et toucher les tissus	Lisse rose et humide	Sèches et fissurées	Ulcération ou saignements
Les muqueuses	Le regarde	Observer et toucher les tissus	Roses et humide	Inflammatoires, avec l'inclusion de plaques blanches, pas d'ulcération	Ulcération et /ou saignement
Les gencives	Le regarde	Appuyer sur les gencives avec l'extrémité de la langue	Roses fermes et bien dessinées	Inflammatoires œdémateuse	Saignements spontanés ou lors de pressions
Les dents	Le regarde		Propres et sans débris	Plaques et débris bien localisés (entre les dents)	Plaques et débris généralisés sue toutes les gencives

Une fois la mucite est présente, on précise son grade et la période de son apparition selon la classification de l'organisation mondiale de la santé OMS (Organisation Mondial de la Santé) représentée par le tableau suivant :

Tableau 5. Classification de la sévérité des mucites selon l'OMS.

Grade	Signes fonctionnels
0	Pas des mucites
1	Erythème, sensation désagréable (douleur)
2	Erythème, ulcères, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire
5	Décès

Partie pratique
Résultats et Discussion

II- Résultats et Discussion

1- Etude de l'association des paramètres épidémiologique avec l'apparition des mucites buccales.

1-1- Sexe

La population d'étude comprend 45 sujets du sexe féminin soit 84.9% et 8 sujets du sexe masculin avec un pourcentage de 15.09% (**Figure 11**). On a observé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0.17 (Sexe ratio=nombre d'homme/nombre de femme = $8/45 = 0.17$). Cette observation peut être expliquée par la présence d'un pourcentage élevé des cancers féminins dans notre population 68% (soit 64% cancer du sein, 2% cancer de l'ovaire, 2% cancer du col d'utérus).

Par ailleurs, des résultats semblables ont été observés dans la zone de Tizi Ouzou par Bourahla et al. en 2017 où ils ont rapporté une prédominance féminine avec un pourcentage de 58,6% pour les patients atteints du cancer ayant développé des mucites buccales. Ces résultats suggèrent que l'apparition des mucites buccales peut être influencée par le sexe féminin. (Bourahli K, et al. 2017). Des études supplémentaires ont indiqué que le sexe féminin constitue un facteur de risque important pour le développement des mucites buccales. (Fadda G, et al. 2006).

De plus, des études antérieures suggèrent que les femmes sont plus susceptibles de développer des mucites buccales suite à un traitement par le 5-FU, due à la faible clairance de ce médicament chez les femmes par rapport aux hommes (Goldberg SL, et al. 2004) (Vokurka S, et al. 2006) (Chansky K, et al. 2005).

Hormis une étude en 2019, menée sur une population brésilienne avec un effectif de 413 patients atteints d'un cancer au niveau de la tête et du cou, on a obtenu des résultats contradictoires à ceux observés dans notre population d'étude rapportant un pourcentage élevé de l'apparition des mucites buccales chez le sexe masculin 78%. Cette observation peut être expliquée par le mode de vie appropriés aux hommes de cette région (hygiène dentaires, consommation du tabac, alcool...etc). (Pereira I, et al. 2019).

À partir de ces résultats, On peut conclure que les mucites buccales surviennent le plus souvent chez les cancers féminins plus précisément dans le cancer du sein. De plus, il paraît que les femmes sont plus susceptibles à développer des mucites buccales lors d'un traitement par chimiothérapie.

Tableau 6: Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le sexe.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	45	84.90 %
Homme	8	15.09%

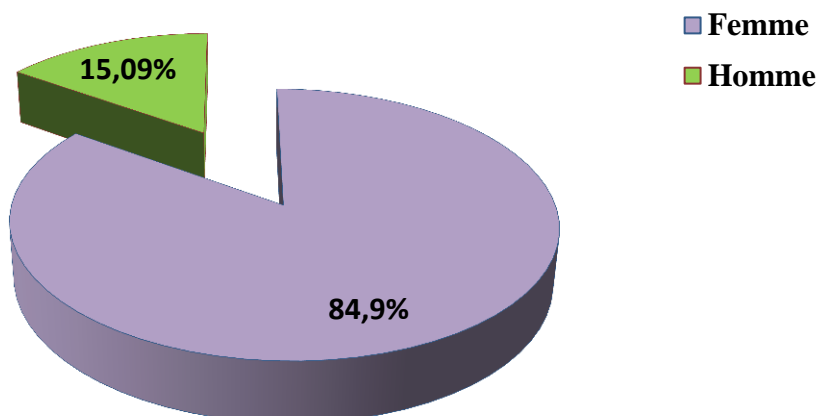


Figure 11 : Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le sexe.

1-2- Age

Dans notre population, on remarque que les patients ayant développé des mucites au cours du traitement par chimiothérapie étaient entre 23 ans et 83 ans, présentant une moyenne d'âge de 56 ans dont le pourcentage le plus élevé était chez les patients âgés de plus de 50ans soit 54.71%.

Ce résultat est similaire au résultat obtenu par Wuketich *et al.* en 2011, qui ont rapporté que le risque des CRIOM (Clinically Relevant Chemotherapy-Induced Oral Mucositis) est élevé chez les patients ayant 50 ans ou plus, ceci pourrait s’expliquer par le fait que le risque d’apparition des CIOM (chemotherapy-Induced Oral Mucositis) augmente avec l’âge avancé (Wuketich S, et al. 2012) .

Par contre, au Corée du Sud, Kim et al. en 2012, ont montré que la mucosité buccale est moins représentée chez les patients âgés de plus de 60 ans justifiant cette observation par la faible dose de chimiothérapies indiquées chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes (Kim J, et al. 2012) .

On peut suggérer que le risque de survenue des mucites est élevé chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Tableau 7: Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l’âge. (n= 53).

Âge	Effectifs (n)	Fréquence
<50	24	45.28
50-60	14	26.41
>60	15	28.30

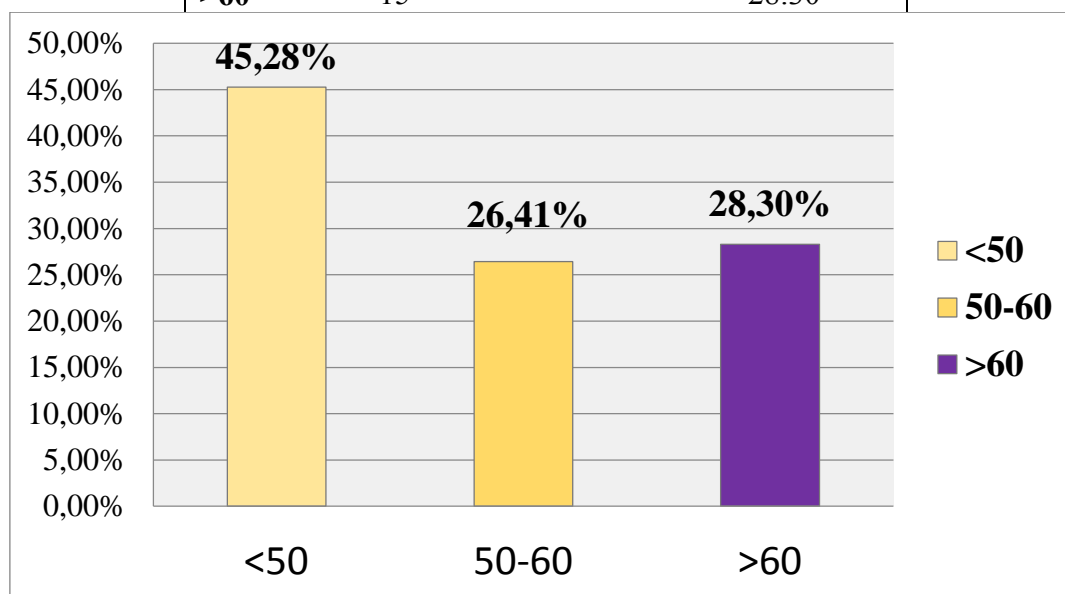


Figure 12: Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l’âge (n= 53).

1-3- Antécédents familiaux

Dans cette population d'étude, on a remarqué un pourcentage surprenant des patients ayant des antécédents familiaux pour le cancer avec un pourcentage de 38.46 % (**Figure 13**). Dont l'origine maternelle a été rapportée avec un ratio de 1,42 par rapport à l'origine paternel (Tableau 8).

Nos résultat ont été différent du résultat obtenu par Bessy Samake en 2021, il a révélé que les antécédents familiaux du cancer chez les patients atteints est de 1.94% .

Une étude plus large a été réalisée sur 1019 patients atteints du cancer à révéler que la prévalence des antécédents familiaux était inférieure ou égale à 10% pour la plupart des cancers. Ils ont rapporté que 10.9% des répondants avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, 5.1% pour le cancer colorectal, 7.0% pour le cancer de la prostate et 6.4% pour le cancer du poumon (Mai P, L et al. 2010).

Ces pourcentages ont été proche ou égales à ceux rapportés par Scott D et al en 2006, effectué sur environ 36000 patients atteint dont la prévalence des antécédents familiaux de cancer chez les membre de la famille a été estimé à 7.74% pour le cancer du sein, 4.96% du cancer colorectal, 4.68% du cancer de la prostate et 7.10% cancer du poumon (Ramsey S, et al.2006)

Tableau 8 : Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l'ATCDF (n=53).

ATCDF	Effectifs (n)	Pourcentage %
Présent	20	38,46%
Absent	32	61,53%
Maternel	10	50%
Paternel	7	35%
Non identifié	3	15%
>50ans	15	75,00%
<50ans	5	25,00%

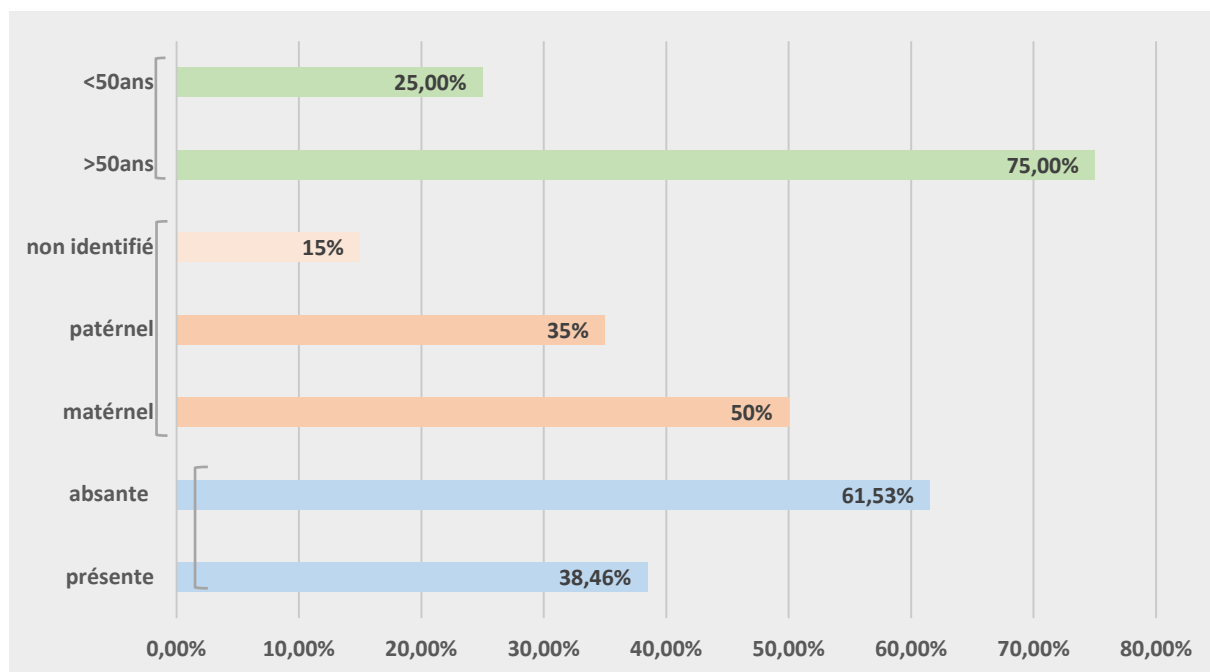


Figure 13 : Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon l'ATCDF (n= 53).

2- Etude de l'association des paramètres anatomopathologique avec le risque d'apparition des mucites buccale.

2-1- Localisation

Les patients sélectionnés dans notre étude ayant développés des mucites buccales suite au traitement par chimiothérapie ont été majoritairement atteint du cancer du sein avec un pourcentage de 64% suivi par le cancer du côlon soit un pourcentage de 17%. On remarque que c'est les localisations les plus fréquentes qui ont été touchées dans notre population penché vers les cancers féminins (**Figure 14**).

Cependant, selon Stefan Wuketich et al, le risque d'apparition des mucites est plus élevés chez les patients atteint d'un cancer de la tête et du cou (50%) suivi par le cancer du côlon soit un pourcentage de 33% (Wuketich S, et al. 2012).

Alors que Lei Qin et al. ont rapporté que le taux le plus élevé de développer de mucites buccales étaient chez les patients atteints d'un cancer du côlon par 2 % (Jie B, et al. 2021).

Ces observations peuvent être expliquées par l'attitude de ces localisations de déclencher le processus inflammatoire, notamment les cancers du côlon, du sein, de la tête et du cou et de la peau.

Aussi cette différence observée peut être expliquée par la différence ethnique entre les différentes populations d'étude. (Coussens LM, et al. 2002).

De plus, on remarque une nette prédominance des cancers féminins dans notre population d'étude avec un pourcentage proche de 70%, Il parait que les femmes sont plus susceptibles de développer des mucites que les hommes.

Tableau 9: Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon la localisation (n= 53).

Type de cancer	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Sein	34	64,15%
Colon	9	16,98%
Estomac	2	3,77%
Tête et cou	3	5,66%
Pancréas	2	3,77%
Ovaire	1	1,88%
Col utérin	1	1,88%
Rétropéritonéal	1	1,88%

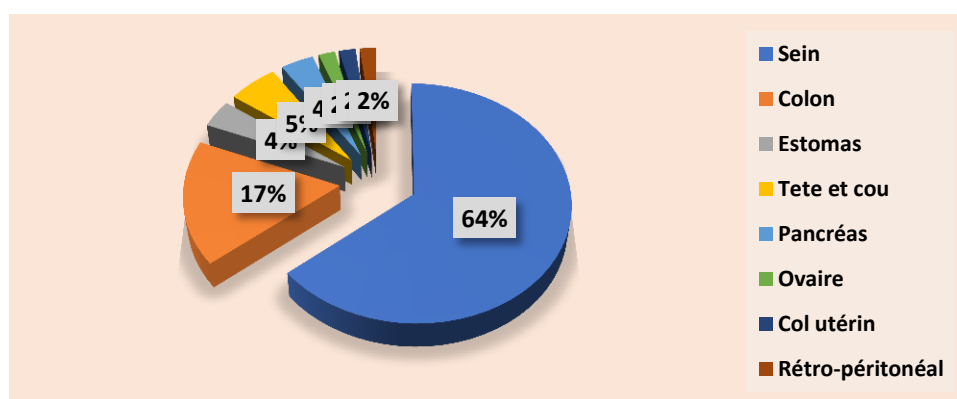


Figure 14 . Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon la localisation (n= 53).

2-2- Stade

Notre population d'étude a été répartie en 2% stade I, 10% stade II, 23% stade III et 65% stade IV. On observe une nette prédominance des stades avancés (III, IV) avec un pourcentage de 88% par rapport aux stades précoces (I, II) 12%.

Selon Montserrat et al en 2006, la fréquence de développer des mucites chez les patients atteints d'un cancer tête et cou est plus élevée chez les stades avancés avec un pourcentage de 76,9% suite à un traitement par radiothérapie (Vera L, et al. 2006).

On peut suggérer que le risque de survenue des mucites buccales est augmenté dans les stades avancés par rapport aux stades précoces. Cette observation peut être expliquée par le type de médicament utilisé dans le cas des stades avancés, aussi le nombre de cures de chimiothérapie soient plus importants par rapport à ceux ayant un stade précoce du cancer. (Jena S, et al. 2022).

Tableau 10 : Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le stade (n= 53).

Stade	Effectifs	Pourcentage
I	2	3,77%
II	10	18,86%
III	23	43,39%
IV	18	33,96%

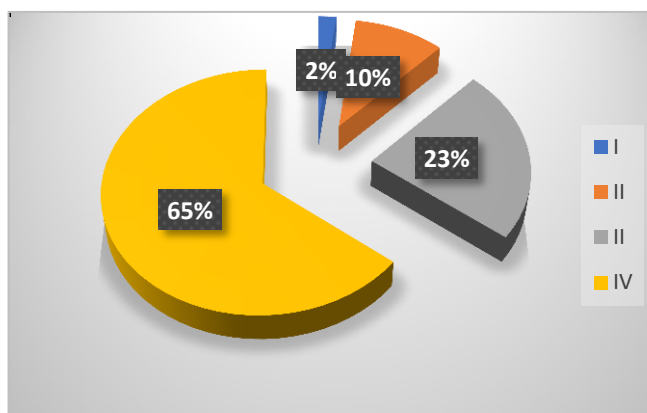


Figure 15 . Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développés des mucites selon le stade (n= 53).

3- Etude de l'association des facteurs de risque l'apparition des mucites buccales.

Dans notre étude, on a examiné la possibilité d'association de certains facteurs avec le risque d'apparition de mucite comme la présence de pathologies chronique fréquent le HTA et le Diabète ainsi que certain facteur qui peuvent jouer un rôle dans l'apparition de mucite tels que la consommation d'alcool, et le tabac.

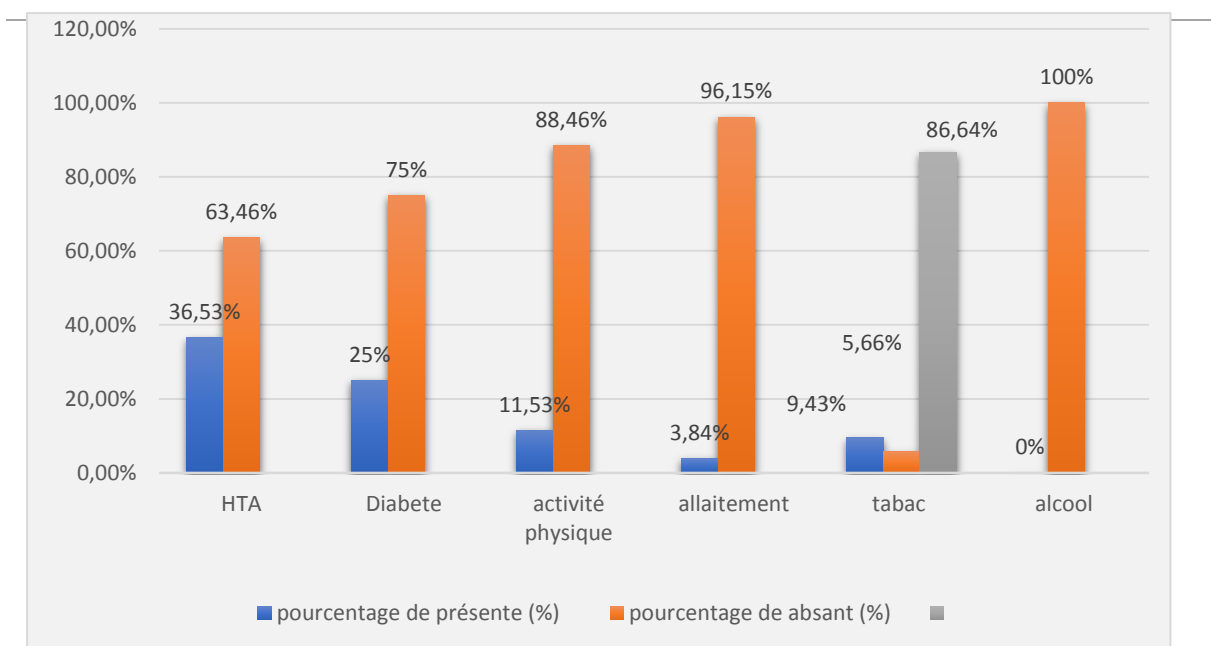
Malgré la présence de ces facteurs avec une moyenne de 15% dans la population d'étude mais il ne parait qu'aucun de ces facteurs n'est associé avec le développement de mucite chimio-induite chez les patients atteint du cancer.

Une étude de cohorte prospective de plus de 17 000 patients atteints de cancer a révélé que la comorbidité la plus courante était l'hypertension (prévalence de 38 %). (Piccirillo JF, et al. 2004).

En effet, Jordana B. Cohen et al, dit que « La concordance fréquente du cancer et l'hypertension et l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients cancéreux s'explique probablement par la présence de facteurs de risque et de mécanismes physiopathologiques communs, notamment le tabagisme, le diabète, l'inactivité physique, l'obésité, le stress oxydatif et l'inflammation.» (Armstrong GT, et al. 2013).

Tableau 11. Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé de mucite selon les facteurs de risque (n= 53).

Facteur de risque	Effectifs de présente (n)	Effectifs de Absents	Pourcentage de présente (%)	Pourcentage d'absent (%)
HTA	19	33	36,53%	63,46%
Diabète	13	39	25%	75%
Activité physique	6	46	11,53%	88,46%
Allaitement	2	50	3,84%	96,15%
Tabac	5	48	9,43%	92,30%
Alcool	0	52	0%	100%



F

figure 17 . Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant d’développer de mucite selon les facteurs de risque (n= 53).

Cependant, dans certaines études, il a été rapporté que la consommation du tabac peut augmenter le risque d’apparition des mucites chez les patients atteint du cancer sous chimiothérapie. In-Young Jo et al, ont constaté que le pourcentage du tabagisme était de 66,7 % chez les patients cancéreux présentant des mucites buccales. (Jo I-Y, et al. 2023).

S. Mukhopadhyay et S. Begum ont trouvé une dépendance au tabac chez 59% des patients.

Et ils ont conclu que le tabac est étroitement associé à la mucite buccale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. (Begum S, et al. 2015).

Qian YJ et al, ont découvert que la fumée de cigarette peut moduler l'expression de molécules critiques de la voie de signalisation dans l'épithélium de la muqueuse buccale humaine (Ya-jie Q, et al. 2015).

D’autres études ont montré que le tabagisme peut être un facteur de risque pour développer des mucites. Comme la majorité de notre population est féminine, et les femmes ne fument pas, contrairement aux hommes (62.5%) sont tabagiques.

Tableau 12 . Répartition des patients hommes atteints du cancer sous chimiothérapie ayant d’développer de mucite selon le tabagisme (n= 53).

Tabac	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Présent	5	62,50%
Absent	3	37,50%
Totale	8	100%

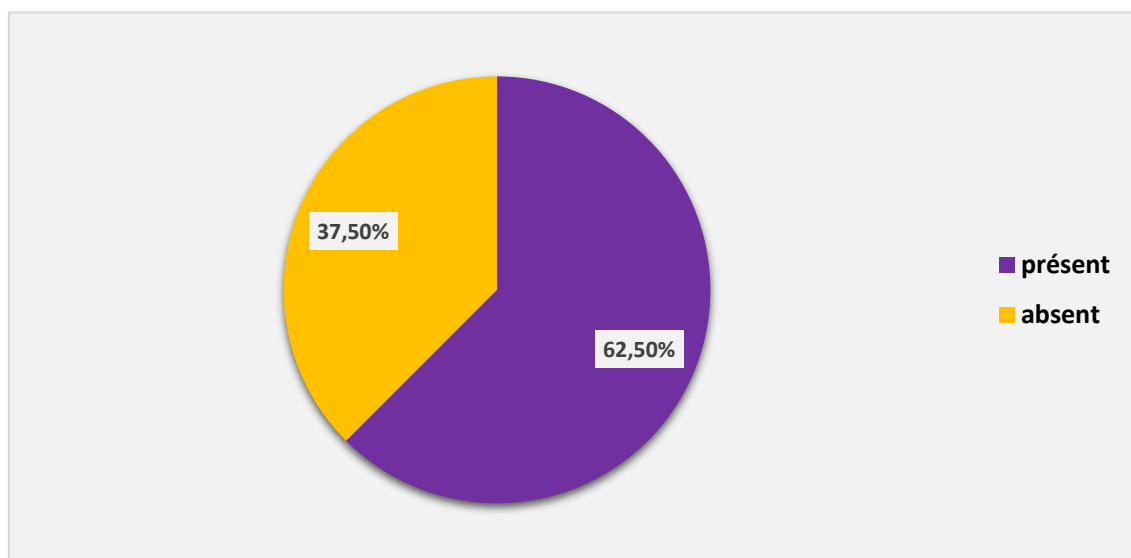


Figure 17. Répartition des patients hommes atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon le tabagisme (n= 53).

4- Evaluation du degré de sévérité des mucites buccales chez les patients atteint du cancer sous chimiothérapie.

On a observé dans la population d’étude que plus de 88,67% des patients ayant des mucites sont de grade modérés (grade 01 et 02). Hormis environ 9,42% sont de grades sévères. Alors qu’environ 2% de la population ont été décédé.

Tableau 13: Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon le grade (n= 53).

Grade de Mucite	Fréquence	Pourcentage
Grade 1	29	54,71%
Grade 2	18	33,96%
Grade 3	4	7,54%
Grade 4	1	1,88%
Grade 5	1	1,88%

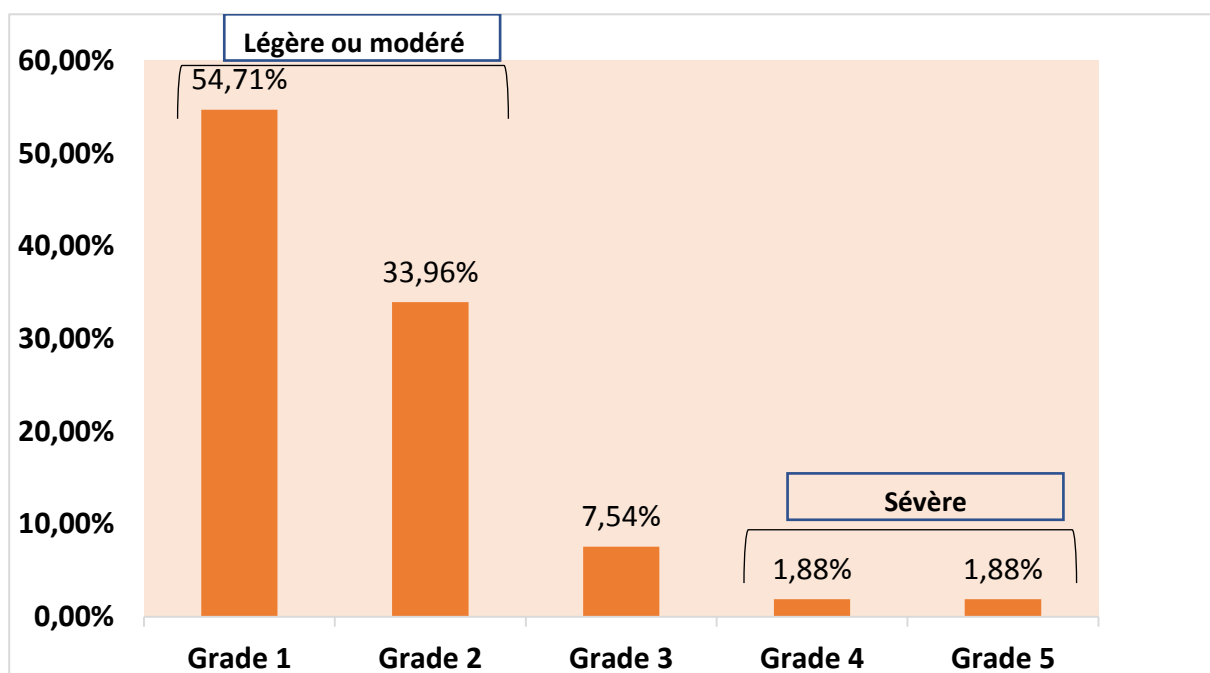


Figure 18 : Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie selon la sévérité des mucites (n= 53).

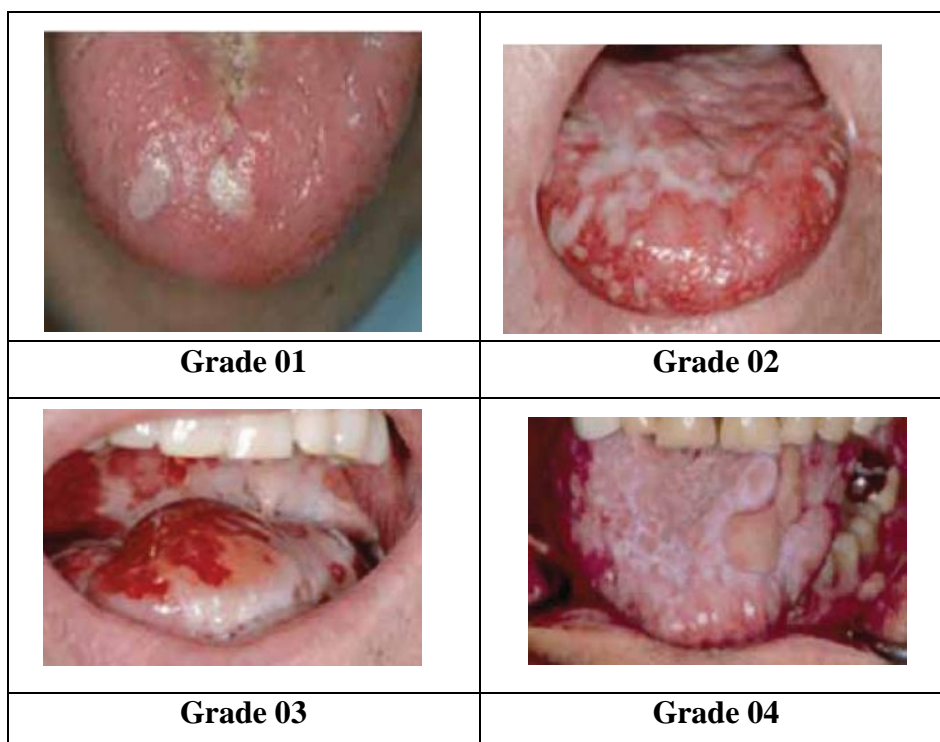


Figure 19 : Photographie des différents aspects de sévérité des mucites.

4-1- Répartition selon les toxicités liées à la chimiothérapie

D'autres toxicités liées au traitement par chimiothérapie, ont été associés au mucite développées par notre population d'étude. Principalement, l'anémie a été marquée avec un pourcentage soit de 83,01%, suivi par l'alopecie avec un pourcentage de 79,24%, la neutropénie avec un pourcentage qu'il soit de 73,58%.

Ensuite, elle a été suivie par le vomissement et la pancytopénie avec un taux égal de 45%. Puis, le moindre d'entre eux était la diarrhée et la Neutropénie fébrile avec des taux de 17% et 8%, respectivement.

Tableau 14 : Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon les toxicités (n= 53).

Toxicité	Fréquence	Pourcentage
Neutropénie	39	73,58%
Neutropénie fébrile	4	8%
Anémie	44	83,01%
Thrombopénie	15	28,30%
Pan cytopénie	24	45,28%
Vomissement	24	45,28%
Diarrhée	9	16,98%
Alopécie	42	79,24%

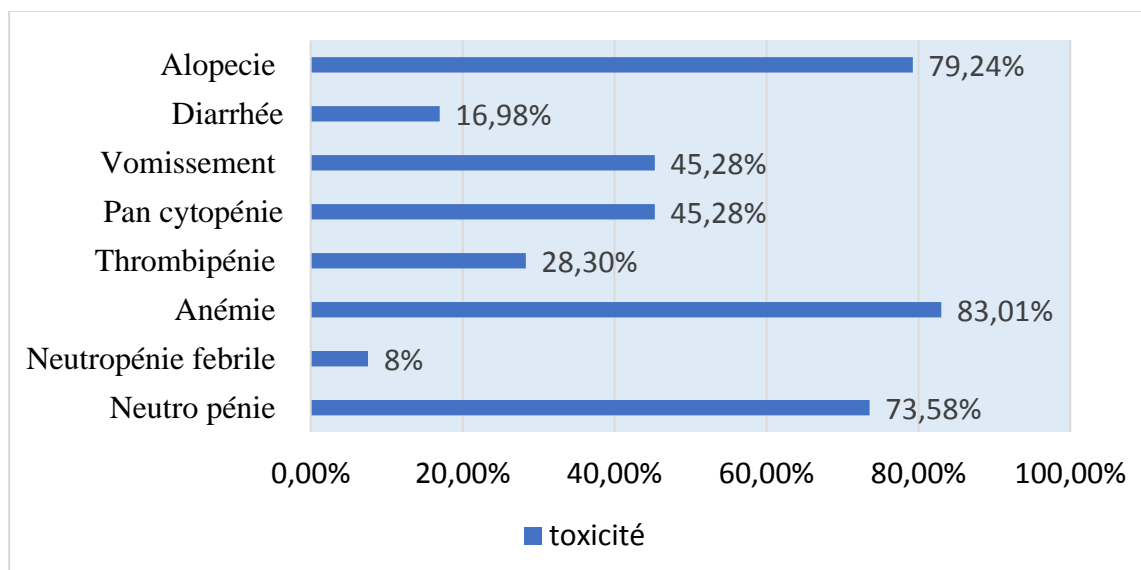


Figure 20 : Répartition des patients atteints du cancer sous chimiothérapie ayant développé des mucites selon les Toxicités (n= 53).

Ces observations peuvent être expliquées en raison des caractéristiques de la muqueuse buccale, du fait de sa nature fragile, qui lui rend sensible à l'action de la chimiothérapie et de la radiothérapie en raison de l'index de division cellulaire élevé retrouvés au niveau des cellules de la muqueuse buccale (Stempniewicz A, et al. 2019).

En effet, lors d'un traitement par chimiothérapie le nombre de globules blanc diminue est donc une neutropénie est observée chez ces patients, ceci rend la muqueuse à moins de défense contre les germes qui sont présents naturellement dans la bouche et de ce fait, elle devient plus sensible aux infections (Hong B , et al. 2019).

Il faut savoir que la neutropénie n'est pas suffisante pour expliquer la survenue de la mucite mais d'autres causes peuvent provoquer des aphtes comme les infections, la déshydratation, les soins de bouche insuffisants, l'oxygénothérapie, l'abus d'alcool et/ou de tabac ou, enfin, une alimentation pauvre en protéines (Allard G, et al. 2019).

Des données de la littérature ont révélé que 90% des patients traités par thérapie anti-cancéreuses peuvent développer une mucite orale mais son incidence peu variée selon le type de traitement reçu (**Tableau 15**).

Il a été rapporté qu'environ 20 à 40 % des patients traités par chimiothérapie pour un cancer solide développe des mucites alors qu'environ 80 % des patients recevant une chimiothérapie d'induction avant une allogreffe de moelle ; près de 90 % des patients traités par radiothérapie cervico-faciale ; et jusqu'à 60 % des patients exposés à certaines thérapies ciblées (Campos MI, et al. 2014).

Il existe aussi des facteurs de risque individuels prédisposant au développement d'une mucite : le tabagisme, une mauvaise hygiène buccale, le jeune âge, l'état nutritionnel et un faible taux de globules blancs avant le début du traitement (Dodd MJ, et al. 1999).

Le mécanisme sous-jacent au développement d'une mucite est complexe et mal compris. Il est admis que les radiations et certaines chimiothérapies peuvent endommager le renouvellement des cellules de la muqueuse buccale et causer une cascade de réactions inflammatoires (Singh V, et al. 2020.).

Tableau 15 : Résumé des différents études sur les caractéristiques des mucites chimio-induite.

auteur	Année	Pays	N du patients	Moyenne d'age	obésité	Type de cancer	Chimio / Radio	Type de médicament	Dose	Mucite buccale ou intestinale	Grade de mucite
Estevam Carlos de Oliveira Lula et al	2007	Brésil	20	/	/	leucémie	chimiothérapie	Prédonisone /Dexamétasone	60 mg/m ² ; 2 mg/m ²	buccale	1 à 4
Ahmed A Al Ibraheemi et al	2016	Amman	75	47	0,85	sein	chimiothérapie	protocol AC	/	buccale	52,4% de Grade 2
Siefan Wuketich et al	2012	Vienne, Autriche	298	58	/	tumeur solide	chimio/Radio	/	/	buccale	40% grade 1
Samuel Vokurka et al	2006	tchèque	150	54	/	cancer	chimiothérapie	BEAM/HD-L-PAM	200 mg/m ²	buccale	Grade I a IV
Suresh, AVS et al	2010	Inde	218	34	/	tête et du cou	chimio/Radio	Cisplatin avec la radiothérapie	40 mg/m ²	buccale	Grade I a IV
Nobue Saito et al	2012	Japan	33	67	IMC <22<	cancer de bouche	chimio/Radio	/	/	buccale	Grade I a III
ZAGHEZ MOUNIR K, BERGER	2017	ALGERIE (annaba)	80 patients	42,11	/	nasopharynx type UCNT	chimio thérapie	Adrimaycine-cisplatine	/	buccale	10% grade II
	2019	Germany (Munich)	45	52,6	/	Tous les types		Cisplatine BEAMM carmustine étoposide cytarabine HD-L-PAM : mélphalan	3 g/m ² 300mg/m ² 100mg/m ² 200mg/m ² 140mg/m ² 200mg/m ²	buccale	10 grade I
Samuel vokurka	2011	république tchèque	126	57ans	/	Cancers	chimio thérapie			Mucite buccale chez 62% (78/126)	grade1 31% grade2 13,5% grade3 16% grade4 1,5%
Tomoya Yokota	2016	japon	120	62 ans	/	tête et cou	chemiotérapie	cisplatine	/	buccale	Grade3 52,5% grade 4 0,8%

À la lumière de ces données est afin de pouvoir identifié les facteurs impliqués dans la survenue des mucites, spécifiques à notre population d'étude, nous allons discuter ci-dessus chaque grade de sévérité des mucites observés dans la population sélectionnée :

4-2- Identification des facteurs associés à la survenue des mucites

4-2-1- Patient atteint de mucite de Grade I

a- Profil du patient

Il s'agit de la **patiente B -S**, Agé de 31 ans, célibataire, enseignante de profession qui présente un nodule du sein droit découverte fortuite par la patiente.

Dont l'**échomammographie**, bilatérale a révélé un nodule solide du quadrant supéro-interne de 2x 2,5 cm du diamètre. Et la micro-biopsie a présenté un carcinome infiltrant non spécifique du sein droit grade III SBR.

Classé : C T₂ N₀ M₀ : Une masse du quadrant supéro-interne de 3x4 cm du diamètre et pas d'adénopathies axillaires ni métastases à distances.

Dont le **Statut Immunohistochimique** a révélé **un triple négatif**

- Récepteur ostéogène **négative**.
- Récepteur progestérone **négative**.
- HER2 **négative**.
- KI6 supérieure à 40%.

Protocole thérapeutique : La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante de type 4 AC/4T (Cycle 21 jours).

AC: **A**: adriamycine 60mg/m² J1/ **C**: cyclophosphamide 600mg/m² j1

T: Taxotère : Docetaxele : 100 mg/Cycle de 21 jours

b- Toxicité liés à la chimiothérapie

La patiente a développée à la troisième cure de chimiothérapie du protocole AC une mucite de grade I caractérisée par un érythème avec douleur modérée (**Figure 21**). En effet, d'autre toxicités ont été associée à la mucite, principalement, une anémie de grade II et neutropénie du grade II (**Tableau 16**).

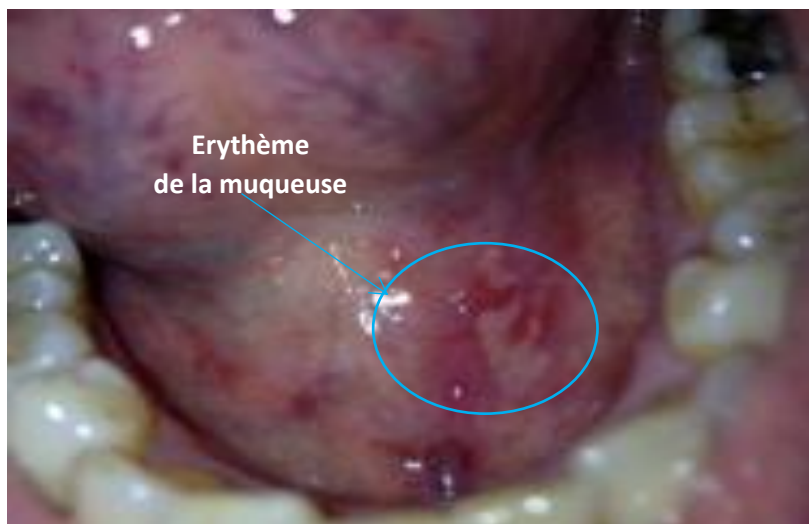


Figure 21: La patiente B –S : Mucite de grade I.

Tableau 16 : Type de Toxicités du 1^{er} cas.

Toxicité	Grade
Alopécie	Complète
Anémie	II
neutropénie	II
Asthénie	II
Vomissement	I
Mucite	I

Afin de traiter les mucites, il a été indiqué le protocole suivant : Indication de Bain de bouche à base du sérum bicarbonate du sodium **1,4%** : 4 à 6 fois par jour et un traitement antalgique du palier **I** et **II**.

- **Aliments à privilégier** : aliments hachés, froids ou tièdes, aliments lactés ou plats en sauce.

-**Hydratation régulière** : boisson à la paille pour éviter le contact, glaçons, stimulant salivaire.

L'apparition des mucites buccale de **grade 01** revient au type de Médicaments utilisés le cyclophosphamide et l'idarubicine (**Tableau 17**). Une amélioration clinique a été observée après 10 jours de la poursuite du traitement de chimiothérapie à la même dose et traitement préventive et conseille hygièno- diététique.

Tableau 17 : Classification des grades des mucites selon le type de médicaments.

Molécule	Grade	G0	G1	G2	G3	G4
Amsacrine				+	+	
Bléomycine		+	+			
Busulfan				+		
→ Capécitabine				+		
Carmustine			+			
Chlorméthine		+	+			
→ Cyclophosphamide			+	+	+	+
Cytarabine				+	+	+
Dactinomycine				+		
Daunorubicine				+		
Docetaxel			+	+	+	+
Doxorubicine				+		
Epirubicine				+		
Etoposide			+			
Fluoro-uracile				+	+	
Idarubicine				+	+	
Ifosfamide			+	+	+	+
Iomustine				+		
Methotrexate				+	+	+
Mitoxantone				+		
Paclitaxel					+	

4-2-2- Patient atteint de mucite de Grade II

a- Profil du patient

Il s'agit de la patiente **R_dj**, âgé de 56 ans, qui présente des douleurs abdominales rebelles au traitement antalgique. Un scanner abdominal a été effectuée a révélé un processus tumoral de la tête et du pancréas avec des métastases hépatique des 2 lobes du foie au moins 9 nodules la plus volumineuse est située au niveau du segment VII de 2,4 cm du diamètre, il n'y a pas de chirurgie à cause des métastases hépatique et atteinte vasculaire des veines spléniques ; la patiente a bénéficié d'une biopsie echo-guidées des nodules hépatiques.

Il s'agit d'une Métastase hépatique d'un adénocarcinome du pancréas, pour laquelle la patiente à bénéficier d'une chimiothérapie palliatif Type CDDP / GEMCITABINE (**Annexe ?**).

- Protocole CDDP / GEMCITABINE

CDDP ; sel de platine : cisplatine) Cycle de 21 jours

CDDP : 75 mg /m² J1/**Gemzar** : 1000mg/m² J1 et J8

b- Toxicité liés à la chimiothérapie

La patiente a développée à la quatrième cure de chimiothérapie du protocole **CDDP** une mucite de grade II caractérisée par des douleurs modérée, un érythème et des ulcérations (**Figure 22**). Sachant que, la patiente a présenté au préalable des antécédents des aphtes à répétition.

En effet, d'autres toxicités ont été associée à la mucite, principalement, une anémie de grade III et une neutropénie du grade II (**Tableau 18**).

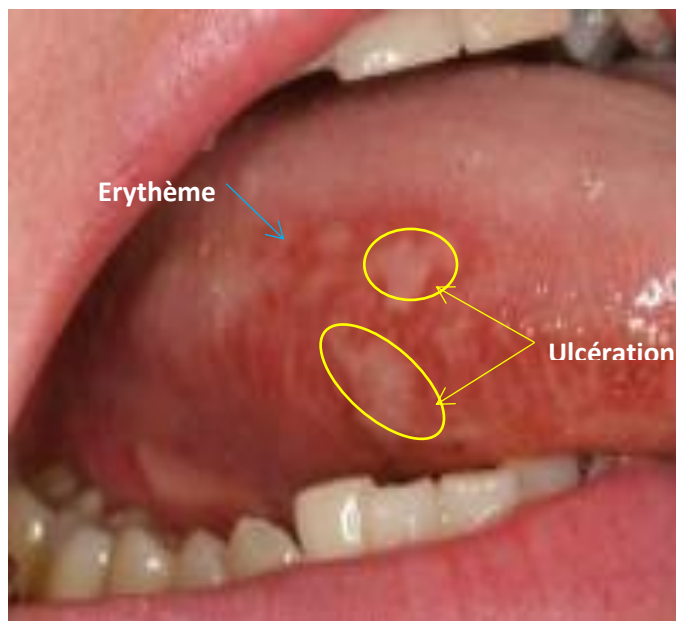


Figure 22 : La patiente R_dj : Mucite grade II.

Tableau 18. Type de toxicités du 2^{ème} cas.

Toxicité	Grade
Anémie	III
Thrombopénie	II
Neutropénie	II
Vomissement	II
Insuffisance rénale	I
Mucite	II

La patiente a poursuivi le même protocole de chimiothérapie avec la même dose du médicament, alors que les mucites ont été sous traitement afin de minimiser et limiter les lésions observés.

Il s'agit de l'indication des Antalgiques du palier II, de Bain de bouche à base du sérum bicarbonate du sodium 1,4% : avec du corticoïde et lidocaine 4 à 6 fois par jour jusqu'à normalisation. Des conseils d'hygiène, diététique et dentaire ont été également pris en considération.

4-2-3- Patient atteint de mucite de Grade III

a- Profil du patient

Il s'agit de **la Patiente M N**, âgé de 53 ans, Célibataire, ménopause depuis 4ans, elle présente un nodule du sein droit, découverte d'une manière fortuite par la patiente. **L'échomammographie bilatérale** a révélé une opacité hétérogène à contours irrégulière de du sein droit (43x30mm). Alors que la micro-biopsie a montré un type histologique d'un Carcinome lobulaire infiltrant du grade II SBR. La Patiente a bénéficié d'une chirurgie radicale de type mastectomie avec curage ganglionnaire.

L'étude anatomopathologique à montrer un Carcinome lobulaire infiltrant grade II SBR (3cm) et un Carcinome in situ de bas grade et Présence d'engainement périnerveux (8N+/13).

Dont le **Statut Immunohistochimique** a révélé un Luminal B

- Recepteur oestrogène positif (RE +> 30%)
- Recepteur progesterone (RP> 15%)
- HER2 score1
- KI67 supérieure a 40%

la Patiente M N a reçu une chimiothérapie adjuvante de type **3FEC100/ 3T**

[**FEC** : **F** : 5 Fluor uracile, **E** : Epirébicine, **C** : Cyclophosphamide, **T** : Docetaxel : Taxotère.], Puis elle a subit une radiothérapie locorégionale sur la cicatrice de mastectomie et une Hormonothérapie de type AINS [**anti-aromatase** non stéroïdien type (Arimidex : anastrzole) a la dose de 1mg , 1 cp/ jours]. La patiente était sous surveillance chaque 3 mois.

Des métastases ont apparue après deux ans, La patiente a bénéficier d'une première ligne d'hormonothérapie en situation métastatique. [**Exemestane** avec une dose de (25mg 1cp/j) et **Everolimus** avec une dose(10mg / j)]. La patiente a répondu au traitement avec réponse complète et tous les nodules a été disparu après 6 mois de traitement.

b- Toxicité liés à la chimiothérapie

La patiente a développée eu 24 mois du protocole d'homonothérapie, une mucite de grade III caractérisée principalement par des ulcérations confluentes (**Figure 23**).

En effet, d'autres toxicités ont été associée à la mucite, principalement, une anémie de grade II et une pneumonie du grade I (**Tableau 19**).



Figure 23: La Patiente M_N: Mucite grade III.

Tableau 19: Type de toxicités du 3^{ème} cas.

Toxicité	Grade
Mucite	III
Fatigue	II
Anemie	II
Pneumonie	I
TGO , TGP élevée	I

L'apparition de la mucite au grade III dans ce cas est due principalement au type de médicaments utilisé, principalement l'everolimus qui sont des inhibiteurs du mTOR. Résultant à une inflammation de la muqueuse buccale associée plus ou moins à une perte de gout, des douleurs et parfois une absence de lésions cliniques.

4-2-4- Patient atteint de mucite de Grade IV

a- Profile du patient

Il s'agit du **patient H M**, 62 ans, Qui présente une occlusion intestinale. Dont le scanner a révélé un Processus du colon gauche sténosant avec des adénopathies loco régionale. Le Patient opéré dans le cadre d'urgence ayant bénéficié d'une Résection segmentaire avec colostomie de décharge temporaire.

L'étude anatomopathologique a montré un adénocarcinome bien différencier du colon gauche infiltrant la séreuse et la Présence d'embolie vasculaire, Infiltration ganglionnaire 3N+/ 9N, classé T3N1M0.

Le patients H M a reçu une chimiothérapie adjuvante de type FOLFOX avec un cycle de J1 – J14 en 12 cures pendant 6 mois.

- Oxalipaltine (85 mg/m² IVP 2 h)
- Acide folinique (400 mg/m² ivp 2 H)
- 5 FLUORO URACILE (400mg /m² bolus)
- 5 fluoro uracile (2400 mg /m² ivp 48 h)

b- Toxicité liés à la chimiothérapie

Le patient a développé à la 4^{ème} cure de chimiothérapie, une mucite de grade IV caractérisée principalement par des ulcérations nécrosée (**Figure 24**). En effet, d'autres toxicités ont été associée à la mucite, une anémie de grade III et une neutropénie du grade III (**Tableau 20**).



Figure 24 : Le patients H M : Mucite de Grade IV.

Tableau 20: Type de toxicités du 4^{ème} cas.

Toxicite	Grade
Mucite	IV
Neutropénie	III
Anémie	III
Thrombopénie	II
Diarrhée	II
Neuropathie périphérique	II
Asthénie	II

En effet, un arrêt de traitement définitif a été indiqué, le patient a amélioré cliniquement après 10 jours du traitement par voie veineuse et relais par voie orale avec dégression du grade de mucite en grade III puis II.

La cause principale de l'apparition des mucites chez ce patient est l'introduction du 5-fluorouracile dans le protocole de chimiothérapie.

4-2-5- Patient atteint de mucite de Grade V

a- profile du patient

Il s'agit du **Patient A M**, âgé de 69 ans, Qui consulte pour des adénopathies cervicales bilatérales. Le scanner a révélé un processus du tête et cou, Classé (T4 N2 M0). L'étude anatomopathologique a montré un carcinome indifférencier du cavum.

Une chimiothérapie d'induction a été indiquée pour le traitement de ce patient qui consistait en l'utilisation d'Adrimycine 60 mg/ m², Cisplaine ; CDDP ; 75 mg/ m² en cycle de J1 – J21, suivi par une Radio-chimiothérapie concomitante à la dose de 60 GY en 6 semaines.

b- Toxicité liés à la chimiothérapie

Le patient n'a pas accepté sa maladie, il a négligé le traitement préventif des mucites. Cependant, deux semaines après, le patient consulte au pavillon des urgences médicale pour altération de l'État générale, et orientez au centre anti-cancéreux pour prise en charge.

L'examen clinique retrouve des mucites de grade IV, la muqueuse buccale après radiothérapie cicatrisée reste plus fragile du fait d'une revascularisation moins complète. Cette fragilité est exacerbée par l'hyposialie qui se développe en asialie. Elle est caractérisée par la perturbation des glandes salivaires, c'est un effet secondaire connu pour les cancers du tête et cou lors d'un traitement par radiothérapie seul ou associée à une chimiothérapie.

La persistance de la situation a aggravé l'état des mucites, d'où leur progression en grade V (**Figure 25**) résultant au décès de ce patient.



Figure 25: Le Patient A M : Mucite de Grade IV

A la lumière de ces données, on peut conclure que l'apparition des mucites chez les patients atteint d'un cancer ayant subi un protocole de chimiothérapie est peut être influencée par le type de médicaments dites mucitogènes (**Tableau 21**).

Tableau 21: médicaments de chimiothérapie mucitogènes.

Classe de chimiothérapie	Type de médicaments
Sels de platine	Carboplatine ,Cisplatine
Moutarde à l'azote	Chlorambucil , Chlorméthine , Cyclophosphamide ,Ifosfamide , Melphan
Vincaalcaloïdes	Vinblastine, Vinorelbine , Vincristine , Vindésine
Taxanes	Docétaxel ,Paclitaxel
Nitroso-Urées (alkylants)	Carmustine , Lomustine , Streptozotocine
Autre alkylants	Dacarbazine , Estramustine , Procarbazine ,Mithotrexate , Mercaptopurine , Thioguanine
Antimétabolites	5FU , Cytrabine , Fludarabine , Gemcitabine , Hydroxyurée , Méthotrexate , Mercaptopurine , Thioguanine
Anthracycline (agent intercalant)	Doxorubicine , Daunorubicine ,Epirubicine ,Idarubicine , Mitoxantrone
Autre agents intercalants	Actinomycine D , AmSacrine , Bléomycine , Etoposide , Irinotécan , Topotécan

Ces médicaments provoquent des mucites via l'activation du processus inflammatoire au niveau de la muqueuse buccale ce qui conduit à l'apparition des modifications au niveau de la bouche qui consiste principalement à des érythèmes, ulcérations, ou des aphtes. En fonction du degré de sévérité et du type de lésion, on définit différents grades de mucites.

En effet, Il a été rapporté que le 5-FU induit une atrophie de la muqueuse buccale avec une mort cellulaire accrue, induisant une régulation positive des médiateurs pro-inflammatoire. Aussi, il a été révélé que la perturbation du microbiome buccale par ce médicament participe dans la sévérité des mucites induisant l'appauvrissement en espèce à Gram négatif favorisant ainsi l'activation du processus inflammatoire au niveau de la muqueuse buccale (Hong B, et al. 2019).

D'autres études ont montré que les anthracyclines et les antagonistes des purines, tels que le 5-FU, le méthotrexate peuvent déclencher un processus inflammatoire au niveau de la muqueuse buccale résultant à des mucites. Initialement la chimiothérapie provoque la libération d'agents inflammatoires comme les cytokines entraînant des lésions tissulaires locales et une augmentation de la vascularisation, suivi par une diminution du taux de division cellulaire dans la base orale de l'épithélium (Drugs Ther. Perspect .2001).

On peut conclure que malgré l'efficacité du traitement de chimiothérapie dans le traitement des cancers, mais vue aux propriétés chimiques et aux mécanismes d'action de ces agents anti-cancéreux de chimiothérapie, il en résulte à l'activation d'un processus inflammatoire délétère au niveau de la muqueuse buccale ce qui conduit à l'apparition des mucites.

Conclusion

Conclusions générale

En conclusion, Les mucites chimio-induites sont des complications courantes et douloureuses des traitements anticancéreux, qui ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Au cours de cette étude, nous avons examiné les différents aspects liés aux mucites chimio-induites, y compris les facteurs impliqués dans leur pathogenèse.

D'après les résultats obtenus dans notre étude on peut conclure que les principaux facteurs impliqués dans le développement des mucites chimio-induites sont les suivants :

- **Type de médicaments chimiothérapeutiques** : Certains agents chimiothérapeutiques sont plus susceptibles de causer des mucites que d'autres. Par exemple, les médicaments de la classe des agents alkylants, tels que le méthotrexate et le fluorouracile, sont connus pour augmenter le risque de mucite. La dose, la fréquence et la durée du traitement chimiothérapeutique peuvent également influencer le risque de développement de la mucite.
- **Cytotoxicité des médicaments** : Les médicaments chimiothérapeutiques exercent des effets cytotoxiques sur les cellules en division rapide, y compris les cellules de la muqueuse buccale. Ces effets cytotoxiques endommagent les cellules épithéliales de la muqueuse buccale, conduisant à une inflammation et à la formation d'ulcères.
- **État de santé buccale préexistant** : Les patients présentant des problèmes de santé buccodentaire préexistants, tels que des infections dentaires, une mauvaise hygiène buccale ou une maladie parodontale, ont un risque plus élevé de développer une mucite chimio-induite.
- **Âge et état général du patient** : Les patients plus âgés ou dont l'état général de santé est affaibli sont plus susceptibles de développer des mucites chimio-induites. Des études ont montré que l'âge avancé, la malnutrition et une diminution de la fonction immunitaire augmentent le risque de mucite.

Liste des références

- **Singh V., Singh AK.** (2020) Oral mucositis. *Natl J Maxillofac Surg.* Jul-Dec;11(2):159-168.
- **Dodd MJ, Miaskowski C., Shiba GH., Dibble SL., Greenspan D., MacPhail L., Paul SM., Larson P.** (1999) Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest.* 17(4):278-84.
- **Stempniewicz A., Ceranowicz P., Warzecha Z.** (2019) Potential Therapeutic Effects of Gut Hormones, Ghrelin and Obestatin in Oral Mucositis. *Int J Mol Sci.* Mar 27;20(7):1534.
- **Pulito C., Cristaudo A., Porta C., Zapperi S., Blandino G., Morrone A., Strano S.** (2020) Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* Oct 7;39(1):210.
- **Iop, A., Manfredi A. M, and Bonura S.,** (2004) "Fatigue in cancer patients receiving chemotherapy: an analysis of published studies." *Annals of oncology* 15.5: 712-720.
- **Allard, Guillaume.** (2019) "Prise en charge des effets indésirables des chimiothérapies orales à l'officine par la micronutrition." : 208.)
-
- **Amjad M T., Chidharla A., & Kasi A.** (2023). *Cancer Chemotherapy.* In *StatPearls.* StatPearls Publishing.
- **Ando K., Hu Q., Kasagi Y., Oki E., Mori M.** (2021) Recent developments in cancer research: Expectations for a new remedy. *Ann Gastroenterol Surg.* Feb 15;5(4):419-426.
- **Arcamone., Federico.** (2012) *Doxorubicin: anticancer antibiotics.* Elsevier.
- **Armstrong GT., Oeffinger KC., Chen Y., Kawashima T., Yasui Y., Leisenring W., Stovall M., Chow EJ., Sklar CA., Mulrooney DA., et al.** (2013) Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol ;* 31:3673–3680.
- *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* (2012). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases..
- **Bagnyukova TV., Serebriiskii IG., Zhou Y., Hopper-Borge EA., Golemis EA., Astsaturov I.** (2010) Chemotherapy and signaling: How can targeted therapies supercharge cytotoxic agents? *Cancer Biol Ther.* Nov 1;10(9):839-53.

- **Beghil K., Endaikha R., Debane S.** (2022) Étude de l'hémato- toxicité causé par la Chimiothérapie dans la région d'Alger (Exemple sur les patients atteints de cancer du sang), Université de Larbi Tebessi –Tebessa,
- **Belabbes K, Khettal A.** (2019). Informatisation de la préparation des chimiothérapies, Université abou bekr belk aïd faculte de medecine Tlemcen.
- **Belai A., Lachraf K., Mahmodi N., Messaoudi D.** (2022) Etude des effets secondaires de la chimiothérapie : cas du cancer du sein, Université Echahid Hamma Lakhder El Oued.
- **Bessy S.** (2021), Epidémiologie des cancers dans le service de chirurgie B du CHU points G de 2016 -2020 , unv des sciences des Technique et des Technologie de Bamako ,Mali.
- Blumenfeld, Zeev. "Chemotherapy and fertility." *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 26.3 (2012): 379-390
- **Bonnichon P., et al.** (2014): "Histoire Du Cancer et de La Chimiothérapie Avant La Chimiothérapie." *HISTOIRE DES SCIENCES MEDICALES* 48.4-2014 469.
- **Bouchoucha S., Kendouli S., Teffaha F.** (2008) LA CHMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE ET NÉPHROTOXICITÉ, Université de JIJEL.
- **Bourahla K., Cherif Y., Fekir S.** (2017) Manifestations bucco-dentaires liées à la chimiothérapie anticancéreuse : Profil épidémiologique et cas cliniques du service pathologie bucco-dentaire, UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI, TIZI-OUZOU.
- **Chansky K., Benedetti J., Macdonald JS** (2005) Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer* 103(6):1165–1171
- **Colvin M.** (2003) Alkylating Agents. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; Available from.
- **Coussens LM., Werb Z.** (2002) Inflammation and cancer. *Nature*. Dec 19-26;420(6917):860-7.
- **DeVita Jr, Vincent T., and Edward Chu.** "A history of cancer chemotherapy." *Cancer research* 68.21 (2008): 8643-8653.
- **Fadda., Giulia., Guglielmo C., and PierFranca L.** (2006) "Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy." *BMC oral health* 6.1: 1-8.
- **Faruqi, A., & Tadi, P.** (2022). Cytarabine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- **Zhu, M., Tian, Z., Jin, L. et al.** (2022) A highly selective fluorescent probe for real-time imaging of UDP-glucuronosyltransferase 1A8 in living cells and tissues. *Front. Chem. Sci. Eng.* 16, 103–111.
- **Goldberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S** (2004) Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer* 12(7):526–530
- **Gummadi., Aneesha C., and Achuta K G.** (2021) "Genetic polymorphisms in pharmaceuticals and chemotherapy." *World Journal of Oncology* 12.5
- **Hong BY, Sobue T., Choquette L., Dupuy AK., Thompson A., Burleson JA., Salner AL., Schauer PK., Joshi P., Fox E., Shin DG., Weinstock GM., Strausbaugh LD., Dongari-Bagtzoglou A., Peterson DE., Diaz PI.** (2019) Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome.* Apr 25;7(1):66.
- **Jančová, P., and Michal Š.** (2012) "Phase II drug metabolism." *Topics on drug metabolism* : 35-60.
- **Jena, Suvranita, et al.** (2022) "Chemotherapy-associated oral complications in a south Indian population: a cross-sectional study." *Journal of Medicine & Life* 15.4.
- **Jie B., Juan C., XiZhao Z., Li X., YongSheng F., XiaoBing D.** (2021) Combined signatures of serum proteome and transcriptome in patients with recurrent aphthous ulcer, *Oral Diseases*, 10.1111/odi.13800, **28**, 3, (691-702).
- **Jo I-Y., Byeon H-K., Ban M-J., Park J-H., Lee S-C., Won YK., Eun Y-S., Kim J-Y., Yang N-G., Lee S-H., Lee P., Heo N-H., Jo S., Seo H., Kim S., Song H-Y., Kim J-E.** (2023) Effect of a Novel Handheld Photobiomodulation Therapy Device in the Management of Chemoradiation Therapy-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients: A Case Series Study. *Photonics.* 10(3):241.
- **Kim, Jin W., et al.** (2012) "Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy." *Supportive Care in Cancer* 20: 395-403.
- **Kligman L, Younus J.** (2010) Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol.* Feb;17(1):81-6.
- **Lowenthal., Raymond M., and Kristine E.** (1996) "Toxicity of chemotherapy." *Hematology/Oncology Clinics* 10.4: 967-990.
- **Mai., P. L., et al.** (2010) "Prevalence of family history of breast, colorectal, prostate, and lung cancer in a population-based study." *Public health genomics* 13.7-8: 495-503.aaa

- **McBride A., Butler SK.** (2012) Eribulin mesylate: a novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm.* May 1;69(9):745-55.
- **Mittal., Shankila., Niti K., and Satya P K.** (2022) "Nail changes with chemotherapeutic agents and targeted therapies." *Indian dermatology online journal* 13.1: 13.
- **Moudi M., Go R., Yien CY., Nazre M.** (2013) Vinca alkaloids. *Int J Prev Med.* Nov;4(11):1231-5.
- **Muls., Ann C., et al.** (2013) "Managing gastrointestinal symptoms after cancer treatment: a practical approach for gastroenterologists." *Frontline Gastroenterology* 4.1: 57-68.
- **Nelson., Wendy L., and Jerry S.** (2013) "New approaches to understand cognitive changes associated with chemotherapy for non-central nervous system tumors." *Journal of Pain and Symptom Management* 46.5: 707-721.
- **Nurgali, K.,. Thomas J R, and Raquel A.** (2018)"Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae?." *Frontiers in pharmacology* 9: 245.
- **Parker JB., Stivers JT.** (2011) Dynamics of uracil and 5-fluorouracil in DNA. *Biochemistry.* Feb 8;50(5):612-7.
- **Pereira., Igor Figueiredo., et al.** (2019) "Radiation-induced oral mucositis in Brazilian patients: prevalence and associated factors." *in vivo* 33.2: 605-609.
- **Phang-Lyn, S., & Llerena, V. A.** (2022). *Biochemistry, Biotransformation.* In *StatPearls.* StatPearls Publishing.
- **Piccirillo JF., Tierney RM., Costas I., Grove L., Spitznagel EL Jr.** (2004) Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* May 26;291(20):2441-7.
- **Pulito C, Cristaudo A, Porta C, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, Strano S.** Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020 Oct 7;39(1):210.

- **Ramsey., Scott D., et al.** (2006) "Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention." *Genetics in Medicine* 8.9: 571-575.
- **Rao., Kamakshi V., and Aimee F.** (2012) "Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management." *American health & drug benefits* 5.4: 232.
- **Rechkoblit O., Johnson RE., Buku A., Prakash L., Prakash S., Aggarwal AK.** (2019) Structural insights into mutagenicity of anticancer nucleoside analog cytarabine during replication by DNA polymerase η . *Sci Rep.* Nov 8;9(1):16400.
- **Référence de partie pratique**
- **S. Begum., S.** (2015) Mukhopadhyay, In search of the suspicious link: Smokeless Tobacco use and oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients, *Clinical Therapeutics*, Volume 37, Issue 8, Supplement ,e79-e80,ISSN 0149-2918,
- **Schirmacher V.** (2019) From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol.* Feb;54(2):407-419.
- **Shanu-Wilson J., Evans L., Wrigley S., Steele J., Atherton J., Boer J.** (2020) Biotransformation: Impact and Application of Metabolism in Drug Discovery. *ACS Med Chem Lett.* Aug 28;11(11):2087-2107.
- **Smith, Susan L.** (2019) "Chapter 4. A Wartime Story: Mustard Agents and Cancer Chemotherapy". *Toxic Exposures: Mustard Gas and the Health Consequences of World War II in the United States*, Ithaca, NY: Rutgers University Press, , pp. 95-114.
- **Stone., Rebecca., Monica C F., and Antoine CM S.** (2005) "Management of oral mucositis in patients with cancer." *European Journal of Oncology Nursing* 9: S24-S32.
- **Sun Y., Liu Y., Ma X., Hu H.** (2021) The Influence of Cell Cycle Regulation on Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* Jun 28;22(13):6923.
- **Tanaka., Hiroaki., et al.** (2009) "Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells." *Cancer research* 69.17: 6978-6986.
- **Taylor., Samuel J., et al.** (2017) "Preventing chemotherapy-induced myelosuppression by repurposing the FLT3 inhibitor quizartinib." *Science translational medicine* 9.402: eaam8060.

- **Trüeb, R. M.** (2010) "Chemotherapy-induced hair loss." *Skin Therapy Lett* 15.7: 5-7 .

- **Truong., Judy., et al.** (2014) "Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management." *Canadian Journal of Cardiology* 30.8: 869-878.

- **Vera-Llonch., Montserrat., et al.** (2006) "Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma: risk factors and clinical consequences." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 106.2: 329-336.

- **Vokurka S., Bystricka E., Koza V., Scudlova J., Pavlicova V., Valentova D., Visokaiova M., Misaniova L .** (2006) Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Support Care Cancer* 14(9):974–976

- **Vuillet-A-Ciles., Hadrien., Aline L., and Jacques B.** (2014)"La chimiothérapie cytotoxique." *Actualités Pharmaceutiques* 53.540: 16-24.

- **Warrington., Lorraine., et al.** (2019) "Electronic systems for patients to report and manage side effects of cancer treatment: systematic review." *Journal of medical Internet research* 21.1: e10875.

- **Weber GF.** (2014) DNA Damaging Drugs. *Molecular Therapies of Cancer*. Dec 8:9–112. doi: 10.1007/978-3-319-13278-5_2.

- **Williams KJ.** The introduction of 'chemotherapy' using arsphenamine - the first magic bullet. *J R Soc Med*. 2009 Aug;102(8):343-8.

- **Wuketich, S., Stefan A.** (2012) Hienz, and Christine Marosi. "Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors." *Supportive Care in Cancer* 20: 175-183.

- **Ya-jie Q., Xiang W., Ya-fan G., Ning D., Xiao-feng H., Fang-fang S., Xiao-dong H., Wen-mei W.** (2015) Cigarette Smoke Modulates NOD1 Signal Pathway and Human β Defensins Expression in Human Oral Mucosa. *Cellular Physiology and Biochemistry* 1 May; 36 (2): 457–473.

- **Yang., Guangyi., et al.** (2017) "Glucuronidation: driving factors and their impact on glucuronide disposition." *Drug metabolism reviews* 49.2: 105-138.

- Zaal., Esther A., and Celia R B. (2018) "The influence of metabolism on drug response in cancer." *Frontiers in oncology* 8 : 500.
- **Zanger., Ulrich M., and Matthias S.** (2013) "Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation." *Pharmacology & therapeutics* 138.1: 103-141
- **Zhao C Y., et al.** (2018). "Nanotechnology for cancer therapy based on chemotherapy." *Molecules*. 23.4: 826 .
- **Hong, B. Y., Sobue, T., Choquette, L., Dupuy, A. K., Thompson, A., Burleson, J. A., Salner, A. L., Schauer, P. K., Joshi, P., Fox, E., Shin, D. G., Weinstock, G. M., Strausbaugh, L. D., Dongari-Bagtzoglou, A., Peterson, D. E., & Diaz, P. I.** (2019). Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*, 7(1), 66.
- **Drugs Ther. Perspect .** (2001). Simple measures most effective for chemotherapy-induced oral mucositis. 17, 8–11
- **Oliveira L., C. E., Alves, C. M., Lopes, F. F., & Pereira, A. L.** (2007). Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 71(11), 1681–1685.
- **Al Ibraheemi, A. A., & Shamoun, S.** (2016). Incidence and Risk Factors of Oral Mucositis in Patients with Breast Cancer Who Receiving Chemotherapy in Al-Bashir Hospital. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 10(4), 217–223.
- **Wuketich, S., Hienz, S. A., & Marosi, C.** (2012). Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 20(1), 175–183.
- **Vokurka, S., Bystrická, E., Koza, V., Scudlová, J., Pavlicová, V., Valentová, D., Visokaiová, M., & Misaniová, L.** (2006). Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 14(9), 974–976.
- **Suresh, A. V., Varma, P. P., Sinha, S., Deepika, S., Raman, R., Srinivasan, M., Mandapal, T., Reddy, C. O., & Anand, B. B.** (2010). Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rssm-hn]. *Journal of cancer research and therapeutics*, 6(4), 448–451.
- **Saito, N., Imai, Y., Muto, T., & Sairenchi, T.** (2012). Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 20(12), 3373–3377.

- **DJAFAR, N., ZAGHEZ, M., MERDES, L., & SALAH MARS, R.**(2017) Incidence de la mucite chimio-induite chez les patients atteints du cancer du Nasopharynx .
- **Tsirigotis, P., Byrne, M., Schmid, C., Baron, F., Ciceri, F., Esteve, J., Gorin, N. C., Giebel, S., Mohty, M., Savani, B. N., & Nagler, A.** (2016). Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone marrow transplantation*, *51*(11), 1431–1438.
- **Yokota, T., Tachibana, H., Konishi, T. et al.** (2016) Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* **24**, 3029–3036.
- **Berger, K., Staudenmaier, T., Cenzer, I. et al.** (2020) Epidemiology, patient adherence, and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation. *Support Care Cancer* **28**, 3113–3123.
- **Basile, D., et al.** (2019). "Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside." *Cancers (Basel)* **11**(6).
- **Bensadoun, R. J. and E. Caillot** (2013). "Mucites radioet chimio-induites : actualités sur la prise en charge." *Bulletin Infirmier du Cancer* **13**(4): 107-114.
- **Cho, H. J., et al.** (2007). "Thymidylate synthase (TYMS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) polymorphisms in the Korean population for prediction of 5-fluorouracil-associated toxicity." *Ther Drug Monit* **29**(2): 190-196.
- **Lima-Júnior, R. C. P., et al.** (2014). "Targeted inhibition of IL-18 attenuates irinotecan-induced intestinal mucositis in mice." *British Journal of Pharmacology* **171**(9): 2335-2350.
- **Pulito, C., et al.** (2020). "Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy." *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* **39**(1): 210.
- **Robien, K., et al.** (2004). "Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia." *J Clin Oncol* **22**(7): 1268-1275.
- **Sibaud, V. and E. Vigarios** (2015). "Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses." *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* **21**(3): 149-155.
- **Sonis, S. T.** (2011). "Oral mucositis." *Anticancer Drugs* **22**(7): 607-612.
- **Srikrishna, G. and H. H. Freeze** (2009). "Endogenous Damage-Associated Molecular Pattern Molecules at the Crossroads of Inflammation and Cancer." *Neoplasia* **11**(7): 615-628.
- **Stringer, A. M. and R. M. Logan** (2015). "The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis." *Journal of Oral Pathology & Medicine* **44**(2): 81-87.
- **Szpirtglas, H. and L. B. Slama** (1999). *Pathologie de la muqueuse buccale*, Elsevier Masson.

- **Vincent, C.** (2011). Étude observationnelle de la prise en charge de la mucite buccale chimio--induite en unités de soins d'hématologie au centre hospitalier universitaire de Grenoble, Thèse: pharmacie, Grenoble.
- **El Bousaadani, A., et al.** (2016). "Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux : recommandations pratiques." *Cancer/Radiothérapie* 20(3): 226-230.
- **Eltng, L. S., et al.** (2008). "Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life." *Cancer* 113(10): 2704-2713.
- **Fedhila, F., et al.** (2022). "[Chemotherapy-induced febrile neutropenia in a Tunisian Department of Pediatric Oncology]." *Pan Afr Med J* 42: 34.a

ANNEXE

Annexe 1. QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE

N° du dossier :

1/Information personnelles :

Nom	
Prénom	
Date de naissance	
Ville	
N° Tel	

Poids	
Taille	
IMC	
Age de diagnostic	

2/ATCDP :

Motifs	Oui	Non
HTA		
Diabète		
Le tabac		

Récidive : Oui Non Autre :

3/ATCDF :

<i>Oui</i>	<i>Non</i>

Age au moment du diagnostic :

Age	Votre mère	Votre_sœur	Votre fille	autre
>50 ans				
<50 ans				
Je ne sais pas				

DONNÉES CLINIQUE :

4/Anapath :

Type Histologique :

Localisation :

Taille de la tumeur :

Métastase :

Métastase		Foie	Os	Autre
<i>Oui</i>	<input type="checkbox"/>			
<i>No</i>	<input type="checkbox"/>			

Stadification

PTNM	T	N	M
Stade			

<i>Type de traitement</i>	<i>Oui</i>	<i>Précisez le type</i>
<i>Chirurgie</i>		
<i>Radiothérapie</i>		Radiothérapie : Sein Gauche <input type="checkbox"/> /Sein Droit <input type="checkbox"/> . Concomitante <input type="checkbox"/> ou séquentielle <input type="checkbox"/> . Irradiation de la Chaîne Mammaire Interne (CMI) <input type="checkbox"/> .
<i>Hormonothérapie</i>		

5/Traitement :

5.1. Chimiothérapie

<i>Type de chimiothérapie</i>	<i>Oui/non</i>	<i>Nombre de cure/Durée</i>	<i>Médicaments/Dose</i>
<i>Chimiothérapie Néo-adjuvant</i>			- - -
<i>Chimiothérapie adjuvant</i>			- - -
<i>Chimiothérapie palliative</i>			- - -

5.2 Thérapie ciblée : *monothérapie* *concomitante*

ANNEXE

<i>Type de thérapie ciblée</i>	<i>Mode d'indication</i>	<i>Durée</i>	<i>1^{ère} ligne</i>	<i>Dose</i>	<i>Adjuvant</i>	<i>Nbr de cure</i>

Traitement préventive ?

.....

DONNÉES BIOLOGIQUES

6/FNS : (avant et après traitement par chimiothérapie)

Marqueurs inflammatoires

<i>Globules blanc</i>	<i>Valeur</i>		<i>Intervalle</i>
<i>Leucocytes</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Neutrophiles</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Lymphocytes</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>CRP</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>VS</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		

7/Ionogramme :

8/Marqueurs tumoraux

<i>Marqueurs tumoraux</i>	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>	<i>Intervalle</i>
	<i>Valeur</i>	<i>Valeur</i>	

9/Anémie :

<i>Anémie</i>	<i>Valeur</i>	<i>Intervalle</i>
<i>HB avant traitement</i>		
<i>HB après traitement</i>		

10/Les dyslipidémies :

<i>dyslipidémies</i>	<i>valeur</i>		<i>Intervalle</i>
<i>Cholestérol</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>Triglycérides</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>LDL</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		
<i>HDL</i>	<i>Avant</i>		
	<i>Après</i>		

10/Etat générale :

<i>BEG</i>	<i>AEG</i>

12/ Réponse Globale :

ANNEXE

<i>Type de Réponse</i>	
<i>Réponse Complète</i>	
<i>Réponse Partielle</i>	
<i>Stabilité</i>	
<i>Progression</i>	

13/ évaluation de la sévérité des Mucites

Grade 01

Grade 02

Grade 03

Grade 04

Durée du suivi ?

Poursuite du traitement

Arrêt du traitement.....

Reprise du traitement.....

Interruption définitive

14/ Devenir

- *Rémissions complètes*
- *Apparitions de métastases*
- *Récidives loco régionales*
- *Décès*

perdus de vue.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : BOUHADJAR Batoul.
SERIEF Soundous Malak.
BOUDINAR Rokia.

ETUDE DES MUCITES CHIMIO-INDUITES LORS DU TRAITEMENT ANTICANCEREUX.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

Résumé

Malheureusement, malgré les progrès thérapeutiques atteints par la science, les effets négatifs de la chimiothérapie sur l'organisme restent nombreux et de gravité variable, notamment les mucites qui affectent la vie et le déroulement du traitement du patient et entraîne même la mort.

Afin de suivre l'effet de la chimiothérapie sur la muqueuse buccale, nous avons mené une étude sur un groupe de 53 patients atteint du cancer ayant reçu un protocole de chimiothérapie qui ont développé des mucites buccales au cours de ce traitement. Recruté au niveau du centre hospitalo-universitaire Ben Badis de Constantine. Dont la tranche d'âge s'étalée de 23 à 83 ans, avec une moyenne d'âge de 56 ans. 38.46 % des patients ont présentait des antécédents familiaux du cancer. Cependant, 36,53% des patients ont présentait d'HTA, 25% avaient le Diabète, 9,43% consommait du Tabac. Selon la classification des mucites par l'OMS, 54,71% était de Grade 1, 33,96% de Grade 2, 7,54% de Grade 3 et 1,88% de Grade 4. D'autres toxicités ont été également associés au traitement par chimiothérapie Principalement, l'anémie a été marquée dans 83,01% des patients, suivi par l'alopecie avec un pourcentage de 79,24%, et la neutropénie avec un pourcentage qu'il soit de 73,58%.

Où l'on a constaté que le développement d'une mucite résultant de la toxicité d'une chimiothérapie est associée à des facteurs de risque, notamment : l'âge, le sexe, le siège de la maladie, le tabagisme, l'alcool, l'obésité..., en plus le type de médicament administré et la dose peuvent influencée l'apparition des mucite

Mots-clefs : cancer, chimiothérapie, mucite buccale.

Laboratoire de recherche : Département de biologie animale, faculté des sciences de la nature et de la vie, université des Frères Mentouri Constantine 1

Président du jury : BELMAHI M.H. (Professeur - UC 3).

Encadrant : HAMADOU Imene (MCB- UFM Constantine 1).

Examineur : BOUBEKRI Nassima (MCA - UFMC 1).

