

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2016

N°48

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 13 décembre 2016

par

PETIT Emilie

Née le 19/11/1990 à SAINT-CLAUDE

LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS : EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseeurs : Docteur BORNERT Fabien

Docteur BAHY-GROSS Sophie

Docteur BARTHELEMY Philippe

Membre invité : Docteur DUBOURG Sarah

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Florent Meyer, président du jury,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant le jury de ma thèse.
Je vous remercie de votre implication dans la formation rigoureuse et bienveillante des étudiants au sein du service d'OCE.
Je vous témoigne ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Fabien Bornert, co-directeur de thèse,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir aidé dans son élaboration. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de prendre la direction officielle de ma thèse.
Merci pour vos enseignements à la faculté et vos conseils en clinique, avec votre sérieux et votre humour, durant toutes ces années d'études.

À Madame le Docteur Sophie Bahi-Gross,

Je vous remercie d'avoir accepté *in extremis* de faire partie de mon jury et je vous en suis très reconnaissante.
Merci pour vos enseignements à la faculté en tant que maître de conférences et clinicienne.

À Madame le Docteur Sarah Dubourg, co-directrice de thèse,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.
Merci pour votre disponibilité à répondre à mes questions, vos bons conseils et votre optimisme à toute épreuve.
Merci pour le calme et la bonne humeur que vous apportiez au service de chirurgie : cela a toujours été un plaisir de travailler à vos côtés.

À Monsieur le Docteur Philippe Barthélémy,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ce travail, je vous en suis très reconnaissante.
Merci pour votre disponibilité et votre temps consacré à lire cette thèse.
Votre avis de médecin oncologue m'est bénéfique.

À mes parents,

Merci de votre soutien quotidien et de m'avoir supporté dans les bons et les mauvais moments. Je suis fière de la famille que nous sommes et des valeurs que vous nous avez transmises. J'espère pouvoir à mon tour vous rendre cette fierté.

À mes frères et soeurs,

Marie, Cécile, Benoit, Maxime, merci pour cet amour fraternel infaillible (*nous te remercions pour ton intervention...*), qu'il ne s'éteigne jamais (et que notre dortoir à 5 perdure pour toutes nos vacances à venir). Merci d'être venu.

À Cécile,

Pour avoir écouté toutes mes histoires, m'avoir confié les tiennes et tout ce que l'on a pu partagé depuis presque 24 ans ; Merci pour tout ton temps passé à améliorer la rédaction de cette thèse dans les moindres détails jusqu'au point, au point virgule et à la virgule. Ce travail n'aura jamais été pareil sans tes conseils et parfois tes ordres, tes corrections et tes re-corrrections, tes fous rires et tes coups de gueule sur ma belle prose avec mon orthographe défailante.

À toute ma famille,

Merci pour cette famille soudée que nous formons et tous ces moments passés ensemble.

À ma tante, marraine et consœur préférée, Zaza,

Pour ta bonne humeur et ta gentillesse. Pour le modèle que tu as représenté pour moi dans mon choix professionnel. Merci d'être là en ce jour important.

À mes amis d'enfance et de la faculté,

Pour tous ces moments passés ensemble que ce soit sur les bancs d'école, en clinique, en soirée (les lendemains aussi), en vacances ou ailleurs... Merci ! J'espère que ce n'est que le début d'une longue amitié.

À Julie,

Merci pour ton amitié et l'aide que tu m'as apporté dans ce parcours du combattant jusqu'à la soutenance.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2016

N°48

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire
le 13 décembre 2016

par

PETIT Emilie

Née le 19/11/1990 à SAINT-CLAUDE

LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS : EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseeurs : Docteur BORNERT Fabien

Docteur BAHI-GROSS Sophie

Docteur BARTHELEMY Philippe

Membre invité : Docteur DUBOURG Sarah

TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	2
Liste des abréviations.....	8
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	13
INTRODUCTION.....	14
I. LES CANCERS ET LEURS TRAITEMENTS.....	15
A. CANCEROLOGIE.....	15
1. Histoire et origine.....	15
2. Définition et mécanisme de cancérisation.....	15
a) Facteurs de risque.....	15
b) Quelques notions sur la cancérogenèse.....	16
c) Caractéristiques de la cellule cancéreuse.....	17
d) Classification des tumeurs.....	18
3. Epidémiologie : quelques chiffres sur le cancer.....	20
a) Le cancer dans le monde.....	20
b) Le cancer en France métropolitaine.....	25
4. Les traitements du cancer.....	26
a) La chirurgie.....	26
b) La radiothérapie.....	26
c) La chimiothérapie.....	27
d) L'immunothérapie.....	27
e) L'hormonothérapie.....	28
f) La thérapie cellulaire.....	28
g) La corticothérapie.....	28
h) Les biphosphonates.....	29

B. NOUVEL ARSENAL THERAPEUTIQUE CONTRE LES CANCERS : LES THERAPIES CIBLEES.....	30
1. Définition.....	30
a) Les anticorps monoclonaux.....	32
b) Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase.....	32
2. Thérapies ciblant les voies de signalisation cellulaire d'une cellule cancéreuse.....	34
a) Les inhibiteurs de récepteurs membranaires.....	34
i) Inhibiteurs du récepteur EGFr : afatinib (Giotrif®), cetuximab (Erbitux®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®), et panitumumab (Vectibix®).....	34
ii) Inhibiteurs du récepteur HER2 : lapatinib (Tykerb®), pertuzumab (Perjeta™) et trastuzumab (Herceptin®).....	36
iii) Inhibiteurs du récepteur ALK : ceritinib (Zykadia™) et crizotinib (Xalkori™).....	37
iv) Inhibiteurs du récepteur SMO : vismodegib (Erivedge®).....	38
b) Les inhibiteurs des protéines cytoplasmiques des cascades de signalisation.....	39
i) Les protéines impliquées dans la voie de signalisation des MAP Kinases.....	39
• Inhibiteurs de la protéine kinase BRAF : dabrafenib (Tafinlar™) et vemurafenib (Zelboraf™).....	39
• Inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2 : trametinib (Meknist™).....	40
ii) Les protéines impliquées dans d'autres voies de signalisation.....	41
• Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl : bosutinib (Bosulif™), dasatinib (Sprycel®), imatinib (Gleevec®) et nilotinib (Tasigna®).....	41
• Inhibiteurs de la protéine mTOR : everolimus (Afinitor®), temsirolimus (Tosirel®).....	42
• Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton : ibrutinib (Imbruvica™).....	43
3. Thérapies ciblant l'angiogénèse.....	44
a) Inhibiteurs du Récepteur VEGF : axitinib (Inlyta®), sorafenib, (Nexavar®), pazopanib (Votrient®) et sunitinib (Sutent®).....	44
b) Inhibiteurs du ligand VEGF aflibercept (Zaltrap™) et bevacizumab (Avastin®).....	45
4. Thérapies multicibles : les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase : imatinib (Gleevec®), pazopanib (Votrient®), regorafenib (Stivarga®), sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) et vandetanib (Caprelsa®).....	46

5. Thérapies ciblant le système immunitaire.....	47
a) Anticorps monoclonaux ciblant l'antigène des cellules cancéreuses : obinutuzumab (Gazyva™), ofatumumab (Azerra™) et rituximab (Rituxan®).....	47
b) Les inhibiteurs des récepteurs de lymphocytes.....	48
i) Inhibiteurs du CTLA-4 : Ipilimumab (Yervoy™).....	48
ii) Inhibiteurs du récepteur PD-1 : Pembrolizumab (Keytruda®).....	48
6. Thérapies ciblant l'atteinte du tissu osseux : inhibiteur du ligand du RANK : denosumab (Xgeva®).....	49
II. EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES DES THERAPIES CIBLEES.....	53
A. EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS MOUS.....	53
1. Muqueuses buccales.....	53
a) Mucites buccales et ulcérations aphtoïdes.....	53
i) Stomatites induites par les inhibiteurs de mTOR (everolimus et temsirolimus).....	55
ii) Stomatites induites par les thérapies ciblées anti-angiogéniques.....	58
iii) Stomatites induites par les inhibiteurs de l'EGFr	59
b) Lésions lichénoïdes.....	60
c) Langue géographique.....	62
d) Dyschromie.....	64
e) Hyperkératose buccale.....	66
2. Glandes salivaires et sensorielles.....	68
a) Xérostomie.....	68
b) Dysgueusie.....	68
B. EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS DURS.....	69
1. Os : ostéonécrose des mâchoires.....	69
a) Denosumab.....	71
b) Les anti-angiogéniques.....	74
2. Dents : colorations dentaires.....	76

C. EFFETS INDESIRABLES GENERAUX AYANT UNE REPERCUSSION ENDOBUCCALE.....	77
1. Toxicités hématologiques.....	77
a) La neutropénie et la lymphopénie.....	77
b) La thrombocytopénie.....	78
2. Troubles de la cicatrisation.....	79
III. PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CIBLEE ET DE LEURS EFFETS SECONDAIRES.....	83
A. PRISE EN CHARGE DU PATIENT EN ODONTOLOGIE AVANT LA MISE EN PLACE D'UNE THERAPIE CIBLEE.....	83
1. Examen bucco-dentaire et prévention.....	83
2. Mise en état bucco-dentaire.....	83
B. PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE LA PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DU PATIENT EN COURS DE THERAPIE CIBLEE.....	84
1. Prise en charge du risque hémorragique.....	84
a) Soins dentaires non chirurgicaux.....	84
b) Soins dentaires chirurgicaux.....	85
i) Taux de plaquettes compris entre 50 000 et 150 000/mm ³ : troubles de l'hémostase léger à modéré.....	87
ii) Taux de plaquettes inférieur à 50 000/mm ³	88
2. Prise en charge du risque infectieux.....	89
a) Soins dentaires non invasifs.....	89
b) Soins dentaires invasifs.....	89
i) Immunodépression légère à modérée : neutropénie comprise entre 500 et 1500 PNN/mm ³ et/ou lymphopénie comprise entre 200 et 800 lymphocytes/mm ³	89
ii) Immunodépression sévère : taux de PNN inférieur à 500/mm ³ (neutropénie sévère) et/ou taux de lymphocytes est inférieur à 200/mm ³ (lymphopénie sévère).....	90
3. Prise en charge du retard cicatriciel.....	90
4. Prise en charge du risque d'ostéonécrose de la mâchoire.....	92
a) Soins dentaires non chirurgicaux.....	92

b) Soins dentaires chirurgicaux.....	92
C. PRISE EN CHARGE DU PATIENT APRES THERAPIE CIBLEE.....	95
D. CONDUITE A TENIR ET TRAITEMENTS DES COMPLICATIONS ENDOBUCCALES DUES AUX THERAPIES CIBLEES.....	95
1. Stomatites et ulcérations aphtoïdes.....	95
a) Mesures préventives.....	96
i) Hygiène bucco-dentaire.....	96
ii) Bains de bouche.....	96
iii) Recommandations diverses.....	96
iv) Thérapie laser basse énergie et cryothérapie.....	97
b) Traitements de la stomatite.....	97
i) Bains de bouche.....	97
ii) Agents protecteurs des muqueuses.....	98
iii) Antalgiques.....	98
iv) Corticoïdes.....	99
v) Anesthésiants locaux.....	99
vi) Ajustement du traitement.....	99
vii) Laser basse énergie.....	101
2. Lésions lichénoïdes.....	102
a) Mesures préventives.....	102
b) Traitements.....	102
i) Corticothérapie.....	102
ii) Modifications du traitement.....	103
iii) Autres traitements.....	103
3. Langue géographique.....	105
4. Dyschromie.....	105
5. Hyperkératose buccale.....	105
6. Xérostomie.....	106

a) Mesures préventives.....	106
b) Traitements.....	107
7. Dysgueusie.....	107
8. Ostéonécrose des mâchoires.....	108
a) Traitements conservateurs non chirurgicaux.....	109
i) Antibiothérapie.....	109
ii) Antalgiques.....	109
iii) Bains de bouche.....	110
iv) Débridement non chirurgical.....	110
v) Suivi clinique et modifications du traitement.....	110
b) Traitements chirurgicaux.....	112
i) Traitement chirurgical localisé.....	112
ii) Traitement chirurgical radical.....	113
c) Évaluation des traitements conservateurs et chirurgicaux.....	115
d) Traitements adjuvants.....	115
9. Coloration dentaire.....	116
CONCLUSION.....	117
Références bibliographiques.....	119

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AFSOS : Agence Française pour les Soins Oncologiques de Support
AFSSAPS : Agence Française de sécurité SANitaire des Produits de Santé
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATP : Adénosine TriPhosphate
ARCAGY : Association Association de Recherche sur les Cancers notamment
GYnécologiques
BCR : B-Cell Receptor
Btk : tyrosine kinase de Bruton
CBCT : Cône Beam Computed Tomography
CBNCP : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFr : Epidermal Growth Factor receptor
EMA : Agence Européenne du médicament
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase
Fig. : Figure
gr : gramme
h : heure
HAS : Haute Autorité de Santé
HER : Human Epidermal growth factor Receptor
HH : Hedgehog
HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
HPV : Human Papilloma Virus
INCa : Institut National du Cancer
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRSN : Institut de Radioprotection et de Santé Nucléaire
ISOO : International Society for Oral Oncology
j : jour

kg : kilogramme
MAP : Mitogen-Activated Protein
MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MEK : Mitogen-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase
mm : millimètre
mg : milligramme
mTOR : mammalian Target Of Rapamycin
ONM : OstéoNécrose des Mâchoires
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PDGF : Plateled-Derived Growth Factor
PDGFr : Plateled-Derived Growth Factor receptor
PTCH1 : Patched Homoloh 1
RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B
RANK-L : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RTK : Récepteur Tyrosine Kinase
SFCO : Société Française de Chirurgie Orale
SFSCMFCO : Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale
SMO : Smoothened
TNM : Tumor Node Metastasis
TSGL : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale
VEGF : Vascular Epidermal Growth Factor
VEGFr : Vascular Epidermal Growth Factor receptor

LISTE DES FIGURES

Fig.1 : Répartition géographique de l'incidence (A) et de la mortalité (B) de tous types de cancers (à l'exception du mélanome de la peau) dans le monde en 2012, tous sexes confondus.....	21
Fig. 2 : Répartition de l'incidence et de la mortalité des 15 cancers les plus répandus, selon le sexe, dans le monde en 2005 et 2012, tous sexes confondus.....	22
Fig. 3 : Répartition de l'incidence et mortalité par types de cancer selon le développement économique des régions.....	23
Fig. 4 : Pourcentage de l'incidence des cancers en relation avec la vie industrielle (cancer colorectal, cancer du sein et cancer de la prostate, des cancers en relation avec des infections chroniques (cancer du col utérin, cancer de l'estomac, sarcome de Kaposi) et de tous les autres cancers dans les pays avec un fort/très fort indice de développement humain (A) et dans les pays avec un faible/moyen indice de développement humain (B)	24
Fig. 5 : Thérapeutique ciblée des propriétés acquises par la cellule cancéreuse.....	30
Fig. 6 : Cibles des thérapies ciblées anticancéreuses.....	31
Fig. 7 : Fonctionnement d'une kinase.....	33
Fig. 8 : Structure et fonction de l'EGFr.....	34
Fig. 9 : Mode d'action des inhibiteurs de l'EGFr.....	35
Fig. 10 : Mode d'action des inhibiteurs de l'HER2.....	36
Fig. 11 : Mode d'action des inhibiteurs de l'ALK.....	37
Fig. 12 : Fonctionnement à l'état physiologique de la voie de signalisation hedghog.....	38
Fig. 13 : Mutation de SMO et de PTCH1.....	38
Fig. 14 : Mode d'action du vismodegib.....	39
Fig. 15 : Mode d'action de la voie de signalisation MAP kinase. RTK : Récepteur Tyrosine Kinase.....	40
Fig. 16 : Mode d'action des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase Bcr-Abl.....	41
Fig. 17 : Mode d'action des inhibiteurs de mTOR.....	42
Fig. 18 : Mode d'action de l'inhibiteur de Btk.....	43

Fig. 19 : Mode d'action des inhibiteurs de VEGF et VEGFr.....	45
Fig. 20 : Mécanismes d'action des inhibiteurs multicibles.....	46
Fig. 21 : Mécanismes d'action des anticorps anti-CD20.....	47
Fig. 22 : Mode d'action de l'inhibiteur de PD-1.....	48
Fig. 23 : Résorption osseuse et mode d'action du denosumab.....	49
Fig. 24 : Stomatite grade 2 : ulcérations multiples de la lèvre inférieures chez une patiente traitée par everolimus.....	56
Fig. 25 : Stomatite grade 2 : ulcérations multiples chez un patient traité par everolimus sur les faces latérales de la langue.....	57
Fig. 26 : Stomatite grade 3 : ulcération unique chez une patiente en cours de traitement par temsirolimus sur la face dorsale de la langue.....	57
Fig. 27 : Stomatite chez un patient traité par cetuximab.....	59
Fig. 28 : Réaction lichénoïde de la muqueuse jugale gauche chez une patiente en cours de traitement par imatinib.....	61
Fig. 29 : Réaction lichénoïde de la muqueuse jugale et de la face latérale de la langue chez une patiente en cours de traitement par rituximab.....	61
Fig. 30 : Langue géographique chez une patiente traitée par bevacizumab.....	63
Fig. 31 : Langue géographique chez un patient en cours de traitement par pazopanib....	63
Fig. 32 : Coloration bleutée palatine chez un patient traité par imatinib.....	65
Fig. 33 : Coloration noire et chevelue de la langue chez un patient traité par erlotinib.....	65
Fig. 34 : Hyperkératose de la gencive marginale et de la muqueuse jugale chez une patiente en cours de traitement par vemurafenib.....	67
Fig. 35 : Hyperkératose de la gencive marginale et du palais chez un patient traité par vemurafenib.....	67
Fig. 36 : Aspect radiographique sur une radiographie panoramique d'une ostéonécrose secteur 40 chez un patient en cours de traitement par denosumab.....	72
Fig. 37 : Ostéonécrose de stade 3 du secteur 30 chez une patiente traitée par denosumab	73
Fig. 38 : Ostéonécrose de stade 2 du secteur antérieur maxillaire chez un patient traité par denosumab.....	73

Fig. 39 : Ostéonécrose de stade 1 du bord lingual de la mandibule chez un patient traité par bevacizumab.....	75
Fig. 40 : Ostéonécrose de stade 1 après extraction de la 36 chez un patient sous sunitinib	75
Fig. 41 : Colorations dentaires marrons des collets chez une patiente en cours de traitement par imatinib.....	76
Fig. 42 : Retard de cicatrisation 2 mois après extraction de 45-46 chez une patiente en cours de traitement par sunitinib.....	79
Fig. 43 : Stomatite de grade 3 avec ulcérations multiples douloureuses sous everolimus	101
Fig. 44 : Guérison des lésions après traitements locaux et arrêt de 40 jours du traitement par everolimus.....	101
Fig. 45 : Stomatite avec ulcérations multiples linguales sous everolimus. Puis aperçu de la guérison en cours des lésions les séances de laser basse énergie.....	102
Fig. 46 : Réaction lichénoïde des muqueuses jugale et labiales chez un patient sous imatinib.....	105
Fig. 47 : Guérison des lésions après 2 mois de traitements locaux à base de corticoïdes, sans arrêt du traitement par imatinib.....	105
Fig. 48 : Ostéonécrose du bord vestibulaire de la mandibule secteur 30 chez un patient sous denosumab (A), guérison à 8 mois après arrêt du denosumab et traitements conservateurs (bains de bouche et antibiothérapie) (B).....	112
Fig. 49 : observation de l'os par fluorescence (fluorescence verte : os sain).....	113
Fig. 50 : Ostéonécrose mandibulaire gauche chez un patient sous denosumab. A : vue endobuccale de l'ONM. B : Vue de l'ONM après décollement des lambeaux d'épaisseur total. C : Après résection chirurgicale de l'ONM. D : Vue endobuccale six semaines après le traitement chirurgical : cicatrisation muqueuse complète.....	114
Fig. 51 : Radiographie panoramique avant et après traitement chirurgical localisé d'une ONM plusieurs mois après extraction de la dent n°35 chez un patient traité par denosumab (A : préopératoire, B : postopératoire).....	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différentes molécules des thérapies ciblées, leurs cibles et leurs indications.....	52
Tableau 2 : Représentation des effets secondaires bucco-dentaires et généraux avec répercussion bucco-dentaire selon les molécules des agents ciblés.....	81
Tableau 3 : Classification des soins dentaires selon le risque hémorragique.....	86
Tableau 4 : Recommandations selon le soin dentaire et le trouble de l'hémostase.....	88
Tableau 5 : Recommandations selon le soin dentaire et l'immunodépression du patient...	91
Tableau 6 : Recommandations selon le soin dentaire chez un patient à risque d'ONM.....	94
Tableau 7 : Exemples d'antalgiques pouvant être prescrits pour traiter la douleur associées aux stomatites.....	98

INTRODUCTION

Le cancer est un problème majeur de santé publique ; en effet, d'après les derniers rapports d'épidémiologie au niveau mondial datant de 2012, plus de 38 000 cancers par jour étaient diagnostiqués. Selon l'Institut Curie, il est considéré qu'« *une personne sur deux sera atteinte d'un cancer au cours de sa vie* ». Pour faire face à cette pathologie responsable de plus de 22 000 décès par jour en 2012 dans le monde, la recherche de thérapies anti-cancéreuses est devenue un enjeu primordial.

Les traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie sont aujourd'hui peu spécifiques de la cellule cancéreuse et sont à l'origine d'effets indésirables graves, parfois responsables d'échec thérapeutique.

Grâce à l'avancée des connaissances en biologie moléculaire, le concept de thérapie ciblée a vu le jour en 1990. Ces traitements ciblent une ou plusieurs des caractéristiques acquises par la cellule cancéreuse et permettent ainsi d'agir de manière plus spécifique contre chaque cancer. En France, selon l'Institut National du Cancer, sur l'année 2014, 70 000 patients ont bénéficié d'un test génétique moléculaire, ce dernier déterminant la mise en place d'une thérapie ciblée.

Bien que ces thérapies soient mieux tolérées que la chimiothérapie, elles ne sont pas exemptes d'effets secondaires. Ils sont généralement moins nombreux et de plus faible intensité, et concernant la cavité buccale, ils ne sont à ce jour pas encore bien étudiés.

Le traitement par thérapie ciblée est de plus en plus fréquent, son administration ne nécessitant pas d'hospitalisation au long cours ; le chirurgien dentiste de ville peut donc être amené à rencontrer des patients en cours de traitement, et doit connaître les effets secondaires bucco-dentaires afin de mettre en place une prévention efficace, et d'adapter sa prise en charge lors de la réalisation de soins dentaires.

Dans un premier temps, nous exposerons les données importantes concernant les cancers et nous détaillerons les différents agents des thérapies ciblées utilisés aujourd'hui ; puis nous présenterons leurs différents effets secondaires bucco-dentaires. Enfin, nous établirons les mesures préventives, les précautions à prendre pour les patients sous traitement, ainsi que les solutions thérapeutiques possibles pour la prise en charge des manifestations bucco-dentaires des thérapies ciblées.

I. LES CANCERS ET LEURS TRAITEMENTS

A. CANCEROLOGIE

1. Histoire et origine (1, 2, 3)

Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie puisque des traces de cette maladie ont été retrouvées sur des squelettes datant de la préhistoire.

Les premières descriptions connues ont été faites à l'antiquité vers 2800 ans avant J.-C. (dans le papyrus chirurgical découvert par Edwin Smith).

C'est Hippocrate (460-377 av. J.-C.), célèbre médecin grec, qui nomme le cancer en utilisant le terme « *karkinos* » en grec qui signifie *crabe* en faisant référence à l'aspect de sa propagation ; ressemblant à des pattes de crabe, notamment via l'observation de certains cancers de la peau : les mélanomes (1, 2).

Malgré le fait que ce soit une maladie ancienne et de mieux en mieux maîtrisée de nos jours, selon l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) , le cancer reste la maladie jugée la plus grave (95%), loin devant le sida (49%) et les maladies cardio-vasculaires (30%). C'est une maladie qui est crainte et encore associée à la mort et à la souffrance (3).

2. Définition et mécanisme de cancérisation (1, 2, 4, 5, 6)

Un cancer est une tumeur maligne : c'est-à-dire un ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment de façon anarchique.

A un certain stade de la maladie, les cellules cancéreuses primitives peuvent se répandre dans l'organisme, envahissant et détruisant soit des tissus voisins, soit des tissus situés à distance. C'est ce que l'on appelle métastases ou tumeurs malignes secondaires.

a) Facteurs de risque (1, 2, 4, 5)

Bien que le cancer peut se développer sans prédispositions, il a été reconnu que certains facteurs vont en augmenter le risque. Dans ce cas, on parle d'éléments carcinogènes, capables d'induire la cancérisation d'une cellule :

- virus (Papilloma virus, VIH, hépatite C, etc.),
- substances chimiques (médicaments cancérogènes, gaz d'échappement, amiante, etc.),

- substances naturelles (alcool, tabac, alimentation, etc.),
- rayonnements (irradiations et rayonnements solaires).

Dans une autre mesure, certains cancers peuvent se développer suite à :

- une prédisposition génétique (certaines maladies peuvent augmenter le risque de développer un cancer, comme dans le cas de la trisomie 21),
- une prédisposition familiale (tels que les formes familiales du cancer colorectal, comme le syndrome de Lynch ou *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC)).

Il est important de rappeler qu'un cancer n'est pas le résultat d'une cause unique mais souvent de plusieurs facteurs, qui interagissent entre eux pour augmenter exponentiellement le risque de développer un cancer : on parle de maladie multifactorielle.

b) Quelques notions sur la cancérogenèse (1, 2, 4, 5)

Une cellule en division va devoir répliquer son ADN pour pouvoir le transmettre aux cellules filles : c'est lors de cette étape de réplication que des erreurs peuvent être induites, ce qui modifie le code génétique de la cellule fille. Ces erreurs peuvent être des mutations, des translocations, des amplifications ou des délétions/insertions de brins d'ADN. La plupart du temps cette variation génétique induite est minime et sans conséquences : c'est une mutation silencieuse.

Malheureusement, aléatoirement et d'autant plus lorsque le sujet est exposé à un ou plusieurs carcinogènes, cette lésion au niveau de l'ADN se révèle majeure, ce qui modifiera le fonctionnement cellulaire.

Plusieurs gènes ont pu être identifiés, qui une fois altérés peuvent avoir des conséquences importantes sur la cellule :

- gènes oncogènes ou « proto-oncogènes » : leur rôle est de favoriser la prolifération cellulaire. Une altération (comme par exemple une amplification) de ce gène peut avoir comme conséquence une surexpression de ce gène et donc stimulation excessive de la prolifération cellulaire.
- gènes anti-oncogènes ou « suppresseurs de tumeur » : leur rôle est de freiner la prolifération cellulaire. Une altération de ce gène (comme une délétion ou une mutation) peut avoir comme conséquence une diminution voire une suppression de l'expression de ce gène, et donc une prolifération cellulaire qui n'est pas, ou peu, freinée.

- gènes réparateurs d'ADN : une déficience de ces gènes supprimera ou modifiera le système de réparation d'ADN : ne corrigeant plus les altérations de l'ADN, la cellule accumulera les mutations primordiales à sa transformation en cellule cancéreuse.

Ces altérations majeures au niveau du code génétique de la cellule vont être à l'origine de perturbations au sein de cette cellule : elle devient alors initiée ou transformée. Celle-ci va se développer et proliférer pour former un amas de cellules identiques ; cela forme la lésion précancéreuse. En continuant leur prolifération, les cellules acquièrent d'autres caractéristiques de cellules cancéreuses, ce qui aboutit à une tumeur maligne.

c) Caractéristiques de la cellule cancéreuse (1, 2, 4, 5)

Le processus de cancérisation d'une cellule peut durer des dizaines d'années. Lors de son développement, la cellule cancéreuse acquiert plusieurs caractéristiques indispensables au phénomène de cancérogenèse :

- indépendance vis à vis des signaux de régulation,
- capacité à se diviser indéfiniment,
- capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée (apoptose),
- capacité à échapper à la sénescence (pour l'immortalité),
- capacité d'échapper au système de contrôle du cycle cellulaire (pour la croissance et la multiplication),
- capacité d'échapper au système immunitaire,
- capacité d'angiogénèse : sécrétions de facteurs de croissance pour la formation de nouveaux vaisseaux sanguins propres à la tumeur (pour l'apport en oxygène et en nutriments),
- capacité de destruction et d'envahissement des tissus voisins et propagation dans l'organisme (métastase).

La capacité d'angiogénèse d'une cellule cancéreuse est un point capital, puisque sans apport d'oxygène et de nutriments, les cellules ne pourraient survivre et la tumeur ne pourrait se développer. Lorsque la tumeur atteint la taille de quelques millimètres, elle a besoin de développer son propre réseau vasculaire pour subvenir à ses besoins.

Par ailleurs, c'est la création de ce réseau vasculaire qui va permettre à la tumeur de se propager dans l'organisme via la circulation sanguine et ainsi envahir les tissus à distance pour former des métastases.

d) Classification des tumeurs (2, 6, 7)

Le besoin de classer les tumeurs est devenu nécessaire pour prévoir le pronostic, choisir une thérapeutique et permettre une comparaison des résultats thérapeutiques.

Nous pouvons citer, par exemple, la classification internationale concernant l'extension anatomique du cancer appelée classification « TNM » qui est basée sur des éléments radio-cliniques de la tumeur :

- le « T » (pour *tumor*) va de 0 à 4 selon l'extension locale, en général la taille de la tumeur primitive ;
 - le « N » (pour *node*) va de 0 à 3 selon la présence, la taille et la localisation d'adénopathies cancéreuses ;
 - le « M » (pour *metastasis*) va de 0 à 1 selon la présence ou non de métastases.
- (5)

On peut regrouper cette classification TNM en différents stades qui correspondent au degré d'évolution du cancer (stade 1 à 4).

Pour exemple, nous pouvons citer la classification TNM du cancer du sein (7) :

« T Tumeur primitive :

TX Non déterminé

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ : carcinome intra-canalair, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur

T1 Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

. T1mic micro-invasion ≤ 0,1 cm

. T1a > 0,1 et ≤ 0,5 cm

. T1b > 0,5 et ≤ 1 cm

. T1c > 1 cm et ≤ 2 cm

T2 Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau.

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grands dentelés, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

- . T4a Extension à la paroi thoracique
- . T4b Extension à la peau avec un oedème (y compris la «peau d'orange») ou une ulcération cutanée du sein, ou nodule de perméation limité au même sein
- . T4c A la fois 4a et 4b
- . T4d Cancer inflammatoire

N Adénopathies

NX Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

N0 Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 Ganglions axillaires homolatéraux mobiles

N2 Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure anatomique ou adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes.

. *N2a Adénopathies axillaires homolatérales fixées entre elles ou à une autre structure.*

. *N2b Adénopathies mammaires internes homolatérales cliniquement apparentes en l'absence d'adénopathie axillaire cliniquement évidente.*

N3 Adénopathie sous claviculaire homolatérale OU adénopathie mammaire interne homolatérale cliniquement apparente associée à une adénopathie axillaire homolatérale cliniquement patente OU adénopathie sus claviculaire homolatérale associée ou non à une adénopathie axillaire ou mammaire interne.

. *N3a Adénopathies sous claviculaires associées à des adénopathies axillaires homolatérales*

. *N3b Adénopathies mammaires internes associées à des adénopathies axillaires homolatérales*

. *N3c Adénopathies sus claviculaires homolatérales*

M Métastases

. *MX Détermination impossible de l'extension métastatique* M0 Absence de métastases à distance

. *M1 Présence de métastases à distance. »*

Tous ces éléments vont permettre à l'équipe médicale de poser un diagnostic précis, d'orienter et de codifier la prise en charge. Ces données sont également utiles pour suivre l'évolution de la maladie.

En fonction de l'organe atteint, on parlera du cancer du sein, du cancer de la peau, du cancer du poumon, du cancer du rein, etc. Mais selon le type de cellules ou de tissus atteints, le cancer peut prendre un nom spécifique :

- carcinomes pour les tissus épithéliaux ;
- sarcomes pour les tissus conjonctifs ;
- mélanomes pour les mélanocytes ;
- lipomes pour le tissu adipeux ;
- leucémies pour le tissu hématopoïétique ;
- lymphomes pour les tissus lymphoïdes ;
- myélomes pour la moelle osseuse.

3. Epidémiologie : quelques chiffres sur le cancer (5, 8, 9, 10, 11)

a) Le cancer dans le monde (8, 9, 10)

Le dernier rapport épidémiologique des cancers au niveau mondial date de 2012, le prochain rapport est actuellement en cours de rédaction.

Selon *GLOBOCAN 2012*, nous pouvons mettre en évidence plusieurs chiffres pertinents :

- Incidence : 14,1 millions de nouveaux cas de cancers en 2012 (dont 13% sont des cancers pulmonaire, 11,9% sont des cancers du sein et 9,7% sont des cancers colorectaux), contre 10 millions de nouveaux cas en 2005.

Selon les statistiques, 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an sont prévus d'ici à 2025, en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale.

- Mortalité : 8,2 millions de décès par cancer en 2012 (dont 19,4% sont représentés par les cancers du poumon, 9,1% par les cancers du foie et 8,8% par les cancers de l'estomac) contre 6 millions de décès par cancer en 2005.

- Prévalence : 32,6 millions de personnes âgées de plus de 15 ans se sont vues diagnostiquer un cancer au cours des cinq années précédentes, contre 22 millions en 2005.

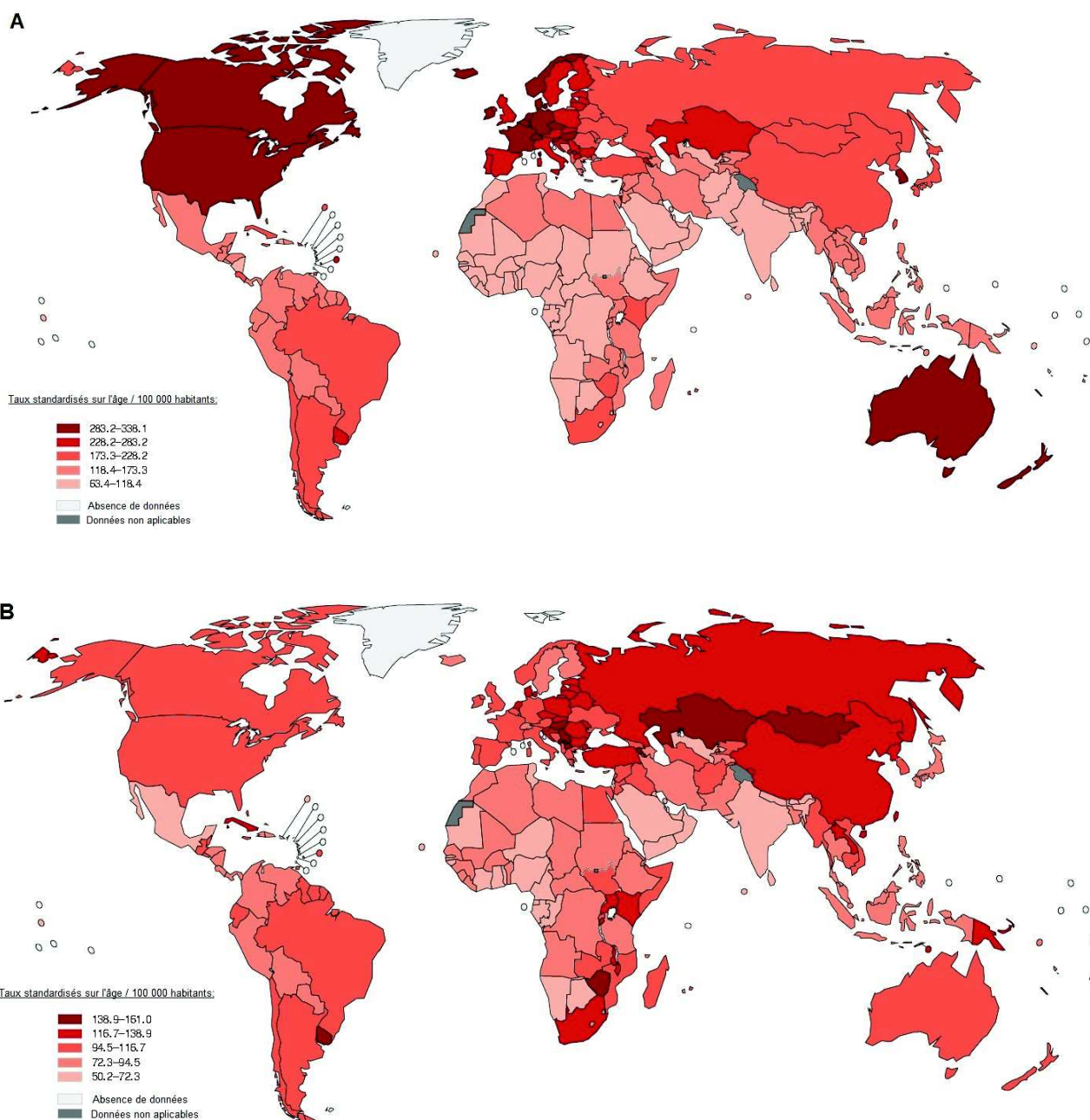


Fig.1 : Répartition géographique de l'incidence (A) et de la mortalité (B) de tous types de cancers (à l'exception du mélanome de la peau) dans le monde en 2012, tous sexes confondus

Data source : GLOBOCAN 2012, Graph production : Cancer Today, IARC 2016

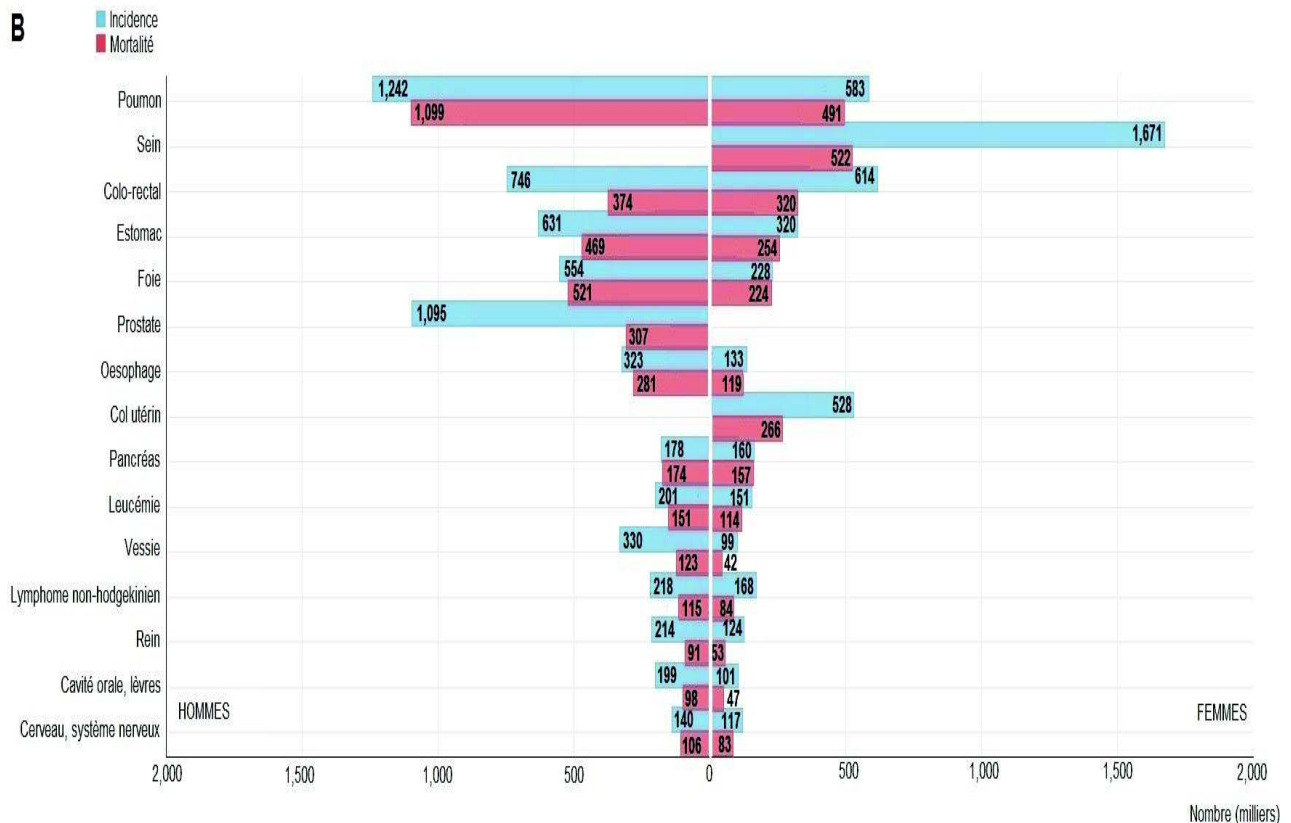
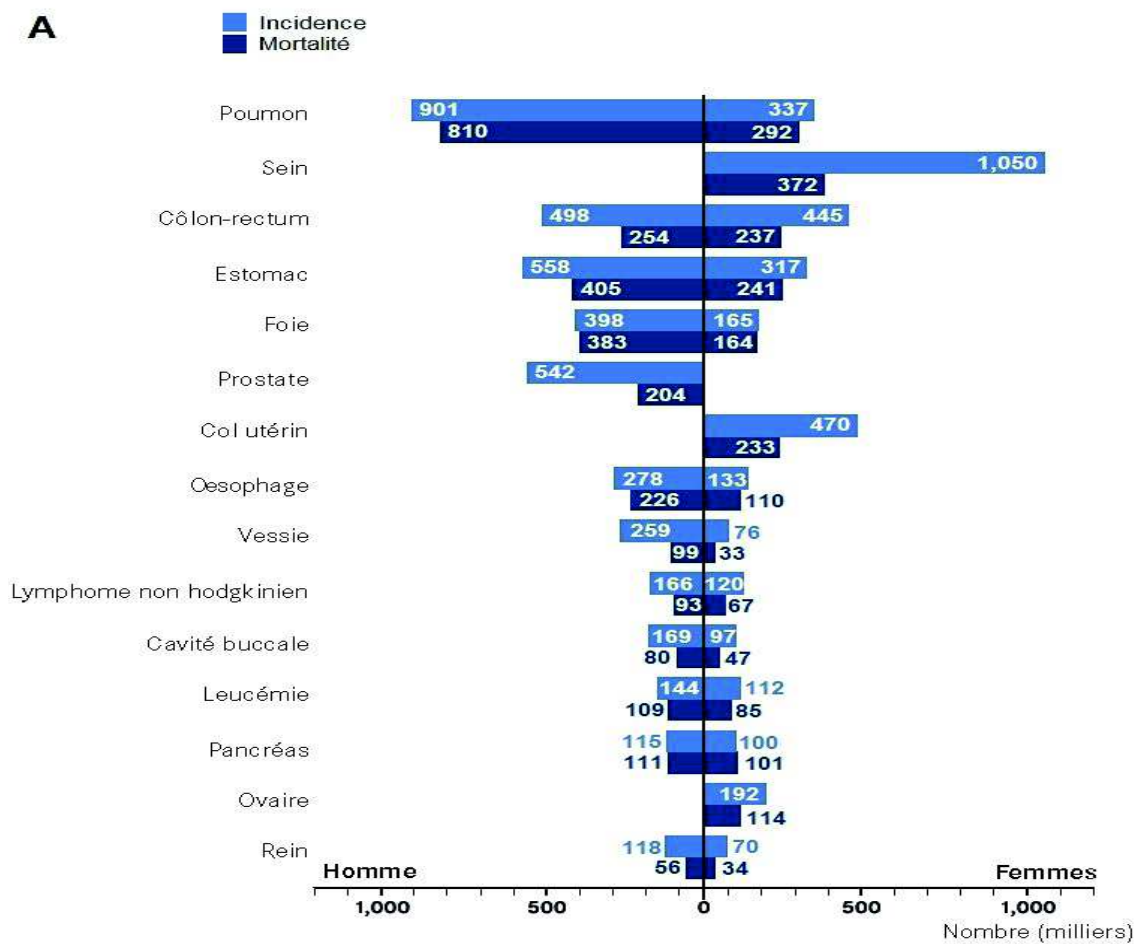


Fig. 2 : Répartition de l'incidence et de la mortalité des 15 cancers les plus répandus, selon le sexe, dans le monde en 2005 (A) et 2012 (B), tous sexes confondus
Data source : GLOBOCAN 2012, Graph production : Cancer Today, IARC 2016

Le monde entier est concerné par le cancer, cause majeure de morbidité et de mortalité, bien qu'il existe des variations géographiques très nettes puisque 56,8% des cancers et 64,9% des décès par cancer en 2012 ont été recensés dans les régions les moins développées du monde. En effet, les risques environnementaux sont distincts d'une région à l'autre, tout comme leur degré d'exposition. Il existe des différences importantes dans la répartition de certains cancers dans le monde, liées aux facteurs de risques locaux, mais aussi selon le niveau de développement économique du pays. Par exemple, les cancers associés à des infections chroniques tels que le cancer du foie associé au virus de l'hépatite C, le cancer du col utérin associé au Papilloma virus, ou le cancer de l'estomac lié à *Helicobacter pylori* ; ceux-ci ont une incidence plus élevée dans les pays en voie de développement. (5, 6, 7)

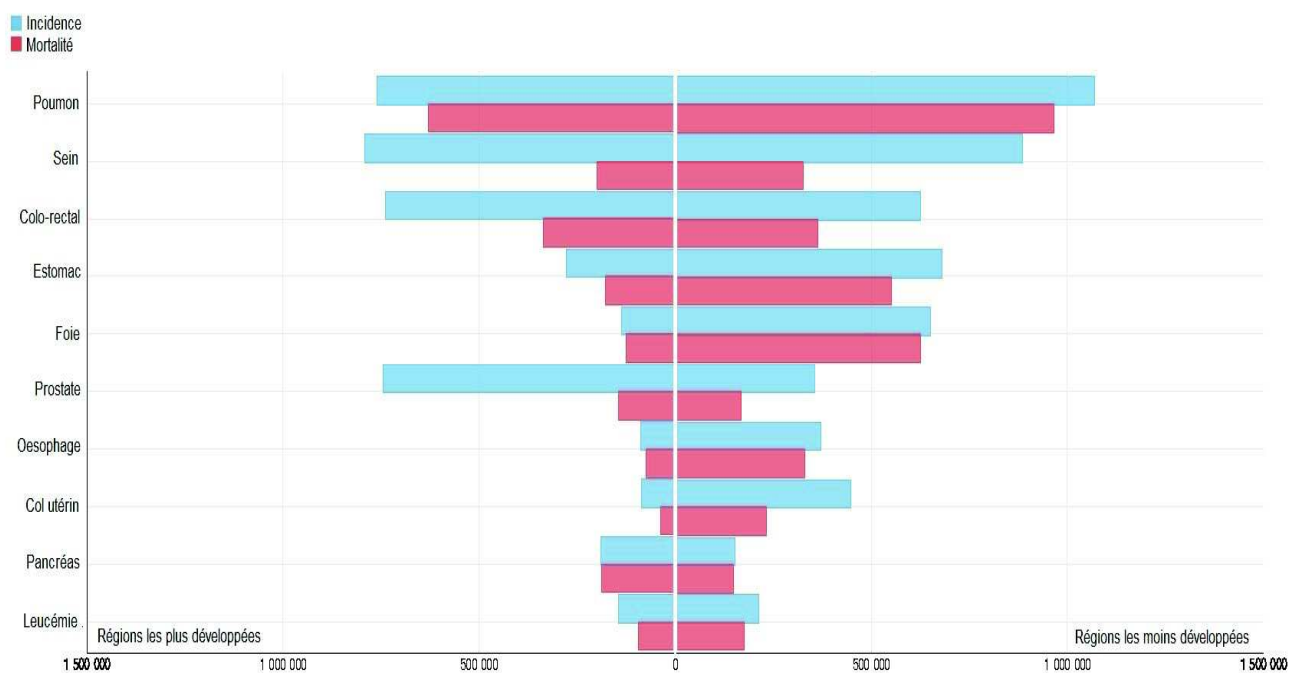


Fig. 3 : Répartition de l'incidence et mortalité par types de cancer selon le développement économique des régions
Data source : GLOBOCAN 2012, Graph production : Cancer Today, IARC 2016

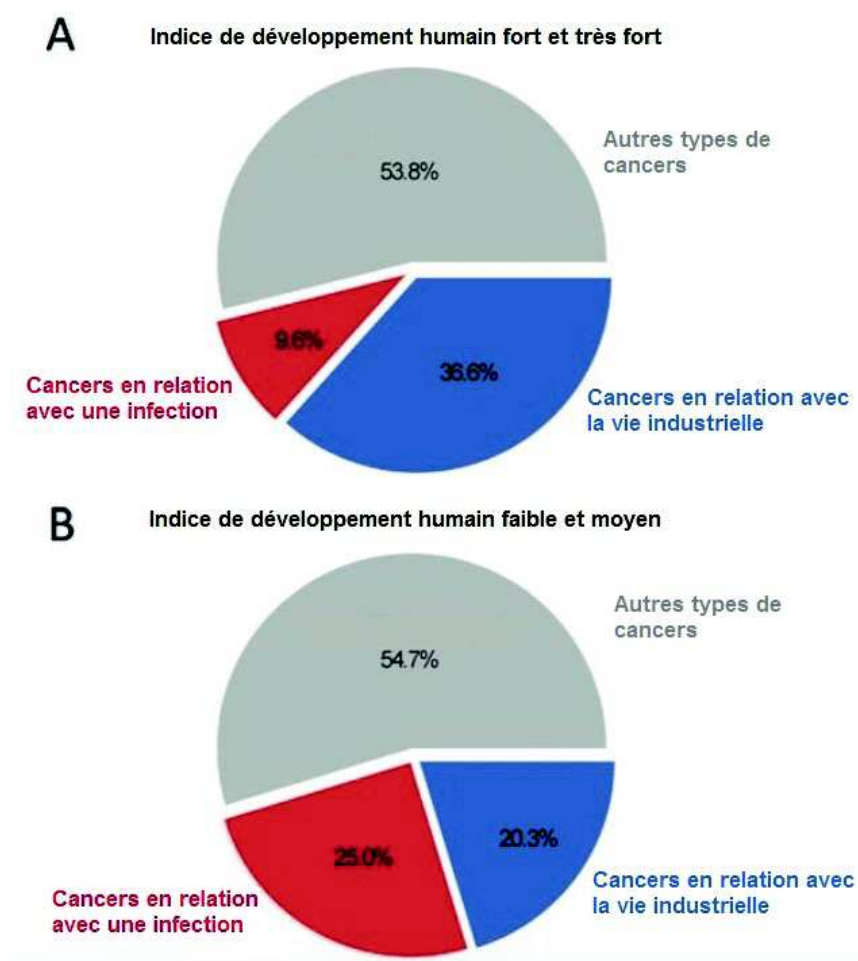


Fig. 4 : Pourcentage de l'incidence des cancers en relation avec la vie industrielle (cancer colorectal, cancer du sein et cancer de la prostate, des cancers en relation avec des infections chroniques (cancer du col utérin, cancer de l'estomac, sarcome de Kaposi) et de tous les autres cancers dans les pays avec un fort/très fort indice de développement humain (A) et dans les pays avec un faible/moyen indice de développement humain (B)
Data source : GLOBOCAN 2012, Graph production : Cancer Today, IARC 2016

Les chiffres concernant le cancer sont donc en perpétuelle hausse puisque la population augmente et vieillit d'année en année. Dans certains pays occidentaux, on remarque une légère baisse du taux de mortalité par cancer : ceci peut s'expliquer par une meilleure prévention, un dépistage plus précoce et par l'émergence de nouveaux traitements.

b) Le cancer en France métropolitaine (5, 11)

Les données épidémiologiques du cancer en France sont recensées par l'*Institut National du Cancer* (INCa) :

- Incidence : 385 000 nouveaux cas de cancers en 2015 (dont 211 000 hommes et 174 000 femmes) et 2 500 nouveaux cas de cancers chez les enfants et les adolescents en 2015.

- Mortalité : 149 500 décès par cancer en 2015 (dont 84 100 hommes et 65 400 femmes) avec une baisse de la mortalité entre 1980 et 2012 évaluée à 1,5% par an chez les hommes et à 1% chez les femmes.

- Prévalence : 3 millions (dont 1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes) de personnes âgées de plus de 15 ans se sont vues diagnostiquer un cancer entre 2008 et 2015.

On considère qu'un homme sur deux et une femme sur trois se verra diagnostiquer un cancer avant ses 85 ans.

En France, le cancer est un véritable enjeu de santé publique. En effet cette maladie touche également l'économie du pays, comme le démontre ces chiffres suivants :

- 154 millions d'euros sont alloués à la recherche contre le cancer en 2014.

- L'activité de cancérologie représente près d'un quart de l'activité hospitalière globale en court séjour en 2014, en France.

- La prise en charge des cancers représente près de 5,349 milliards d'euros de dépenses en 2014, en France. (8, 9)

Ces bases de données appuient l'importance du cancer et de son enjeu de santé publique, ce qui va entraîner le pays à mettre au point des stratégies de lutte contre le cancer passant par la recherche, l'éducation, la prévention, la détection précoce (dépistage), les traitements et les soins palliatifs, pour limiter son impact économique.

L'application des connaissances et des stratégies de lutte contre le cancer existantes permettrait d'éviter environ 25% des cancers mais également de guérir au moins 30% des cancers au cours des 20 prochaines années.

4. Les traitements du cancer (1, 2, 5, 12, 13, 14)

Il existe plusieurs types de traitements qui vont dépendre du type de cancer, de ses caractéristiques, du stade de la maladie et du patient lui-même.

Le traitement de chaque patient est décidé après une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), qui regroupe différents médecins de disciplines différentes (chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes, pathologistes, spécialistes d'organes, etc.).

Nous pouvons regrouper ces traitements en deux catégories :

- les traitements locaux et loco-régionaux : la chirurgie et la radiothérapie,
- les traitements généraux : la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie, la corticothérapie, les biphosphonates, les thérapies ciblées, etc.

Ces traitements sont soit curatifs, éradiquant la maladie, soit palliatifs ou symptomatiques, réduisant la progression de la maladie et calmant les douleurs. Ces traitements peuvent être utilisés seuls, mais le plus souvent en association car leurs effets sont complémentaires.

a) La chirurgie

Les cancers peuvent être traités par la chirurgie, selon l'INCa, en 2014 plus de 400 000 chirurgies d'un cancer ont été enregistrées (soit 7% de l'activité hospitalière en cancérologie) ; elle constitue la meilleure chance des traitements curatifs à moindre effets secondaires.

Elle consiste en l'exérèse complète de la tumeur, lorsqu'elle est possible, et/ou de l'organe atteint, comprenant une marge de tissus et de ganglions avoisinants la tumeur. Cette exérèse peut-être partielle si l'exérèse complète n'est pas possible, par exemple pour les tumeurs envahissantes, ou si elle engage le pronostic vital.

b) La radiothérapie

C'est un traitement fréquent pour les cancers. En effet, selon l'*Institut de Radioprotection et de Santé Nucléaire* (IRSN), la radiothérapie externe est présente aujourd'hui dans deux tiers des schémas thérapeutiques, soit seule soit associée à la chimiothérapie ou la chirurgie. C'est un traitement par irradiations qui consiste en l'émission de rayons (rayonnements haute énergie ou rayonnements gamma) ciblés sur la tumeur, qui vont détruire les cellules cancéreuses par la production de radicaux libres hautement réactifs, ou via des lésions de l'ADN irréparables par les cellules tumorales.

La radiothérapie touche également les tissus sains avoisinants, qui eux ont une bonne capacité de régénération et peuvent réparer les lésions de leur ADN (12).

c) La chimiothérapie

La chimiothérapie est un premier traitement des plus fréquents des cancers, selon l'INCa, elle représente 38,6% des prises en charge de cancers en milieu hospitalier.

La chimiothérapie est un terme qui désigne l'utilisation de molécules chimiques, ayant la capacité de détruire les cellules engagées dans le cycle de la division cellulaire. Ces molécules touchent toutes les cellules tumorales disséminées dans l'organisme, et permettent également de réduire le volume de la tumeur primitive. Malheureusement, elles ne se limitent pas qu'aux cellules tumorales mais peuvent aussi détruire des cellules saines ; d'où le nombre élevé d'effets secondaires répertoriés.

Certaines tumeurs développent des stratégies d'échappement à la toxicité de la chimiothérapie : on parle de résistance. De ce fait, et parce que la chimiothérapie ne cible pas exclusivement les cellules cancéreuses, il a fallu rechercher de nouveaux traitements, ciblant au mieux les cellules cancéreuses avec le moins d'effets secondaires possibles, d'où l'émergence d'immunothérapies, des thérapies ciblées etc.

d) L'immunothérapie

Elle consiste à stimuler le système immunitaire pour qu'il lutte contre les cellules cancéreuses. Celles-ci produisent des molécules qui inhibent le système immunitaire et le but de l'immunothérapie va être de lever cette inhibition. De cette manière, le système immunitaire est réactivé, ce qui lui permet d'agir contre les cellules tumorales.

Cette thérapeutique n'est jamais utilisée seule, elle n'est pas suffisante à elle-même car les cellules tumorales possèdent divers moyens d'échappement au système immunitaire, mais est souvent utilisée en association à la chimiothérapie.

Il est intéressant de savoir que l'immunothérapie est considérée comme une option obsolète comparée aux traitements classiques des cancers. Cependant, la recherche sur l'immunothérapie a récemment permis de mettre au point un nouvel arsenal thérapeutique qui serait prometteur en cancérologie. Celui-ci consisterait à ne pas seulement stimuler le système immunitaire, mais également à interagir avec l'environnement immunosuppresseur présent autour de la tumeur (12).

e) L'hormonothérapie

Cette thérapeutique concerne uniquement les cancers hormono-dépendants : le cancer du sein, le cancer de l'endomètre et le cancer de la prostate. La prolifération cellulaire de ces cancers est stimulée par des hormones (par exemple les androgènes pour le cancer de la prostate ou les oestrogènes pour les cancers du sein et de l'endomètre) : l'hormonothérapie repose donc sur la diminution de la production hormonale ou sur le blocage des récepteurs hormonaux.

Outre ces traitements classiques du cancer, il existe des traitements complémentaires à ces thérapeutiques pour une prise en charge complète et globale de la maladie. Parmi celles-ci on peut citer la thérapie cellulaire, la corticothérapie et les biphosphonates.

f) La thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire consiste à soigner un organe pathologique par apport de cellules souches (par greffe soit des cellules du patient lui-même ou greffe autologue, soit des cellules d'un donneur : greffe allogénique) pour restaurer son bon fonctionnement. Ces cellules souches peuvent être pluripotentes c'est-à-dire qu'elles peuvent se diviser en n'importe quelles cellules de l'organisme, ou multipotentes et ne donner que certains types de cellules. Parmi celles-ci on trouve les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse : une greffe de celles-ci permet dans les cancers hématologiques de renforcer la régénération des cellules sanguines pour en suite mettre en place de chimiothérapie aplasante.

g) La corticothérapie

Elle possède des propriétés anti-inflammatoires puissantes mais aussi anti-allergiques et immunosuppressives.

Nous pouvons avoir recours à ces molécules essentiellement pour un traitement antalgique et palliatif, nécessaires dans divers cancers (souvent au stade avancé (3 ou 4)) en complément d'un traitement de fond. Par exemple, dans le cas du glioblastome, les corticoïdes sont utilisés pour diminuer l'oedème créé par la tumeur cérébrale et donc réduire la pression intra-crânienne, ce qui soulage le patient.

De plus la corticothérapie peut faire partie intégrante du schéma thérapeutique curatif de certains cancers tels que de certaines leucémies et lymphomes, de la maladie de Hodgkin et du myélome multiple selon l' Association Association de Recherche sur les Cancers notamment GYNécologiques (ARCAGY) (14).

h) Les biphosphonates

Ils sont utilisés principalement pour traiter les métastases osseuses de plusieurs cancers (dont les cancers de la prostate et du sein) mais également dans le traitement du myélome multiple, qui est responsable de dégradation osseuse.

Les biphosphonates vont ralentir cette résorption osseuse en se fixant à la surface des os pour les renforcer. Plus précisément, les molécules vont inhiber les ostéoclastes (responsables de la résorption osseuse) et stimuler les ostéoblastes (responsables de la formation osseuse)

La connaissance des mécanismes d'oncogénèse, l'essoufflement de la recherche dans la chimiothérapie conventionnelle ainsi que les effets secondaires nombreux et parfois graves associés à ces traitements sont les raisons pour lesquelles de nouvelles thérapeutiques sont en cours de recherche et que la thérapie ciblée en 1990 a vu le jour.

B. NOUVEL ARSENAL THERAPEUTIQUE CONTRE LES CANCERS : LES THERAPIES CIBLEES

1. Définition (5, 15, 16, 17, 18, 16)

On parle de thérapie ciblée car l'objectif de ce traitement va être d'interagir avec une des particularités de la cellule cancéreuse. Cette notion de cible a vu le jour après l'étude et la connaissance approfondie des mécanismes moléculaires et génétiques de l'oncogénèse. Toute molécule caractérisant une cellule cancéreuse peut donc être une cible potentielle. (15)

En effet, si l'on prive la cellule cancéreuse d'une de ses caractéristiques, celle-ci ne peut plus fonctionner normalement et donc la progression tumorale en est ralentie (16).

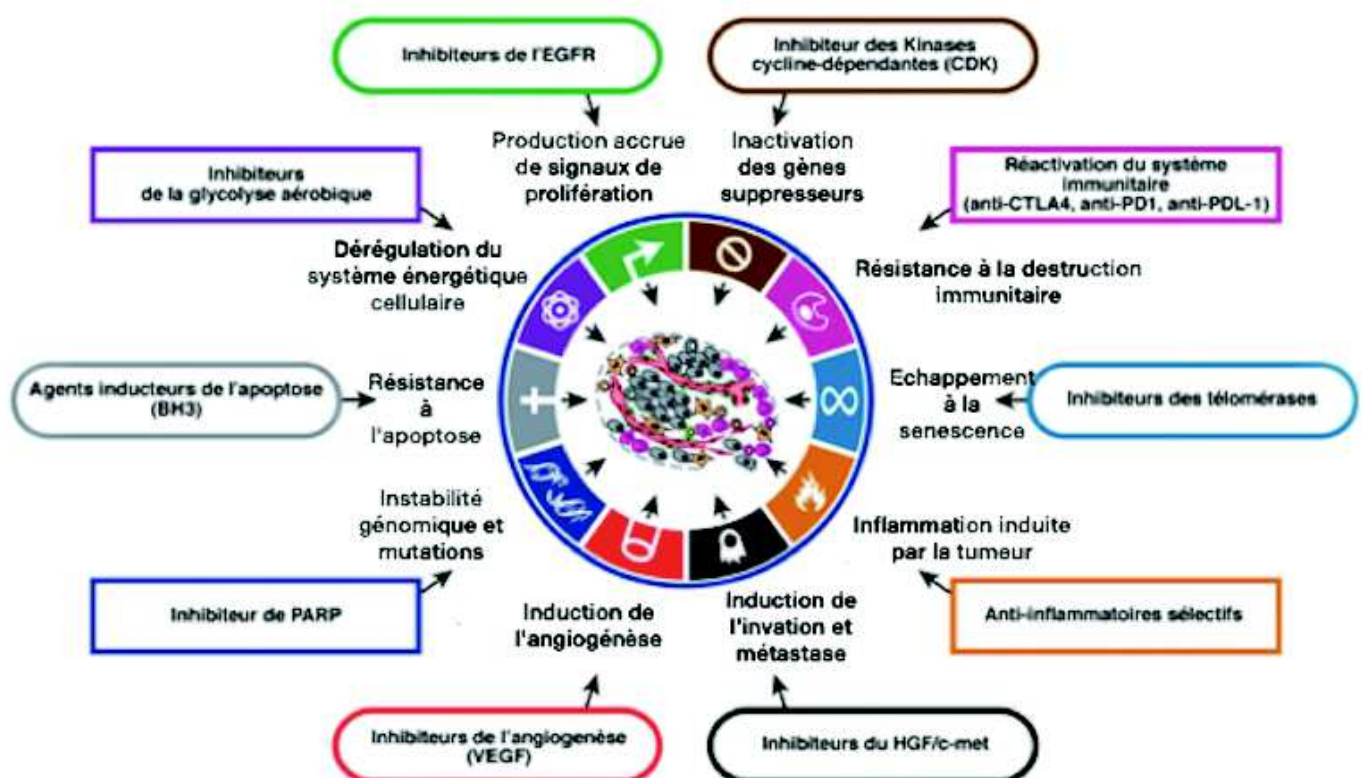


Fig. 5 : Thérapeutique ciblée des propriétés acquises par la cellule cancéreuse
Hanahan et al. Cell, Col. 144, 2011

Pour chaque propriété de la cellule cancéreuse, plusieurs molécules impliquées à celle-ci vont être identifiées et sont des cibles potentielles.

Parmi ces dernières, les molécules exprimées par plusieurs types de cancers, pouvant être accessibles à une éventuelle thérapeutique, et qui possèdent un rôle majeur dans le fonctionnement du cancer, vont être ciblées par ce nouvel arsenal thérapeutique.

L'impact clinique, en ciblant ces molécules, doit être important, en provoquant par exemple l'arrêt de la croissance tumorale ou de l'invasion, ou l'activation de la mort cellulaire, etc. (15, 17, 18)

Grâce à la biologie moléculaire, différents morphotypes de cellules tumorales ont été identifiés au sein d'un même cancer, permettant de faire une classification moléculaire des cancers en sous types. Par exemple, on ne parle plus du cancer du sein mais des cancers du sein : ces différences s'expliquent par la variation des altérations génétiques. Chaque sous type de cancers peut donc avoir une thérapie ciblée individuelle (17), ce qui permet un traitement plus spécifique et adapté, qui présente moins d'effets secondaires. On peut alors parler de médecine de précision ou de médecine personnalisée. La décision de la mise en place d'une thérapie ciblée ne se fera qu'après des tests moléculaires, identifiant les cibles potentielles correspondant à un traitement.

Les thérapies ciblées peuvent être administrées seules ou en complément d'une autre thérapeutique. Elles permettent de traiter certains types de cancers, dont la leucémie myéloïde chronique, la leucémie aigüe lymphoblastique, le cancer digestif, le cancer du sein, le cancer gastrique métastatique, le cancer colorectal métastatique, le cancer du poumon, le mélanome, etc. (15)

Parmi les thérapeutiques actuelles, il existe deux familles de molécules (19) :

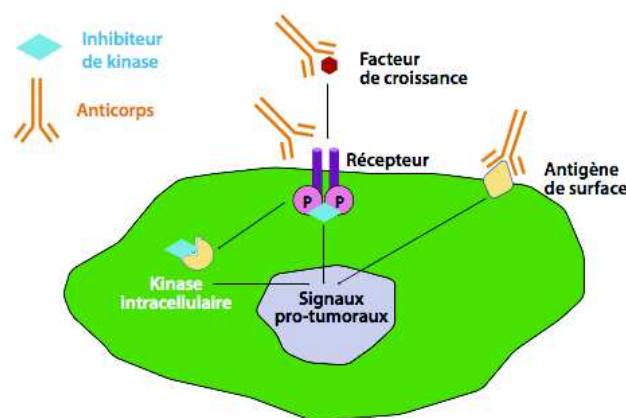


Fig. 6 : Cibles des thérapies ciblées anticancéreuses
S. Faure. Elsevier Masson 2015

a) Les anticorps monoclonaux (8, 19, 20)

Ce sont des molécules de poids élevé qui vont se fixer à une cible extra-cellulaire.

Leur mode d'administration est par voie parentérale (sous cutanée ou intra-veineuse).

La dénomination internationale commune des anticorps monoclonaux porte le suffixe *-mab* (pour *monoclonal anti body*).

Leur stratégie repose sur le blocage du ligand ou du domaine extra-cellulaire de son récepteur en s'y fixant, mais également sur la reconnaissance des cellules cancéreuses en se fixant aux antigènes présents à leur surface.

Cette liaison anticorps-cible va permettre de bloquer la transmission de signaux de croissance, de prolifération, ou d'angiogénèse par exemple; mais également d'activer ou de stimuler une réponse immunitaire.

La fixation d'un ligand sur son récepteur transmet à la cellule un message régulant la croissance, la prolifération ou la division par exemple ; selon un équilibre entre inhibition et activation.

Dans une cellule cancéreuse, cet équilibre est perturbé : par le biais de mutation, elle va sécréter une quantité importante de signaux et/ou présenter à sa surface un plus grand nombre de récepteurs, lui permettant un fonctionnement anarchique qui la caractérise.

b) Les inhibiteurs d'activité kinase (8, 19, 20)

Ce sont des molécules de bas poids moléculaire qui peuvent traverser la membrane et donc se fixer à des molécules intra-cellulaires ou à la partie intra-cellulaire des récepteurs.

Leur mode d'administration est par voie orale.

La dénomination internationale commune des inhibiteurs de tyrosine kinase prennent le suffixe *-nib* (pour *inhibitor*).

Leur stratégie est de se fixer sur le site de l'ATP des cibles, bloquant ainsi l'activité kinase, qui est une activité de phosphorylation. Une kinase est une enzyme du groupe des transférases, capable de phosphoryler une protéine au niveau d'un de ses acides aminés (tyrosine, sérine, thréonine, etc.) ; c'est-à-dire qu'à partir d'une molécule d'ATP, elle va transférer un ion phosphate à une protéine. Généralement, cette phosphorylation permet d'activer la molécule.

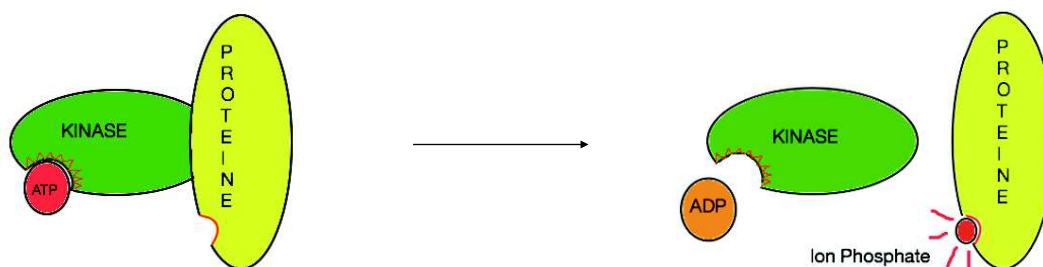


Fig. 7 : Fonctionnement d'une kinase

L'activité tyrosine kinase est retrouvée en grand nombre dans la partie intra-cellulaire des récepteurs et au niveau des protéines intra-cellulaires des cascades de signalisation. Elles ont donc une place importante dans les voies de signalisation qui aboutissent à un contrôle de la prolifération, survie, différenciation, fonctionnement et motilité cellulaires. Cette activité tyrosine kinase est un médiateur activateur et qui permet la transmission du signal de molécule en molécule jusqu'au noyau.

Dans les cellules cancéreuses, les mutations vont favoriser l'activité tyrosine kinase pour permettre une signalisation accrue en amplifiant cette activité (activation constitutive, augmentation du nombre de site à activité tyrosine kinase etc.).

Il est difficile de donner un classement des thérapies ciblées car elles peuvent être classées selon leurs molécules cibles (récepteur, ligand, antigène, protéine), leur action (inhibition cellulaire, apoptose, réaction immunitaire, anti-angiogénèse), leur nature (anticorps monoclonal ou inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase) ou leur spécificité (une ou plusieurs cibles).

Dans cette thèse, nous détaillerons les plus connues en les regroupant selon leurs cibles.

2. Thérapies ciblant les voies de signalisation cellulaire d'une cellule cancéreuse

Une cellule reçoit et transmet des informations par des voies de signalisation cellulaire régulant la croissance, la différenciation, la prolifération et la survie cellulaire.

A sa surface, au niveau de la membrane, la cellule a des récepteurs qui reçoivent des signaux du milieu extra-cellulaire, qui vont être transmis au noyau par activation d'une chaîne de molécules de signalisation. Ces signaux peuvent également traverser la membrane cellulaire et activer directement cette chaîne de molécules de signalisation.

Au niveau du noyau, ces informations sont transcrites et traduites en des molécules spécifiques et vont influencer sur la croissance, la différenciation, la multiplication et la survie de la cellule.

En ciblant spécifiquement une molécule impliquée dans une voie de signalisation cellulaire tel qu'un récepteur, un ligand, un intermédiaire de la cascade de signalisation ou un facteur de transcription, l'impact sur la cellule tumorale sera important (15).

a) Les inhibiteurs de récepteurs membranaires

- i) Inhibiteurs du récepteur EGFr (*Epidermal Growth Factor receptor*) : afatinib (Giotrif®), cetuximab (Erbitux®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®), et panitumumab (Vectibix®) (18, 21, 22)

Le récepteur de l'EGF (pour *Epidermal Growth Factor*) aussi appelé HER1 (*Human Epidermal growth factor Receptor*) est un récepteur transmembranaire du facteur de croissance épidermique humain (EGF pour *Epidermal Growth Factor*). Après fixation du ligand EGF sur ce récepteur, il initie son activité kinase par dimérisation et procède à son autophosphorylation. Il en résulte l'activation de différentes voies de signalisation cellulaire qui régulent la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. (18, 21)

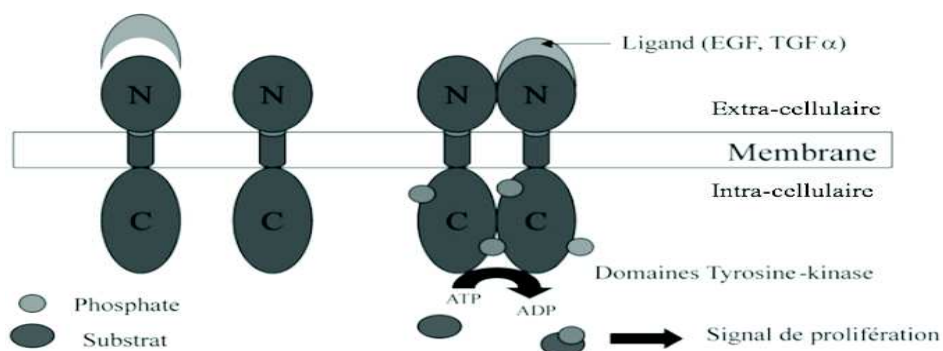


Fig. 8 : Structure et fonction de l'EGFr
Debaldo C. et al. La revue de médecine interne 24. 2003

Sur les cellules cancéreuses, cela peut être le récepteur qui est surexprimé ou modifié (activé en continu), mais aussi le ligand, qui étant surexprimé induit une prolifération cellulaire, une inhibition de l'apoptose et une stimulation de l'angiogénèse, de l'invasion tumorale et de la formation de métastase.

Leur indication concerne donc essentiellement les cancers présentant cette mutation de HER1, tels que les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) mais aussi les cancers colorectaux, les cancers ORL, les cancers du sein et de l'ovaire, etc. (22)

Parmi les inhibiteurs du récepteur de l'EGF, les inhibiteurs d'activité kinase (afatinib, erlotinib et gefitinib) vont se lier à la partie intra-cellulaire de ce récepteur. En se fixant sur ce site, l'activité tyrosine kinase du récepteur est rendue impossible et donc le message n'est pas transmis, interrompant ainsi la cascade de signalisation intra-cellulaire.

Erlotinib et gefitinib sont spécifiques de HER1 alors que l'afatinib se fixe sur tous les récepteurs de l'EGF (HER1, HER2, HER4) (21).

Les anticorps monoclonaux (cetuximab, panitumumab), quant à eux, vont se fixer sur la partie extra-cellulaire du récepteur empêchant la fixation de son ligand et donc l'activation de la voie de signalisation résultante.

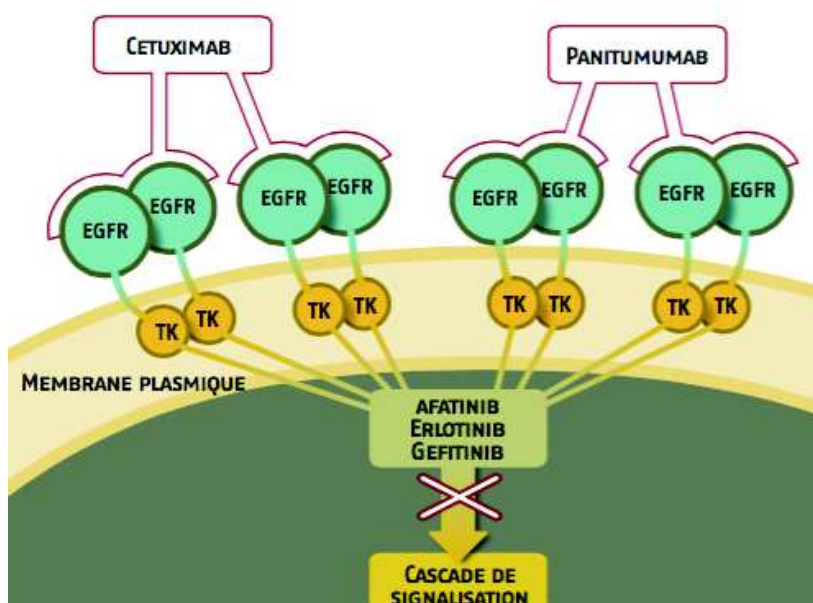


Fig. 9 : Mode d'action des inhibiteurs de l'EGFr
OnCible. 2015

ii) Inhibiteurs du récepteur HER2 : lapatinib (Tykerb®), pertuzumab (Perjeta™) et trastuzumab (Herceptin®) (18, 21)

HER2 est un récepteur transmembranaire faisant partie de la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermiques humains. Après fixation du ligand sur HER2, l'activité tyrosine kinase du récepteur est effective ainsi que les voies de signalisation sous jacentes. HER2 peut également interagir avec HER3 et ainsi former un complexe actif capable d'activer les voies de signalisation.

Dans un cancer, le récepteur HER2 peut être muté ou plus souvent surexprimé et de ce fait actif de façon permanente, ce qui va activer les voies de signalisation intra-cellulaires induisant une prolifération cellulaire anarchique, une résistance à l'apoptose, et favorisant l'invasion et la propagation du cancer.

20 à 25% des cancers du sein présentent cette mutation de HER2, mais celle-ci est également retrouvée dans certaines tumeurs de l'estomac (18, 21).

Parmi les inhibiteurs d'activité kinase, le lapatinib va se fixer à la partie intra-cellulaire de ce récepteur et le rendre inactif, empêchant ainsi la transmission du signal.

Les anticorps monoclonaux, trastuzumab et pertuzumab, vont se fixer à la partie extra-cellulaire de ce récepteur. Le pertuzumab possède également un deuxième site de fixation empêchant l'interaction entre HER2 et HER3.

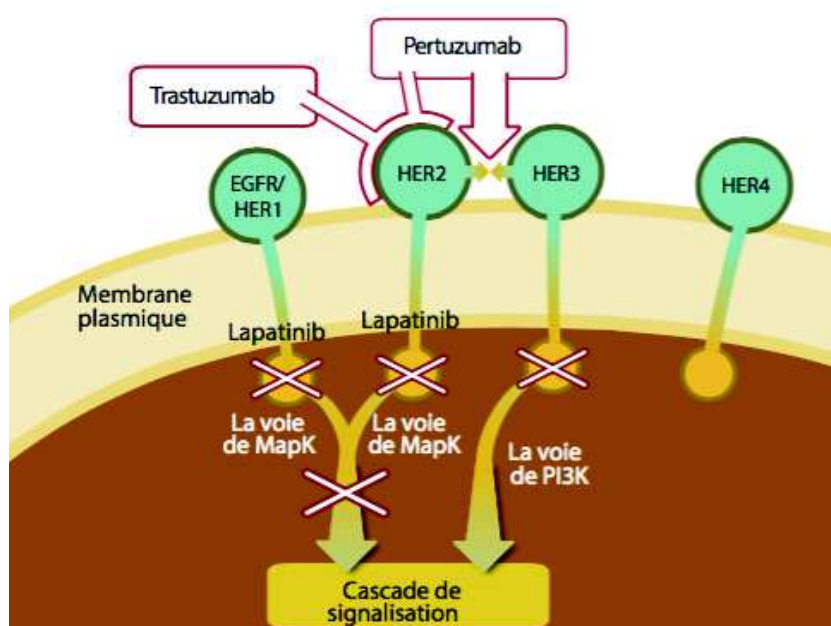


Fig. 10 : Mode d'action des inhibiteurs de l'HER2
OnCible. 2015

iii) Inhibiteurs du récepteur ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) : ceritinib (Zykadia™) et crizotinib (Xalkori™) (18, 21, 23)

ALK est un récepteur protéique qui, une fois activé, va déclencher des voies de signalisation intra-cellulaires grâce à son activité tyrosine kinase. Celles-ci ont un rôle dans la prolifération, la survie et la migration cellulaire.

Dans certaines cellules cancéreuses, le récepteur ALK peut être surexprimé ou activé de manière constante résultant de la fusion d'une oncoprotéine à une partie intra-cellulaire du récepteur, qui déclenche l'activité tyrosine kinase. C'est à la suite d'une altération génétique (la fusion de deux gènes par translocation, dont le gène ALK) que l'oncoprotéine va être codée et synthétisée par la cellule.

Selon la mutation du gène ALK, il existe plusieurs oncoprotéines de fusion capables d'activer le récepteur ALK. La signalisation cellulaire est alors accrue et va permettre une prolifération, une survie et une migration des cellules tumorales.

On retrouve cette anomalie dans de nombreux cancers, tels que certains lymphomes, le neuroblastome ou le CBNPC.

Ceritinib et crizotinib vont empêcher la fusion de l'oncoprotéine avec le récepteur ALK en se fixant sur le site d'activité tyrosine kinase de celui-ci, ainsi les signaux cellulaires de croissance, de survie et de migration sont stoppés.

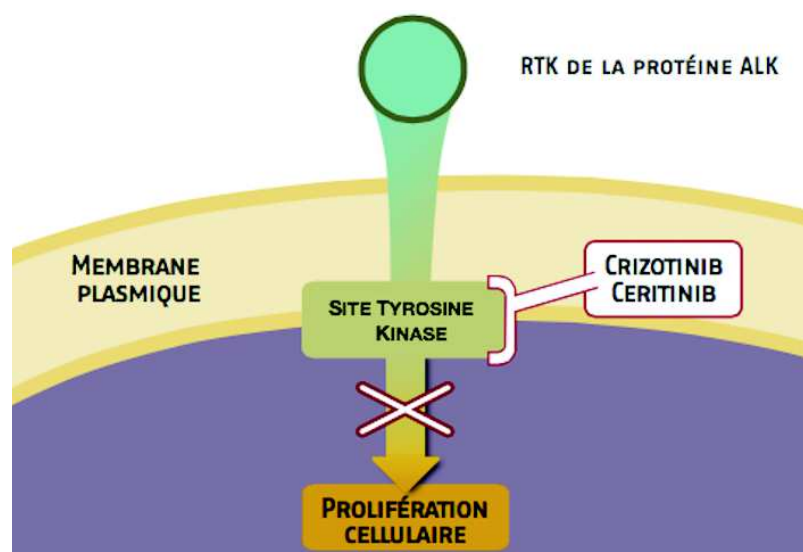


Fig. 11 : Mode d'action des inhibiteurs de l'ALK
OnCible. 2015

iv) Inhibiteurs du récepteur SMO (*Smoothened*) : vismodegib (Erivedge®) (21, 24)

A l'état physiologique, le récepteur PTCH1 (*Patched homolog 1*) inhibe le récepteur SMO. Lorsque le ligand hedgehog (HH) se lie à PTCH1, cela lève l'inhibition du récepteur SMO. Celui-ci devient donc actif et déclenche une cascade de signalisation intra-cellulaire, appelée voie de signalisation de hedgehog (voie HH), qui joue un rôle dans la croissance et la survie cellulaire.

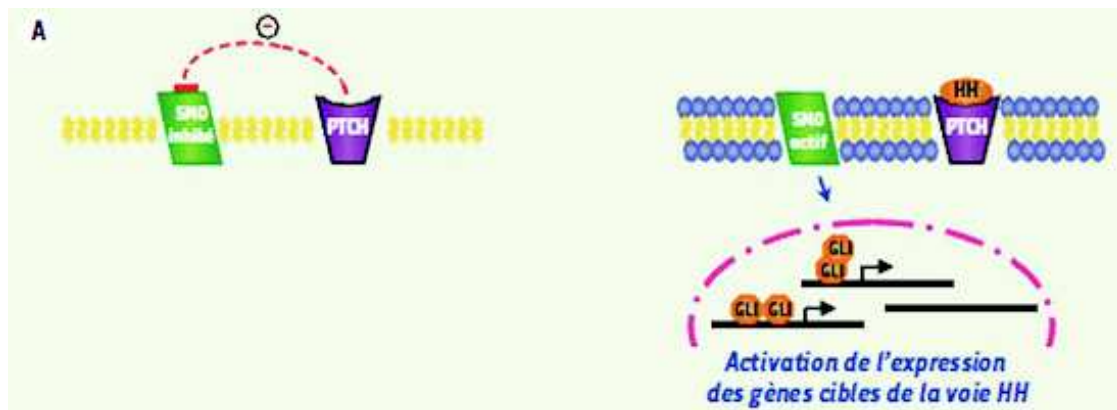


Fig. 12 : Fonctionnement à l'état physiologique de la voie de signalisation hedgehog
Vidal V. Médecine Science. 2010

La mutation de ces récepteurs, que ce soit PTCH1 ou SMO, va induire une activation permanente du récepteur SMO. Il en résulte que la voie de signalisation hedgehog va émettre des signaux de façon continue, menant à une prolifération accrue, une survie cellulaire prolongée et favorisant la dissémination. Ces mutations sont présentes notamment chez les patients atteints du carcinome basocellulaire (cancer de la peau).

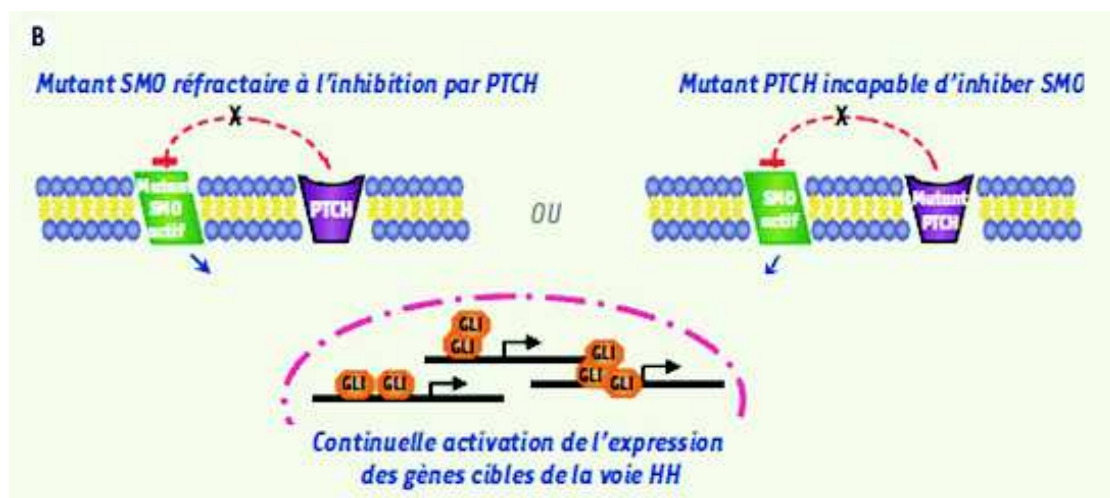


Fig. 13 : Mutation de SMO et de PTCH1
Vidal V. Médecine Science. 2010

Cet inhibiteur, vismodegib, va se fixer à la partie intra-cellulaire du récepteur SMO et le rendre inactif ; cela annule l'activation permanente de la voie de signalisation hedgehog et ainsi provoque l'arrêt de la croissance, de l'invasion et de la propagation des cellules cancéreuses et raccourcit la survie cellulaire.

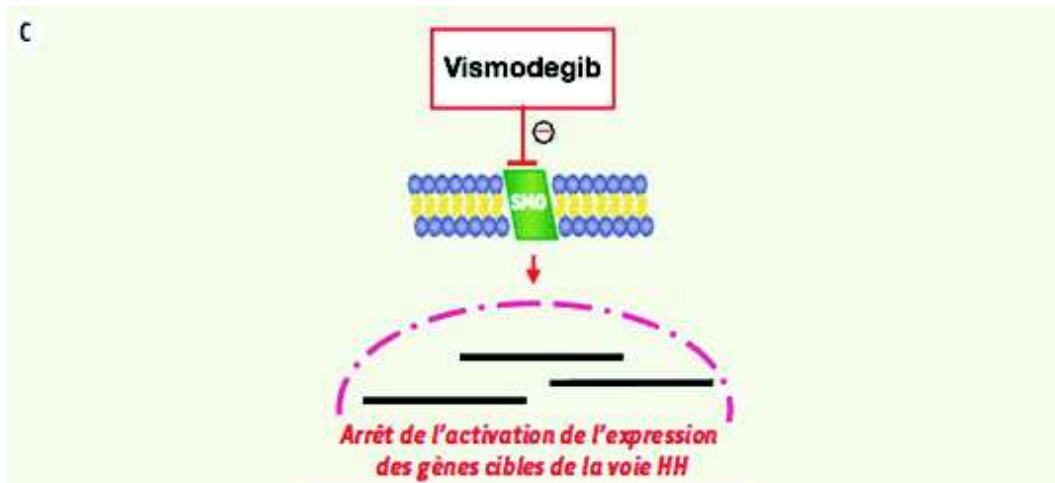


Fig. 14 : Mode d'action du vismodegib
Vidal V. Médecine Science. 2010

b) Les inhibiteurs des protéines cytoplasmiques des cascades de signalisation

i) Les protéines impliquées dans la voie de signalisation des MAP Kinases (*Mitogen-Activated Protein*) (18, 21, 25)

- Inhibiteurs de la protéine kinase BRAF : dabrafenib (Tafinlar™) et vemurafenib (Zelboraf™)

BRAF est une protéine présentant une activité sérine-thréonine kinase qui fait partie de la famille des enzymes de signalisation RAF (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*).

Cette protéine est un maillon d'une cascade de signalisation intra-cellulaire comprenant les protéines RAS, les protéines RAF, les protéines MEK (*Mitogen-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase*) et les protéines ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*), composant la voie de signalisation des MAP kinases. Celle-ci joue un rôle dans la croissance, la différenciation et la survie cellulaire (régulation de l'apoptose).

Dans une cellule saine, cette voie de signalisation est déclenchée suite à la fixation d'un ligand sur le récepteur. Il en existe un grand nombre capable d'activer cette voie, comme par exemple EGFr, HER2, VEGFr (*Vascular Epidermal Growth Factor receptor*), etc.

Une mutation génétique de la protéine BRAF entraîne une activité constante de celle-ci, ce qui permet de déclencher la cascade de signalisation de la voie des MAP kinases et ainsi favoriser l'oncogénèse par prolifération et différenciation cellulaire, induction de l'angiogénèse et inhibition de l'apoptose. Cette mutation génétique de BRAF est retrouvée dans 40% des mélanomes (cancers de la peau).

Les inhibiteurs de cette protéine, dabrafenib et vemurafenib, vont se fixer à la protéine BRAF mutée, notamment au site de son activité kinase, la rendant inactive. Elle ne peut plus activer la voie de signalisation et la transmission du signal se retrouve bloquée avec pour conséquence une perturbation de la croissance et prolifération cellulaire, une apoptose et une inhibition de la carcinogénèse.

- Inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2 : trametinib (Meknist™)

Dans cette voie de signalisation des MAP kinases, mutée et en permanence activée, les protéines MEK sont une deuxième cible des thérapies ciblées pour bloquer la transduction du signal. Il existe un grand nombre de protéines MEK, seules MEK1 et MEK2 sont spécifiques de la voie de signalisation des MAP kinases.

En bloquant l'activité de ces protéines, la transmission du signal est interrompue, entraînant donc un arrêt de la croissance et de la prolifération cellulaire.

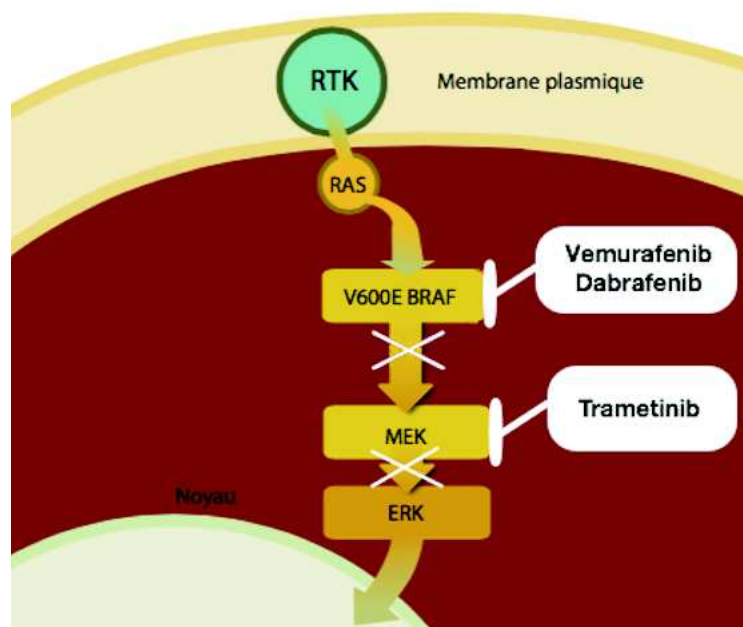


Fig. 15 : Mode d'action de la voie de signalisation MAP kinase. RTK : Récepteur Tyrosine Kinase
OnCible. 2015

ii) Les protéines impliquées dans d'autres voies de signalisation :

- Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl : bosutinib (Bosulif™), dasatinib (Sprycel®) imatinib (Gleevec®) et nilotinib (Tasigna®) (21)

La cible de ces inhibiteurs est une oncoprotéine intra-cellulaire, l'oncoprotéine Bcr-Abl, qui est codée suite à une altération génétique : le chromosome Philadelphie qui résulte d'une translocation d'ADN issus des chromosomes 9 et 22).

Cette oncoprotéine activée en permanence et présente en grande quantité dans la cellule tumorale, permet de déclencher une cascade de signalisation cellulaire par son activité tyrosine kinase. Cela déclenche une signalisation accrue et une croissance cellulaire anarchique.

Ces inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de Bcr-Abl vont venir bloquer celle-ci, inhibant la croissance, la prolifération et induisant la mort des cellules.

Cette mutation génétique est retrouvée dans 90% des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et dans 30% des leucémies aiguës lymphoïdes.

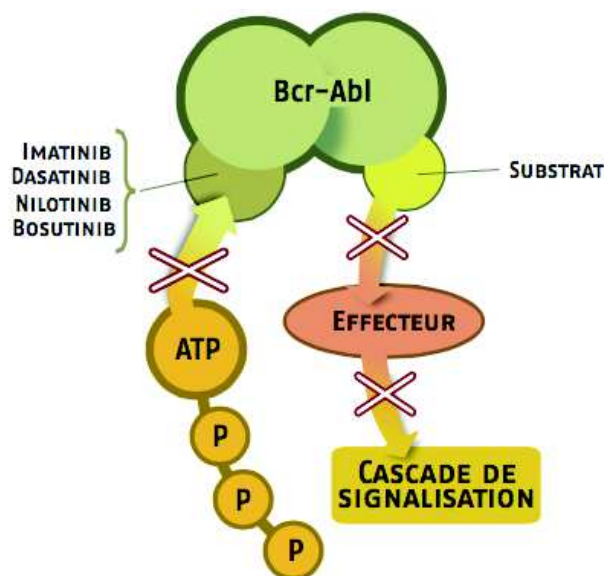


Fig. 16 : Mode d'action des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase Bcr-Abl
OnCible. 2015

- Inhibiteurs de la protéine mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*): everolimus (Afinitor®) et temsirolimus (Tosirel®) (18, 21, 26)

La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de transduction du signal intra-cellulaire, composée d'une cascade de kinases. Elle est extrêmement complexe et joue un rôle majeur dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire, mais aussi dans l'angiogénèse : cette voie peut être activée par le VEGFr et induire la prolifération des cellules endothéliales.

Lorsque la protéine mTOR est activée, elle va à son tour recruter et activer d'autres protéines par son activité sérine-thréonine kinase. Ces dernières modulent la traduction de plusieurs ARNm ayant un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire et la régulation de l'apoptose.

Cette voie de signalisation peut être dysfonctionnelle dans de nombreux cancers (dont le cancer du rein à cellules claires et certains lymphomes), soit par activation endogène soit par mutation d'une protéine de la cascade de signalisation.

Les inhibiteurs de la protéine mTOR, everolimus et temsirolimus, vont former un complexe avec cette protéine et inhiber son activité, empêchant donc la transmission du signal. Le blocage de mTOR va inhiber la croissance, la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et provoquer la mort cellulaire.

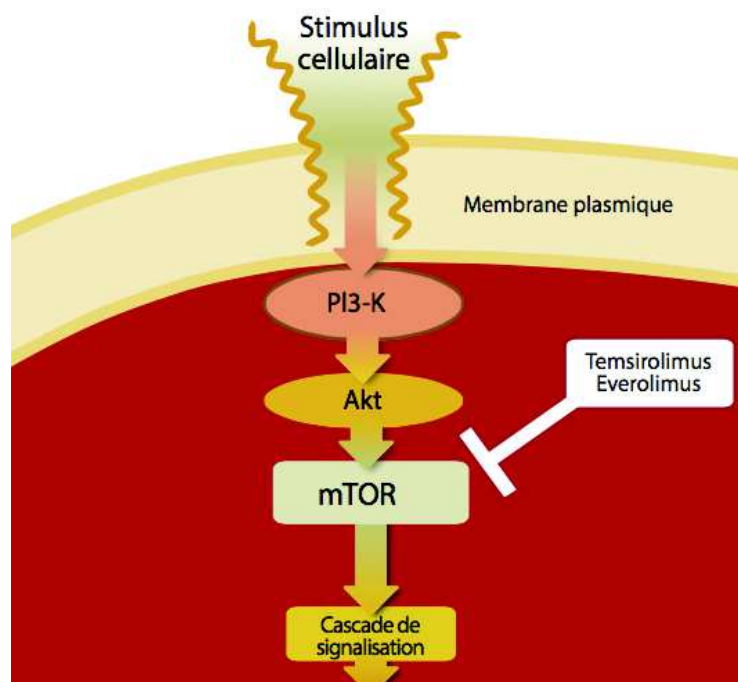


Fig. 17 : Mode d'action des inhibiteurs de mTOR
OnCible. 2015

- Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton : ibrutinib (Imbruvica™) (21, 27)

Le récepteur BCR (*B-Cell Receptor*), une fois activé par la fixation de son ligand, va induire la phosphorylation de protéines, dont la tyrosine kinase de Bruton (Btk).

La protéine Btk est une enzyme qui va activer des molécules spécifiques intervenant dans la voie de signalisation cellulaire contrôlant la maturité et la migration des lymphocytes B mais aussi leur capacité d'adhérence aux autres cellules.

Dans un certain nombre de cancers tels que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome lymphocytaire ou le lymphome à cellule du manteau, la protéine Btk ou son récepteur peuvent être surexprimés. Cette signalisation accrue au sein des lymphocytes B va stimuler la prolifération, la migration et la survie des cellules cancéreuses.

L'inhibiteur de la Btk bloque son activité en se liant sur son site actif, limitant ainsi la prolifération, la survie et la migration des lymphocytes B cancéreux.

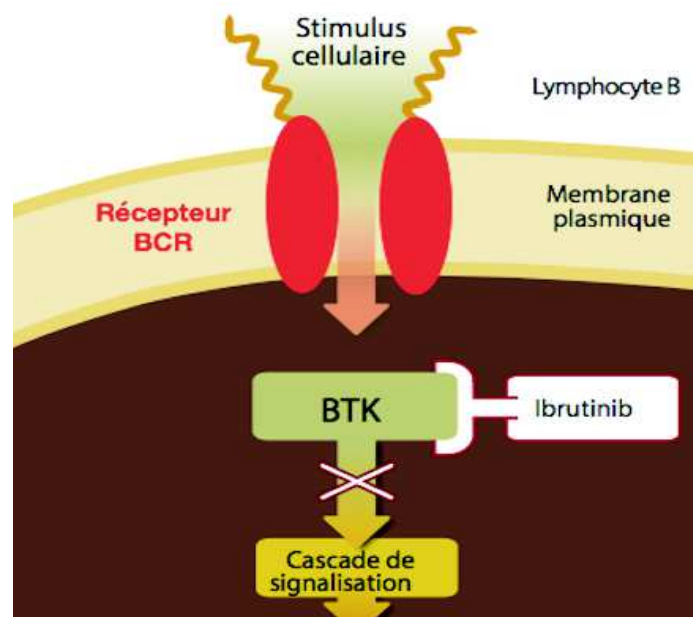


Fig. 18 : Mode d'action de l'inhibiteur de Btk
OnCible. 2015

3. Thérapies ciblant l'angiogénèse (18, 21, 28 29, 30)

Comme nous l'avons expliqué précédemment, à partir d'une certaine taille, la tumeur a besoin de plus d'oxygène et de nutriments et va donc émettre des signaux de prolifération pour ainsi créer des néo vaisseaux : c'est ce que l'on appelle la néoangiogénèse. Celle-ci va donc permettre l'expansion de la tumeur. De plus, la présence de néo-vaisseaux sanguins au sein de la tumeur maligne va favoriser la dissémination des cellules tumorales dans l'organisme.

L'angiogénèse est un mécanisme très complexe comprenant des phases d'initiation, de croissance et de maturation. Dans un premier temps, après réception des signaux d'angiogénèse, les cellules endothéliales vont synthétiser des métalloprotéases qui ont pour rôle de détruire la membrane basale. A partir de l'ouverture créée, les cellules endothéliales vont migrer et former le nouveau vaisseau. Puis des signaux induisent la formation de la matrice extra-cellulaire et le recrutement de péricytes (cellules stabilisatrices des vaisseaux) rendant ainsi le néo vaisseau stable et opérationnel.

Les thérapeutiques ciblées vont se fixer soit aux signaux d'angiogénèse, soit empêcher leur fixation au niveau des récepteurs des cellules endothéliales.

a) Les inhibiteurs du récepteur VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) : axitinib (Inlyta®), sorafenib (Nexavar®), pazopanib (Votrient®) et sunitinib (Sutent®).

Les cellules tumorales vont sécréter une quantité importante de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) pour répondre aux besoins en oxygène et en nutriments des cellules.

Les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFr) sont présents au niveau des cellules endothéliales. Ils sont trans-membranaires et possèdent une activité tyrosine kinase ; la liaison du ligand VEGF à son récepteur active ce dernier par autophosphorylation et déclenche une signalisation cellulaire augmentant la survie et la prolifération cellulaire, ainsi que les capacités de migration et d'invasion.

Il existe plusieurs VEGFr : VEGFr2 est impliqué dans la néo-angiogénèse alors que VEGFr1 et VEGFr3 participent à l'angiogénèse lors du développement embryonnaire (VEGFr3 est également impliqué dans la lymphangiogénèse).

Les inhibiteurs axitinib, sunitinib et pazopanib, se lient au domaine tyrosine kinase des 3 récepteurs du VEGF et l'inactivent. Sorafenib ne se fixe qu'à VEGFr 2 et 3. Le VEGFr étant inactivé ne déclenchera pas de signaux intra-cellulaires donc la néo-angiogénèse ne pourra être mise en place.

b) Inhibiteurs du ligand VEGF : aflibercept (Zaltrap™) et bevacizumab (Avastin®)

Tout comme les récepteurs, il existe différents VEGF qui ont chacun une action spécifique.

Les anticorps monoclonaux vont se fixer aux VEGF, empêchant ainsi leur liaison avec leur récepteur sur les vaisseaux sanguins, bloquant ainsi le message d'angiogénèse aux cellules endothéliales.

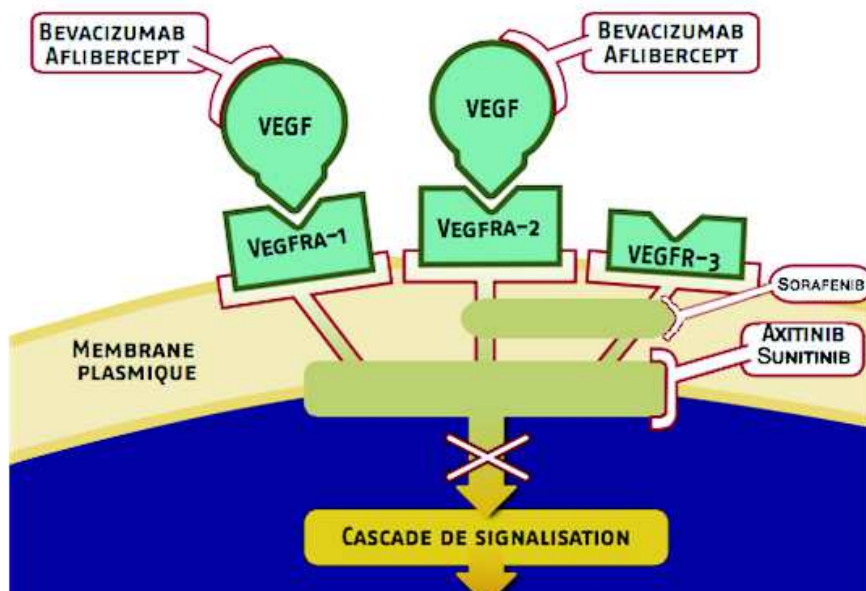


Fig. 19 : Mode d'action des inhibiteurs de VEGF et VEGFr

OnCible. 2015

Que ce soit par inactivation du récepteur ou blocage du ligand, la vascularisation de la tumeur est freinée ; la croissance tumorale et la prolifération cellulaire sont donc fortement ralenties.

Ces thérapeutiques vont permettre de traiter divers cancers dont le cancer colorectal métastatique, le cancer du rein métastatique et les tumeurs stromales gastro-intestinales.

4. Thérapies multicibles : les inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase : imatinib (Gleevec®), pazopanib (Votrient®), regorafenib (Stivarga®), sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) et vandetanib (Caprelsa®).

Le récepteur du facteur de croissance des cellules souches (appelé KIT) fait également partie de la famille des récepteurs ayant une activité tyrosine kinase. Lorsque le ligand se lie au KIT, il active une cascade de signalisation cellulaire qui a une répercussion sur la croissance, la différenciation et la survie cellulaire.

Les mutations du gène codant pour le récepteur KIT vont permettre de l'activer de façon permanente, sans besoin de la fixation de son ligand. Cette mutation du KIT est notamment retrouvé dans 95% des cellules des tumeurs stromales gastro-intestinales.

Le récepteur du facteur de croissance dérivés des plaquettes (PDGFr, *Plateled-Derived Growth Factor receptor*) fait également partie de la famille des récepteurs à tyrosine kinase. Il joue un rôle important dans l'activation de voies de signalisation régulant la croissance, la prolifération, la migration et la survie cellulaire.

Dans certains cancers, des mutations vont entraîner soit une sur-expression du ligand PDGF ou de son récepteur, soit une activation constitutive de PDGFr, comme par exemple dans le glioblastome.

Ces inhibiteurs multicibles ne sont pas spécifiques et ont la capacité de se fixer par compétition avec l'ATP sur plusieurs sites intra-cellulaires tyrosine kinase de nombreux récepteurs comme VEGFr, PDGFr, KIT ou EGFr, mais également sur le site tyrosine kinase de nombreuses protéines de signalisation comme BRAF ou Bcr-Abl.

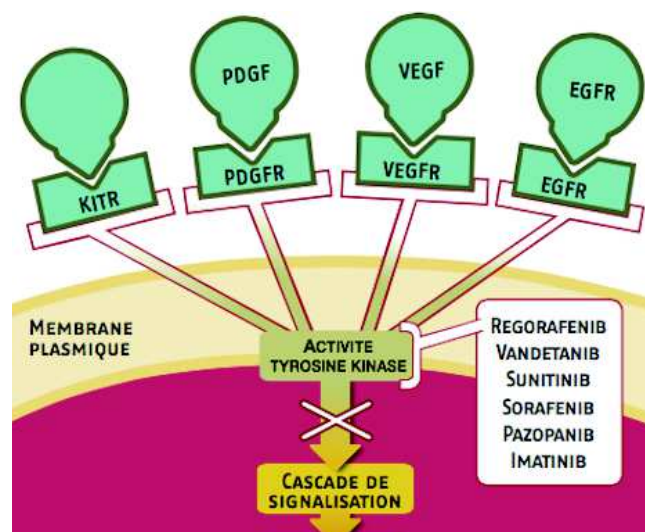


Fig. 20 : Mécanismes d'action des inhibiteurs multicibles
On Cible. 2015

5. Thérapies ciblant le système immunitaire

a) Anticorps monoclonaux ciblant l'antigène des cellules cancéreuses : obinutuzumab (Gazyva™), ofatumumab (Azerra™) et rituximab (Rituxan®) (21, 31)

Leur principe est semblable à celui des anticorps naturels : ils vont se fixer à des antigènes présents à la surface de la cellule pour permettre une reconnaissance et une destruction de la cellule tumorale par le système immunitaire.

Les cellules du système immunitaire, comme par exemple les lymphocytes B, peuvent aussi devenir des cellules cancéreuses. L'antigène CD 20 est présent au niveau des lymphocytes B.

Les anticorps monoclonaux vont se fixer sur ce type d'antigène, et ainsi signaler les cellules cancéreuses au système immunitaire, mais aussi activer les facteurs du complément et l'apoptose.

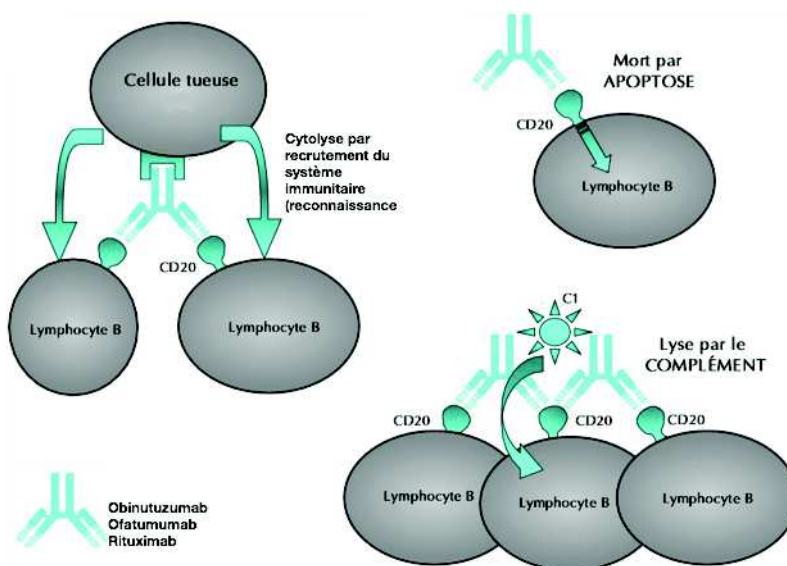


Fig. 21 : Mécanismes d'action des anticorps anti-CD20
Jamin C. Med thérap 2004

Ces thérapeutiques sont principalement utilisées pour traiter les leucémies lymphoïdes chroniques mais aussi certaines formes de lymphomes.

b) Les inhibiteurs des récepteurs de lymphocytes (21, 32)

i) Inhibiteur du CTLA-4 : ipilimumab (Yervoy™)

Leur principe consiste à lever l'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques du système immunitaire. A l'état physiologique, le CTLA-4 est une protéine régulatrice qui inhibe ces derniers.

L'anticorps ipilimumab va se fixer au CTLA-4 et empêcher son action inhibitrice sur la cellule. De ce fait, les lymphocytes T seront de nouveau actifs contre les cellules cancéreuses.

ii) Inhibiteur du récepteur PD-1 : pembrolizumab (Keytruda®)

Les lymphocytes T possèdent un récepteur PD-1 : la liaison des ligands (PD-L1 et PD-L2) à ce dernier va inhiber l'action immunitaire du lymphocyte. A l'état physiologique, cette action est mise en jeu pour réguler la réponse immunitaire.

La cellule cancéreuse, en produisant une quantité excessive de ligands du récepteur PD-1, va saturer ces derniers, ce qui entraînera une inhibition permanente des lymphocytes T.

L'anticorps monoclonal va se fixer aux récepteurs PD-1 des lymphocytes T, empêchant ainsi la fixation des ligands produits par les cellules cancéreuses, ce qui lèvera l'inhibition des lymphocytes T.

Les cellules cancéreuses sont à nouveau reconnues par le système immunitaire, qui pourra donc jouer un rôle dans leur destruction.

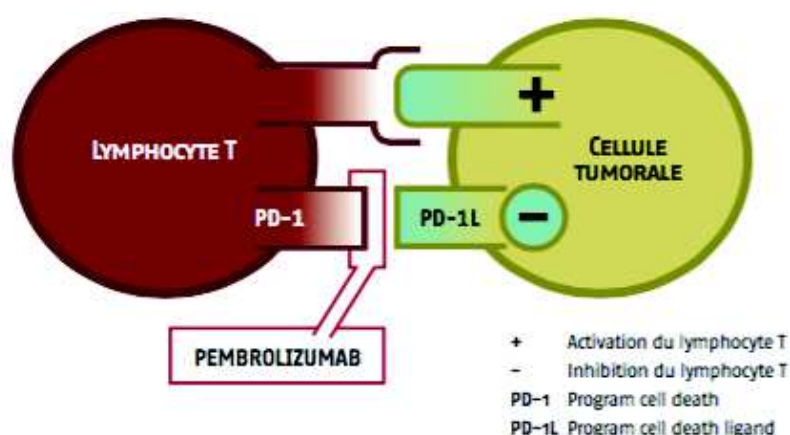


Fig. 22 : Mode d'action de l'inhibiteur de PD-1
OnCible. 2015

6. Thérapie ciblant l'atteinte du tissu osseux : inhibiteur du ligand du RANK : denosumab (Xgeva®) (21, 33)

Le tissu osseux peut être affecté par des pathologies, comme les tumeurs osseuses à cellules géantes, et est fréquemment atteint par des métastases notamment des cancers du sein, de la prostate mais également du poumon et du rein. Les complications des atteintes osseuses peuvent être graves, pouvant entraîner des fractures pathologiques, des compressions médullaires, etc.

Le tissu osseux est en permanence remanié par un équilibre entre des phases de résorption osseuse, où l'os est dégradé par les ostéoclastes, et des phases de formation osseuse où l'os est synthétisé par les ostéoblastes.

Les ostéoclastes possèdent un récepteur appelé RANK (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B*) ; la fixation de son ligand (appelé RANK-L) provoque la maturation et activation de ces cellules.

Les cellules tumorales, présentes au niveau du tissu osseux, vont stimuler la sécrétion de RANK-L. Il en résulte une quantité importante d'ostéoclastes activés qui vont détruire l'os et ainsi permettre à la tumeur de se développer. De plus, les éléments issus de la résorption osseuse vont stimuler la croissance des cellules tumorales et leur production de facteurs ostéolytiques.

L'anticorps monoclonal va se lier au RANK-L pour empêcher sa fixation au niveau des ostéoclastes, qui ne seront donc plus activés ; ces derniers, n'étant plus stimulés par la liaison de leur ligand, vont entrer en apoptose. L'action du denosumab est donc de limiter la destruction osseuse et la croissance de la tumeur.

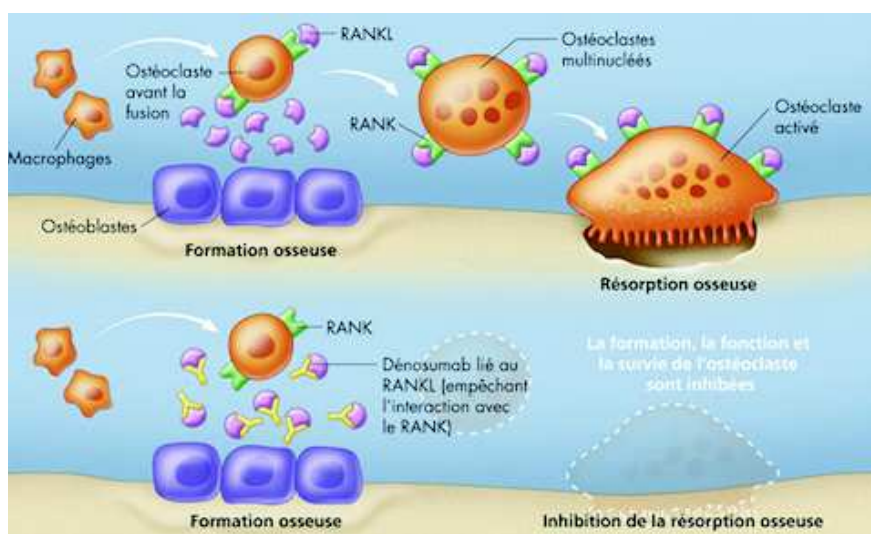


Fig. 23 : Résorption osseuse et mode d'action du denosumab

Josse R-G. 2009

		Cibles	Molécules	Indication(s)
Thérapies ciblant les voies de signalisation cellulaire d'une cancéreuse	Récepteurs membranaires	EGFr	Afatinib	Cancer bronchique non à petites (CBCNP) cellules localement avancé ou métastatique
			Cetuximab	Cancer colorectal métastatique Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
			Erlotinib	CBCNP localement avancé ou métastatique Cancer du pancréas métastatique
			Gefitinib	CBCNP localement avancé ou métastatique
			Panitumumab	Cancer colorectal métastatique
		HER2	Lapatinib	Cancer du sein avancé ou métastatique
			Pertuzumab	Cancer du sein localement avancé, métastatique ou récidivant et non résécable
			Trastuzumab	Cancer du sein précoce, localement avancé ou métastatique Cancer de l'estomac métastatique
		ALK	Certinib	CBCNP avancé
			Crizotinib	
		SMO	Vismodegib	Carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique
	Les protéines cytoplasmiques des cascades de signalisation	BRAF	Dabrafenib	Mélanome non résécable ou métastatique
			Vemurafenib	
		MEK	Trametinib	
		Bcr-Abl	Bosutinib	Leucémie myéloïde chronique
			Nilotinib	
			Dasatinib	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoblastique
			Imatinib	Leucémie myéloïde chronique Leucémie aiguë lymphoïde Leucémie aiguë lymphoblastique
		mTOR	Everolimus	Cancer du rein avancé Cancer du sein avancé ou récidivant Cancer du pancréas avancé, métastatique ou non résécable
			Temsirolimus	Carcinome rénal avancé Lymphomes des cellules du manteau
		Btk	Ibrutinib	Leucémie lymphoïde chronique Lymphomes des cellules du manteau

		Cibles	Molécules	Indication(s)
Thérapies ciblant l'angiogénèse	Récepteur membranaire	VEGFr	Axitinib	Cancer du rein avancé
			Sorafenib	Carcinome rénal avancé Carcinome hépato-cellulaire Carcinome thyroïdien localement avancé ou métastatique
			Pazopanib	Cancer du rein avancé Sarcome des tissus mous avancé ou métastatique
			Sunitinib	Tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) non résécable ou métastatique Cancer du rein avancé ou métastatique Cancer du pancréas non résécable ou métastatique
	Ligand	VEGF	Aflibercept	Cancer colorectal métastatique
			Bevacizumab	Cancer colorectal métastatique Cancer du sein métastatique CBCNP avancé, non opérable, métastatique ou récidivant Cancer du rein avancé ou métastatique Cancer de l'ovaire ou des trompes de fallopes avancé Cancer du col de l'utérus métastatique ou récidivant
Thérapies multicibles des cellules cancéreuses		KIT, Bcr-Abl, PDGFr	Imatinib	Voir plus haut + TSGI non résécable ou métastatique Syndromes myélodysplasique, myéloprolifératif ou hyperéosinophilique
		VEGFr, PDGFr, KIT	Pazopanib	Voir plus haut
			Sunitinib	
		VEGFr, PDGFr, KIT, BRAF	Sorafenib	Cancer colorectal métastatique TSGI non résécable ou métastatique
			Regorafenib	
VEGFr, EGFr	Vandetanib	Cancer médullaire de la thyroïde avancé, non opérable ou métastatique		
Thérapies ciblant le système immunitaire	Antigène des cellules cancéreuses	CD20	Obinutuzumab	Leucémie lymphoïde chronique
			Ofatumumab	
			Rituximab	Lymphome non-hodkinien folliculaire Leucémie lymphoïde chronique
	Récepteurs de lymphocytes	CTLA-4	Ipilimumab	Mélanome avancé, non résécable ou métastatique
		PD-1	Pembrolizumab	

		Cibles	Molécules	Indication(s)
Thérapie ciblant l'atteinte du tissu osseux		RANK-L	Denosumab	Tumeur osseuse à cellules géantes non résécables Prévention des complications osseuses dues aux métastases osseuses des tumeurs solides

Tableau 1 : Les différentes molécules des thérapies ciblées, leurs cibles et leurs indications

Avec l'essor du concept de cible dans les années 2000, la recherche s'est intensifiée pour comprendre les mécanismes de l'oncogénèse et en France en 2015, selon l'INCa les thérapies ciblées représentent près du quart des médicaments anti-cancéreux disponibles. Elles se distinguent des autres traitements par leur utilisation au long cours afin de maintenir le blocage du mécanisme d'oncogénèse, sur plusieurs années par exemple. Elles sont indiquées pour le traitement de nombreuses pathologies principalement au stade avancé ou métastatique. Leurs indications restent cependant limitées dans les cancers de la tête et du cou, de l'utérus et du foie et ne concernent pas le cancer de la prostate, le cancer bronchique non à petites cellules et les tumeurs du système nerveux central par exemple. Plus de la moitié des thérapies ciblées sont indiquées en monothérapie et près de la moitié sont indiquées en première intention dans le cas des stades avancés de la maladie (34).

II. EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES DES THERAPIES CIBLEES

Bien que ce soit des thérapies dites ciblées, elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Les thérapies ciblées répertorient moins de toxicités que la chimiothérapie, bien distinctes de ces dernières.

Les cibles de ces thérapeutiques peuvent aussi être présentes dans les cellules saines, d'où l'apparition d'effets secondaires. Par exemple le récepteur de l'EGF est présent, entre autres, au niveau des cellules de la peau.

Les cibles de ces traitements étant connues, les effets secondaires peuvent être prévisibles, permettant aux professionnels de santé de mettre au point une prévention efficace contre ceux-ci.

L'attribution d'un effet secondaire à une thérapie ciblée est rendue difficile lorsque ces thérapeutiques sont associés à d'autres traitements, ce qui est fréquemment le cas.

Les toxicités induites par certaines thérapies ciblées sont pour la plupart déjà bien connues comme les toxicités cutanées, cardio-vasculaires, pulmonaires, hématologiques, etc. En revanche les toxicités endobuccales restent encore à répertorier.

A. EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS MOUS

1. Muqueuses buccales

a) Mucites buccales et ulcérations aphtoïdes

La mucite est une inflammation des muqueuses oropharyngées impliquant l'épithélium ainsi que le tissu conjonctif sous-jacent. Lorsque l'atteinte est portée au niveau des muqueuses buccales (le plus fréquemment), elle est également appelée stomatite.

C'est un effet indésirable commun à plusieurs traitements anticancéreux comme la chimiothérapie, la radiothérapie mais également les thérapies ciblées.

La mucite buccale peut aller du simple érythème jusqu'à la nécrose des ulcérations, et la symptomatologie va de la simple gêne à la mise en jeu du pronostic vital, lorsque le patient ne peut plus s'alimenter correctement suite aux fortes douleurs.

Différents grades ont été déterminés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et selon le CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) pour déterminer la sévérité de la mucite orale et ainsi adapter la prise en charge:

- Grade 0 : la muqueuse orale est normale, il n'y a pas de mucite ;
- Grade 1 (léger) : présence d'un érythème avec des sensations douloureuses ;
- Grade 2 (modéré): présence d'un érythème et d'ulcérations isolées de moins de 1,5 centimètres ; l'alimentation est possible ;
- Grade 3 (sévère) : présence d'ulcérations confluentes de plus de 1,5cm associées à de fortes douleurs ; l'alimentation solide est impossible mais l'alimentation liquide reste possible ;
- Grade 4 (pronostic vital mis en jeu) : présence d'ulcérations nécrosées associées à une douleur intolérable ; l'alimentation, solide et liquide, ainsi que la parole sont impossibles.

Ces différents grades s'expliquent par la physiopathologie complexe de la mucite, mettant en jeu plusieurs facteurs prédisposants (la dose et la durée du médicament, le sexe, l'âge, la santé buccale, etc.) ; cependant, dans le cadre des thérapies ciblées, elle n'est pas encore bien comprise.

La mucite buccale induite par les thérapies ciblées est bien différente des mucites chimio- ou radio-induites qui se manifestent par un érythème mal délimité et des ulcérations multiples, tous deux pouvant s'étendre à la muqueuse gastro-intestinale (35, 36, 37). Le terme de mucite devrait être réservé uniquement aux traitements par chimiothérapie ou radiothérapie puisque la mucite induite par les thérapies ciblées reste confinée à la muqueuse buccale : on parlera plus volontiers de stomatite (38, 39). Cette toxicité liée aux thérapies ciblées est reconnue comme l'une des plus communes (39).

Parmi les thérapies ciblées, des cas de stomatites ont été répertoriés avec les inhibiteurs mTOR, les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de l'EGFr (37).

i) Stomatites induites par les inhibiteurs de mTOR (everolimus et temsirolimus)

Les effets indésirables des inhibiteurs de mTOR ont été étudiés : les plus fréquents étant la stomatite, le rash cutané, l'asthénie, l'anorexie, l'anémie, la nausée et les vomissements (40).

Les stomatites sont une des toxicités des plus fréquentes dépendantes de la dose (41). Les lésions décrites sont des ulcérations aphtoïdes superficielles ; elles sont de forme ovoïde à fond pseudo-membraneux, de couleur grise-blanchâtre et bien délimitées par un contour érythémateux. Elles sont généralement de petite taille (inférieure à 1cm), isolées ou confluentes (35, 40, 42). La douleur ressentie et l'incapacité de s'alimenter suite à ces lésions sont cependant très importantes (39), nécessitant parfois l'arrêt temporaire ou la diminution de la dose (35, 40, 42).

Les lésions apparaissent en moyenne 10 jours après le début du traitement (dans le premier cycle) (40), puis régressent progressivement (41). Elles restent localisées à la muqueuse non kératinisée : les lèvres, les joues, le palais mou, les surfaces ventrale et latérales de la langue.

Selon M.A. de Oliveira et al., dans une étude incluant 17 patients traités par les inhibiteurs de mTOR et présentant une stomatite : 90% des ulcérations sont de petite taille (inférieure à 1cm), la médiane des scores de la douleur est de 7, huit patients ont eu une réduction de la dose à cause des ulcérations buccales et quatre patients présentaient une mucite grade 2 et 3 (40).

La revue de littérature de F. Martins et al., incluant 44 études soit 2822 patients traités par inhibiteurs de mTOR pour des tumeurs malignes, a montré que la mucite buccale était l'effet indésirable le plus fréquent (73,4%) et le troisième effet indésirable sévère (20,7%) ; obligeant un arrêt temporaire ou une diminution de la dose pour permettre la guérison. Bien que cette affection est classée dans 90% des cas légère à modérée, il existe des cas de mucite buccale grave qui sont observés lors d'administration de fortes doses (42).

Une méta-analyse menée par Rugo. H.S. et al., sur 1455 patients traités par everolimus pour une tumeur maligne, a relevé 67% de cas de stomatite (36) ; la plupart des stomatites étaient de grade 1 ou 2, et seulement 9% étaient de grade 3 ou 4.

Une méta-analyse incluant 10 essais cliniques, soit 779 patients traités par temsirolimus, a prouvé que ce dernier est associé à un risque significatif de stomatite chez les patients traités par rapport à un groupe témoin (risque relatif de 11,1) (43).

Dans l'étude récente de D. E. Peterson et al., il a été constaté des différences entre la flore buccale d'une muqueuse normale et d'une muqueuse présentant une stomatite induite par les inhibiteurs de mTOR, notamment via la colonisation de bactéries pathogènes. Ce changement microbiologique est un facteur important dans le développement d'une stomatite induite par les inhibiteurs de mTOR ; cependant, d'autres facteurs entrent en jeu tels que la prédisposition génétique (polymorphisme du gène codant pour la production de cytokine pro-inflammatoire par exemple), ou l'environnement moléculaire (cytokines, interleukines, etc.) (39).



Fig. 24 : Stomatite grade 2 : ulcérations multiples de la lèvre inférieures chez une patiente traitée par everolimus

Timothy F. et al. Case Rep Oncol. 2015



Fig. 25 : Stomatite grade 2 : ulcérations multiples chez un patient traité par everolimus sur les faces latérales de la langue
de Oliveira MA. et al. *Oral Oncology*. 2011



Fig. 26 : Stomatite grade 3 : ulcération unique chez une patiente en cours de traitement par temsirolimus sur la face dorsale de la langue
Gomez-Fernandez C. *Eur J Cancer*. 2012

ii) Stomatites induites par les thérapies ciblées anti-angiogéniques

Le VEGF étant un important régulateur de l'homéostasie de la muqueuse buccale, les thérapies ciblées anti-angiogéniques vont engendrer des effets secondaires bucco-dentaires.

Elles peuvent provoquer des lésions similaires aux stomatites induites par les inhibiteurs de mTOR, mais leur degré de sévérité est moindre et justifie rarement l'arrêt du traitement (37). Elles concernent aussi bien les inhibiteurs multicibles de tyrosine kinase (pazopanib, sorafenib et sunitinib) que les anticorps monoclonaux (bevacizumab et aflibercept) (41).

Différentes études rapportent entre 20 et 46% de stomatites tous grades (dont 3 à 5% de grade 3-4) pour le sunitinib (44—47) : la stomatite en est le 3ème effet indésirable le plus fréquent derrière l'hypertension et la neutropénie (48), bien qu'un réajustement du traitement n'a pas été nécessaire (44). Les stomatites tous grades ont été relevées avec une incidence entre 5 et 38% pour le sorafenib et entre 9 et 10% pour le pazopanib (44, 45, 46, 49).

Selon la revue de littérature de A.L. Watters et al. d'articles publiés entre 2000 et 2010, répertoriant les effets secondaires oraux des thérapies ciblées, des cas de stomatites chez des patients traités simultanément par bevacizumab et chimiothérapie sont rapportés (46) ; cependant, lorsque le bevacizumab était administré seul, aucune stomatite n'a été décrite (45).

D'après l'étude VELOUR, les stomatites sont plus sévères lorsque aflibercept est associée à un traitement par chimiothérapies (13,6% de stomatites grade 3-4) que lorsque ce dernier est administré seul (5,1% de stomatites grade 3-4) dans le traitement des cancers colorectaux (50).

Selon une méta-analyse regroupant 85 études de L.S. Elting et al., le risque relatif (RR) d'avoir une stomatite est significatif pour sorafenib (RR=3,3), sunitinib (RR=7,7) et bevacizumab (RR=1,8) (51) ; toutefois, dans la plupart des études concernant le bevacizumab, il était administré en concomitance avec de la chimiothérapie, nous ne pouvons donc pas affirmer sa relation de cause à effet.

Les stomatites induites par les agents anti-angiogéniques sont beaucoup moins étudiées car elles sont moins fréquentes et à un degré de sévérité plus bas que celles sous inhibiteurs de mTOR. Dans de nombreuses études sur les effets secondaires des thérapies ciblées anti-angiogéniques, la stomatite n'est pas recherchée, ni aucune autre complication orale (52, 53) : cet événement indésirable est donc certainement sous estimé.

iii) Stomatites induites par les inhibiteurs de l'EGFr

La principale toxicité de ce traitement est cutanée provoquant un rash cutané : en effet, le récepteur de l'EGF joue un rôle fondamental dans la régulation des kératinocytes basaux de la peau. Toutefois, ce récepteur est également présent au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse, et notamment de la sphère oro-pharyngée.

Les molécules sont nombreuses (cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, afatinib, etc.) et peuvent toutes être à l'origine de lésions inflammatoires de la muqueuse buccale (37).

La stomatite est l'effet indésirable bucco-dentaire le plus fréquent ; elle concerne la muqueuse non kératinisée. Le taux de stomatite varie de 2 à 36% selon l'inhibiteur de l'EGFr (erlotinib, cetuximab et gefitinib) et ne semble pas dépendre de la dose administrée (54). Concernant l'afatinib, le taux de stomatite (tout grade) varie entre 16 et 72% selon les études (30, 55) et se caractérise par un érythème accompagné ou non d'ulcérations.

Cetuximab et panitumumab induisent une stomatite de bas grade caractérisée par une inflammation généralisée de la muqueuse buccale et des ulcérations peu fréquentes qui sont plus ou moins bien délimitées (46).

De sévères stomatites sont observées lorsque le traitement anti-EGFr est associé à de la radiothérapie ou de la chimiothérapie (46, 56–58). Selon une étude récente de T. Yokota et al., l'association du cetuximab et de la radiothérapie provoque 77% de stomatites grade 3 : les lésions sont blanchâtres et de grande taille (supérieure à 1cm). Les douleurs sont intenses et l'alimentation par voie orale est rendue impossible (57).



Fig. 27 : Stomatite chez un patient traité par cetuximab
Watters AL. et al. Oral Oncology. 2011

b) Lésions lichénoïdes

Ce genre d'événements indésirables, bien que rare, peut-être assez classique avec l'imatinib. Ce dernier provoque chez 31 à 44% des patients au moins un effet indésirable (59), mais la fréquence de lésions lichénoïdes étant encore indéterminée ; seulement une dizaine de cas ont été rapportés dans la littérature médicale (59—65).

Ces lésions débutent plusieurs mois après le traitement par imatinib (59), semblent dépendantes de la dose (59, 60) et, selon l'atteinte, nécessitent parfois l'arrêt ou le réajustement du traitement (62, 64, 65). Ces réactions lichénoïdes sont présentes au niveau de la peau, des muqueuses et plus rarement au niveau unguéal (59).

L'atteinte des muqueuses buccales touche principalement les joues, les lèvres et la face dorsale de la langue : ces lésions lichénoïdes, ressemblant au lichen plan buccal, sont de forme réticulée avec des stries blanches (59, 60, 62). On retrouve également des formes érosives douloureuses avec des ulcérations délimitées par un liseré blanc sur fond érythémateux, ainsi que des formes atypiques avec des plaques érythémateuses symptomatiques violacées (59, 61, 63—65).

C'est la biopsie qui permet d'établir le diagnostic de lésions lichénoïdes par la présence de parakératose et d'infiltrat essentiellement composé de lymphocytes et d'éosinophiles (62—64).

Les lésions sont parfois difficilement imputables à l'imatinib seul car les patients étudiés sont souvent polymédiqués : l'interaction médicamenteuse est donc à prendre en compte. Un seul cas exceptionnel de réaction lichénoïde orale, 3 mois après 4 injections de rituximab, a été répertorié : les muqueuses jugales, labiales et linguales présentaient des réticulations blanches et des érosions de 5 mm à 40 mm de diamètre sur un fond érythémateux. Après avoir été traité, le patient n'a pas eu d'autres injections de rituximab et les lésions buccales ne sont pas réapparues (66).



Fig. 28 : Réaction lichénoïde de la muqueuse jugale gauche chez une patiente en cours de traitement par imatinib

Zhang JA. et al. Ann Dermatol. 2015



Fig. 29 : Réaction lichénoïde de la muqueuse jugale et de la face latérale de la langue chez une patiente en cours de traitement par rituximab

Kuten-Shorrer M. et al. The Oncologist. 2014

c) Langue géographique

Plusieurs cas ont été rapportés avec des anti-angiogéniques tels que le bevacizumab, le sorafenib ou le sunitinib, même si aucune fréquence n'a encore été déterminée (67). Même si la physiopathologie des langues géographiques, aussi appelées glossites migratrices bénignes, est inconnue, la perturbation de l'homéostasie cellulaire des muqueuses buccales pourrait avoir un rôle dans l'initiation de cette pathologie (67). En effet, certains des anti-VEGFr interviennent dans le contrôle de cette homéostasie et ont donc pour effet indésirable l'apparition de langues géographiques (37).

La plupart des cas ont été découverts plusieurs mois après le début du traitement (entre 3 mois et 2 ans) soit fortuitement, puisque les patients étaient asymptomatiques, soit à la suite de sensations d'inconfort ou d'altérations du goût (67, 68). Il est difficile de mettre en cause l'agent anti-angiogénique seul dans le développement de cette pathologie car on la retrouve dans 2,5% de la population générale. Mais pour plusieurs cas, l'intensité de cette pathologie apparaît en lien avec l'administration de bevacizumab, augmentant après injection puis régressant entre chaque injection (67).

La langue géographique est une affection inflammatoire bénigne caractérisée par des plaques érythémateuses, correspondant à des dépapillations, avec des bords surélevés et blanchâtres. Elles sont de forme serpigineuse et sont présentes sur les faces dorsale et latérales de la langue. Cette topographie se modifie dans le temps, ce qui est un signe pathognomonique de la langue géographique. (68)

Un cas de langue géographique sous axitinib a été répertorié en 2015 (69) et un sous pazopanib en 2016 (70). Le patient traité par pazopanib a développé une langue géographique 1 an après le début du traitement, qui a persisté jusqu'à son arrêt définitif.



Fig. 30 : Langue géographique chez une patiente traitée par bevacizumab
Gavrilovic IT. et al. The Oncologist. 2012



Fig. 31 : Langue géographique chez un patient en cours de traitement par pazopanib
Glimore G. et al. Cancer Treatment Communications. 2016

d) Dyschromie

La dyschromie ou coloration anormale de la muqueuse, est assez rare dans le cas des thérapies ciblées : seuls quelques cas ont été rapportés dans la littérature (71—76), l'imatinib peut être l'agent responsable de coloration, bien que l'interaction médicamenteuse ne soit pas à négliger. La dyschromie est le plus souvent découverte fortuitement, sans connaissance exacte du délai d'apparition après le début du traitement.

Plusieurs rapports de cas présentent une coloration bleutée, grise ou marron, au niveau du palais dur, sans douleur associée. Les patients présentent des zones sans pigmentation et d'autres pigmentées qui n'évoluent pas dans le temps (71).

La biopsie révèle une muqueuse non inflammatoire, des cellules comportant de nombreux pigments de mélanine et de fer dans la lamina propria (72) ; pas ou peu de pigments sont retrouvés dans l'épithélium et le tissu sous muqueux (71).

Cette dyschromie pourrait être due à l'interaction entre l'imatinib et le récepteur KIT, présent au niveau des mélanocytes. Cette interaction inactive le récepteur et la production de mélanine est donc réduite : il en résulte le plus souvent une hypopigmentation mais paradoxalement, nous pouvons observer une hyperpigmentation (72, 74, 76).

Le mécanisme d'hyperpigmentation induite par l'imatinib n'est pas bien connue ; la cause pourrait être une mutation du récepteur KIT, ainsi la fixation de l'imatinib l'activerait au lieu de l'inhiber, bien que ce ne soit qu'une hypothèse (71).

Un seul cas d'hyperpigmentation linguale a été rapporté sous lapatinib (77), ainsi qu'un cas de coloration noire (et d'aspect chevelu) de la langue sous erlotinib (78), bien que tous deux étaient associés avec d'autres médicaments.

Une coloration jaune des muqueuses a également été répertoriée pour sunitinib, en relation avec la coloration jaunâtre des téguments, qui est retrouvée chez 25% des patients traités par sunitinib (79).



Fig. 32 : Coloration bleutée palatine chez un patient traité par imatinib
Lindsey E. et al. American J Hematol. 2014



Fig. 33 : Coloration noire et chevelue de la langue chez un patient traité par erlotinib
Jeong JS. et al. Ann Dermatol. 2011

e) Hyperkératose buccale

Les inhibiteurs de BRAF, comme vemurafenib ou dabrafenib, peuvent paradoxalement activer la voie de signalisation des MAP kinases dont dépend BRAF au niveau des kératinocytes non porteurs de mutations et sont à l'origine de nombreuses manifestations cutanées chez plus de 90% des patients (41, 80). L'atteinte des muqueuses buccales est exceptionnelle et uniquement décrite avec le vemurafenib dans le traitement des mélanomes ; elle se manifeste par une hyperkératose buccale. En effet, d'après une étude suivant 42 patients traités par vemurafenib pour un mélanome métastatique, un seul patient a développé une hyperkératose de la muqueuse buccale (81).

L'hyperkératose est un épaissement de la couche superficielle de la muqueuse ou de la peau. Elle apparaît aussi bien au niveau de la muqueuse non kératinisée que kératinisée. Elle siège préférentiellement au niveau de la ligne Alba de la muqueuse jugale, des bords latéraux de la langue, du palais dur, de la gencive marginale ou de la muqueuse labiale (81). Elle est multifocale avec parfois une apparence verruqueuse ou papillomateuse.

Les lésions sont asymptomatiques, apparaissent au bout de 3 mois de traitement et sont découvertes lors de consultations dermatologiques mensuelles systématiques.

Pour tous les cas présentant une hyperkératose buccale, des lésions hyperkératosiques de la peau étaient associées (82, 83). En effet les inhibiteurs de BRAF peuvent paradoxalement activer la voie de signalisation des MAP kinases dont dépend BRAF au niveau des kératinocytes non porteurs de mutations.

Les biopsies révèlent une lésion bénigne la plupart du temps (81, 82, 83) ; lorsqu'elle est maligne, elle est associée principalement à une infection au Papilloma Virus Humain (HPV) et/ou au tabagisme.

L'infection par HPV et le tabagisme sont des facteurs de risques, capables de potentialiser le développement d'une lésion hyperkératosique buccale induite par vemurafenib en carcinome (82, 83, 84).



Fig. 34 : Hyperkératose de la gencive marginale et de la muqueuse jugale chez une patiente en cours de traitement par vemurafenib
Vigarios E. British Association of Dermatologists. 2015



Fig. 35 : Hyperkératose de la gencive marginale et du palais chez un patient traité par vemurafenib
Sibaud V. et al. Med Buccale Chir Buccale. 2015

2. Glandes salivaires et sensorielles

a) Xérostomie

La xérostomie se caractérise par une langue sèche et endurcie, une craquelure des lèvres et des commissures labiales, une salive épaisse et filante. Des sensations de langue collante et de brûlure peuvent être ressenties par le patient atteint de xérostomie (21).

Une atteinte de la sécrétion salivaire peut être provoquée par les thérapies ciblées notamment les inhibiteurs de l'EGFr, les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de mTOR.

Cette atteinte est plus sévère si la thérapie ciblée est associée à de la radiothérapie (46).

Selon plusieurs études, 5 à 20% des patients traités par sorafenib ou sunitinib et 6% des patients traités par cetuximab et panitumumab rapportaient une xérostomie (21, 46).

Une diminution de la sécrétion salivaire est reportée chez les patients traités par inhibiteurs de mTOR avec, pour exemple, une prévalence de 8% chez les patients traités par everolimus (85).

Par ailleurs, une xérostomie est parfois rapportée en association avec les stomatites induites par les thérapies ciblées (40, 46).

b) Dysgueusie

La dysgueusie, ou altération du goût, peut être retrouvée chez des patients traités par diverses thérapies ciblées (comme vismodegib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, everolimus) (85).

Une dysgueusie se caractérise par une perte du goût et un goût métallique dans la bouche. Cependant, chez 12% des patients traités par crizotinib, une hypersensibilité aux goûts sucrés ou aigres et une hyposensibilité des goûts épicés sont rapportées (86).

Selon une revue de littérature de A.L. Watters et al. en 2011, 22 à 39% des patients traités par sorafenib, 16 à 32% des patients traités par sunitinib, 12% des patients traités par imatinib et 12% des patients traités par axitinib rapportent une altération du goût (30, 46).

Selon une autre étude suivant 208 patients traités par temsirolimus, 20% ont eu une dysgueusie (87).

Selon M. Le Moigne et al, le vismodegib provoque une dysgueusie chez 51 à 85% des patients qui semble participer à la dénutrition du patient puisqu'une perte de poids chez 16 à 46% des patients est rapportée, bien qu'elle ne soit pas associée à un risque significatif de dénutrition (88).

L'altération du goût est souvent associée à une langue géographique avec le bevacizumab (67, 68), ainsi qu'aux stomatites induites par les thérapies ciblées (40, 46).

Toutefois, l'étude de cet effet indésirable reste difficile puisqu'il n'est pas toujours recherché et son évaluation reste subjective.

B. EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS DURS

1. Os : ostéonécrose des mâchoires

Les thérapies ciblées anti-angiogéniques et anti-résorptives peuvent induire une ostéonécrose des mâchoires (ONM).

La localisation préférentielle de l'ostéonécrose se fait au niveau des mâchoires et pourrait s'expliquer par un taux de remaniement osseux local important, dû à la mastication qui induit des micro-traumatismes, et à la présence assez fréquente au niveau buccal d'infections ou d'inflammations (89). L'ostéonécrose se développe plus au niveau de la mandibule (73%) que du maxillaire (22,5%), mais peut aussi atteindre les deux (4,5%) (89).

Selon l'*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS), le diagnostic d'une ostéonécrose de la mâchoire induite par les médicaments peut être posé lorsque :

- le traitement actuel ou passé est un agent anti-résorptif ou un agent anti-angiogénique ;
- présence d'une exposition osseuse ou d'une fistule extra- ou intra-orale communicant avec l'os, au niveau de la région maxillo-faciale, depuis plus de 8 semaines ;
- absence d'antécédents de radiothérapie ou de métastases osseuses de la mâchoire. (88)

Une classification a été établie par l'AAOMS, revue en 2014, et permet d'établir un pronostic pour adapter la prise en charge (89) :

- Stade à risque :

Patient traité par un agent anti-résorptif ou anti-angiogénique (par voie intra-veineuse ou orale). Pas de zone de nécrose osseuse, pas de symptomatologie.

- Stade 0 :

Cliniquement, pas d'évidence d'os nécrosé.

Présence de signes cliniques non spécifiques (perte ou mobilité dentaire sans atteinte parodontale, fistule sans cause dentaire), de changements radiographiques non spécifiques (perte osseuse sans atteinte parodontale associée, changement dans la densité osseuse) ou d'une symptomatologie non spécifique (douleur sans origine dentaire, fonction neurologique altérée, douleur irradiant de la mâchoire à la région temporo-mandibulaire).

- Stade 1 :

Exposition d'os nécrosé ou fistule communiquant avec l'os sans signes évidents d'infection chez des patients asymptomatiques. Des signes radiographiques peuvent être retrouvés comme : une perte osseuse alvéolaire sans atteinte parodontale chronique, une modification de la densité osseuse, une absence de cicatrisation osseuse au niveau d'une alvéole d'extraction, une sclérose osseuse au niveau de l'os alvéolaire, un épaississement de la lamina dura, une diminution du ligament alvéolo-dentaire.

- Stade 2 :

Exposition d'os nécrosé ou fistule communiquant avec l'os avec des signes évidents d'infection (comme un énanthème et/ou un écoulement purulent) chez des patients typiquement symptomatiques. Des signes radiographiques sont systématiquement retrouvés.

- Stade 3 :

Exposition d'os nécrosé ou fistule communiquant avec l'os avec des signes évidents d'infection chez des patients symptomatiques avec au moins un des critères suivants : une exposition osseuse nécrosée s'étendant au delà de l'os alvéolaire, une fracture pathologique, une fistule extra-orale, une communication bucco-nasale ou bucco-sinusienne, une ostéolyse s'étendant jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou au plancher sinusien.

Cet effet indésirable lié aux thérapies ciblées reste heureusement rare (entre 0,5 et 2% pour le denosumab), mais peut être grave selon le stade.

Ce risque augmente en fonction de la durée et de la dose du traitement (83, 90).

Dans le cadre des thérapies ciblées, la physiopathologie de cette manifestation n'est pas encore bien connue (89). Seules quelques hypothèses existent parmi lesquelles nous pouvons citer la suppression du remaniement osseux, le dysfonctionnement immunitaire, l'infection bactérienne et la suppression de l'angiogénèse.

L'ONM est multifactorielle et ne dépend pas de l'exposition seule à un médicament, bien qu'il soit capable d'induire une ONM. Par exemple, elle survient plus volontiers à la suite d'une extraction dentaire, mais également dans le cas d'une mauvaise hygiène orale ou de port d'une prothèse dentaire iatrogène (90), que de façon spontanée.

Les comorbidités (le diabète, les maladies inflammatoires, les maladies cardio-vasculaires, etc.), les pathologies malignes, les associations médicamenteuses (la radiothérapie, la corticothérapie, la chimiothérapie et les biphosphonates) et le tabac sont d'autres facteurs à ne pas négliger dans l'apparition d'une ONM.

a) Denosumab

Le premier cas d'ONM sous denosumab a été décrit en 2009 (91), puis d'autres rapports de cas ont suivi. Une étude sur 13 cas d'ONM chez des patients traités par denosumab pour une tumeur métastatique osseuse a été réalisée en 2016 : 7 cas avaient un antécédent d'extraction dentaire 4 à 12 mois avant le début de l'ONM (92).

Dans une méta-analyse de 7 essais cliniques randomisé, regroupant 8963 patients atteints d'une pathologie maligne (93), le denosumab était associé à une incidence globale de 1,7% d'ONM, à un risque accru (mais non significatif) d'ONM en comparaison du groupe traité par biphosphonates et un risque élevé significatif en le comparant au groupe ayant reçu un placebo.

Il existe une différence non significative d'incidence d'ONM selon le type de cancers traités (myélomes, cancers de la prostate, cancers du sein) ; cette différence pourrait s'expliquer par la durée du traitement plus ou moins longue en fonction de chaque cancer (94).

Selon l'étude FREEDOM de S. Papapoulos et al., menée sur 8 ans, sur l'effet du denosumab dans le traitement de la ménopause, incluant 4550 femmes, 8 cas d'ONM ont été relevés lors de la 5ème année du traitement (95).

D'après l'étude de K. Fizazi et al. qui a suivi 950 patients atteints de cancer de la prostate métastatique, traités par denosumab durant 12 mois, 22 ont développé une ONM (soit 2%), dont 17 avaient un antécédent d'extraction dentaire (96).

Selon une étude de Stopeck AT. et al., de phase 3, concernant les cancers métastatiques du sein et de la prostate traités par denosumab, regroupant 465 patients traités sur une période de 1 à 5 ans, 32 cas d'ONM de grades 1 à 3 ont été diagnostiqués, soit 6,9% (le stade 4 d'une ONM n'a pas été diagnostiqué). La majorité des ONM (93%) était en lien avec un événement bucco-dentaire tel qu'une extraction dentaire (49%), une mauvaise hygiène dentaire et/ou l'usage de prothèse dentaire (51%) (97).

Le risque de développer une ONM est également dépendant de la dose administrée de denosumab ; en effet, pour les pathologies malignes, il est administré de manière plus fréquente et à de plus fortes doses que pour des pathologies bénignes (ostéoporose) et l'on retrouve un risque plus élevé d'ONM dans le cadre des pathologies malignes (90, 94, 95, 97, 98).

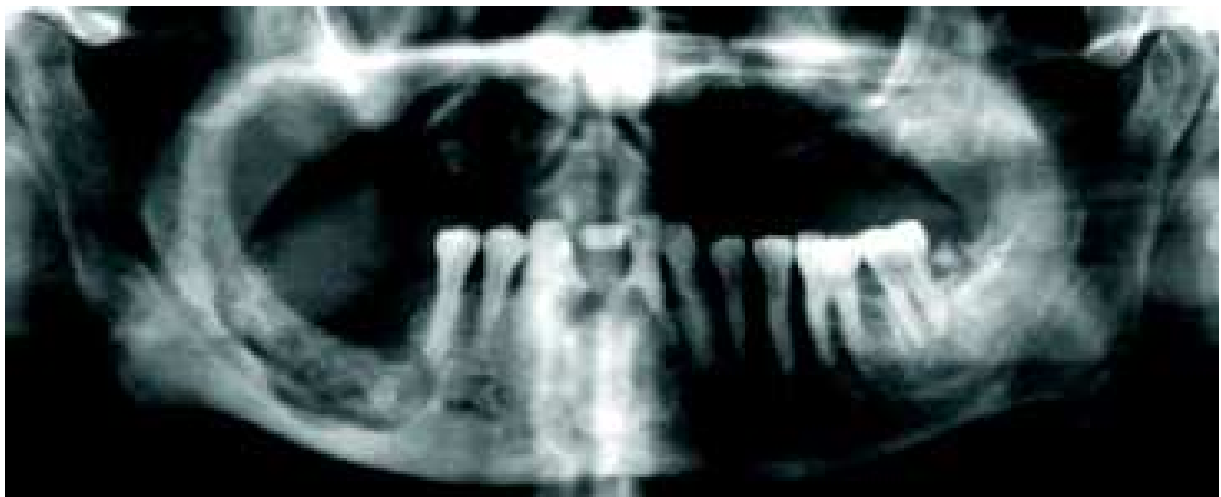


Fig. 36 : Aspect radiographique sur une radiographie panoramique d'une ostéonécrose secteur 40 chez un patient en cours de traitement par denosumab

Malan J. et al. Med Manag Pharmacol Up. 2014



Fig. 37 : Ostéonécrose de stade 3 du secteur 30 chez une patiente traitée par denosumab
Qaisi M. et al. Case Reports in Dentistry. 2016



Fig. 38 : Ostéonécrose de stade 2 du secteur antérieur maxillaire chez un patient traité par denosumab
Owosho AA. et al. J Cranio MaxilloFac Surg. 2016

b) Les anti-angiogéniques

Les thérapies ciblées anti-angiogéniques, comme le bevacizumab, le sorafenib ou le sunitinib, peuvent induire une ONM (89, 94).

Plusieurs rapports de cas d'ONM chez des patients traités par bevacizumab et une chimiothérapie existent : l'ostéonécrose est survenue de façon spontanée (99, 100), ou après extraction dentaire (101, 102). Même si bevacizumab semble lié au risque de développer une ONM puisqu'il est le seul facteur de risque présent, l'interaction médicamenteuse avec la chimiothérapie n'est pas à négliger.

Bien que la différence ne soit pas significative, l'association de bevacizumab et de biphosphonates augmente le risque d'ONM par rapport au traitement par biphosphonates seuls (103).

Plusieurs rapports de cas d'ONM sont décrits dans la littérature scientifique et le seul facteur commun retrouvé, pouvant être responsable d'ONM, est le traitement par sunitinib. L'ostéonécrose survient soit à la suite d'une extraction dentaire (104, 105) ou soit de façon spontanée (106).

D'autres rapports de cas montrent que l'association de biphosphonates et de sunitinib pourrait augmenter le risque d'ONM, notamment par l'inflammation des muqueuses induite par sunitinib, qui serait un facteur de risque supplémentaire aux biphosphonates dans l'apparition d'ONM (107, 108).

Un seul cas d'ONM a été rapporté récemment chez un patient traité par sorafenib pour un cancer du foie. L'ONM, de stade 3, est apparue spontanément ; le sorafenib était administré seul (sans autres agents capables d'induire une ONM) et l'arrêt a été nécessaire pour permettre la guérison (109).



Fig. 39 : Ostéonécrose de stade 1 du bord lingual de la mandibule chez un patient traité par bevacizumab

Hopp RN. et al. J Oral Maxillofac Surg. 2012



Fig. 40 : Ostéonécrose de stade 1 après extraction de la 36 chez un patient sous sunitinib

Koch FP. et al. Oral Maxillofac Surg. 2011

2. Dents : coloration dentaire

Seul deux cas de coloration dentaire ont été rapportés (110, 111) : elles sont de couleur marron et concernent les collets de toutes les dents. Tous deux étaient traités par imatinib pour une leucémie myéloïde chronique et la coloration est apparue 6 mois après le début du traitement. L'hypothèse de cette pigmentation, due à l'imatinib, repose sur la présence du récepteur c-KIT au niveau de la pulpe dentaire, qui est inhibé par le traitement.



Fig. 41 : Colorations dentaires marrons des collets chez une patiente en cours de traitement par imatinib
Agrawal P. et al. Indian J Pharmacol. 2015

Les effets indésirables bucco-dentaires sont peu nombreux et peu fréquents, mais le manque d'examen buccal systématique pourrait expliquer la minimisation de ces événements indésirables.

Cependant, certains effets indésirables généraux vont avoir une répercussion au niveau bucco-dentaire et un impact dans la prise en charge du patient en odontologie.

C. EFFETS INDESIRABLES GENERAUX AYANT UNE REPERCUSSION ENDOBUCCALE

1. Toxicités hématologiques

Les agents anti-angiogéniques et les thérapies multicibles peuvent induire une toxicité hématologique telles que, entre autres, une neutropénie, une lymphopénie et/ou une thrombocytopénie (21, 112).

Cette toxicité hématologique est organisée en différents grades allant de 1 à 4 selon l'importance de l'atteinte.

a) La neutropénie et la lymphopénie

La neutropénie et la lymphopénie signifient respectivement une baisse importante du taux des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes dans le sang. Tous deux composent une partie des globules blancs, et jouent un rôle important dans le système immunitaire. Une neutropénie et/ou une lymphopénie implique donc un risque infectieux dont la sévérité va dépendre du grade.

Dans le cadre des thérapies ciblées, les neutropénies et les lymphopénies sont majoritairement de grade 1 à 2, soit un risque infectieux léger à modéré (107).

Ce dernier est à prendre en compte lors de la prise en charge de ces patients. De plus ils sont plus à risque de développer des infections buccales fongiques (candidose due à *candida albicans*), virales (manifestations herpétiques dues à herpes virus simplex) et bactériennes (gingivites ou parodontites ulcéro-nécrotiques).

Selon plusieurs études, l'incidence de neutropénie (tous grades) varie entre 28 et 77% pour le sunitinib (113, 114), entre 25 et 38% pour le sorafenib (113, 115), entre 27 et 34% pour le pazopanib (113, 116) et entre 9 et 25% pour le bevacizumab (113, 117).

L'incidence de lymphopénie (tous grades), variant selon les études, est de 60 à 69% pour le sunitinib (113), de 34% pour le sorafenib (115) et de 31 à 33% pour le pazopanib (113, 116).

Selon l'étude VELOUR, l'incidence de neutropénie sévère est plus élevée lorsque l'association de chimiothérapies à aflibercept (25% de neutropénie grade 3-4), que lorsque les chimiothérapies sont administrées seules (21% de neutropénie grade 3-4) dans le traitement du cancer colorectal métastatique (50). Entre 48 et 53% de neutropénie tous grades sont rapportés lors du traitement par aflibercept et chimiothérapies (118, 119).

Selon une méta-analyse de Zhang L. et al., aflibercept est associé à un risque significatif de développement d'infection sévère (RR=1,87) ; le traitement par aflibercept étant toujours associé à une voire plusieurs chimiothérapies (120).

Les anticorps monoclonaux, tels que rituximab, ofatumumab et obinutuzumab ayant une action ciblée sur les cellules malignes du système immunitaire (les lymphocytes B), vont également toucher les cellules immunitaires saines et donc induire une lymphopénie prolongée (117).

b) La thrombocytopénie

La thrombocytopénie est une baisse importante du nombre de plaquettes dans le sang. Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans le système de coagulation. La thrombocytopénie implique donc un risque hémorragique à prendre en compte lors de la prise en charge bucco-dentaire. En effet, lorsque la thrombocytopénie est profonde, elle se manifeste au niveau buccal par des pétéchies, du purpura ou des gingivorragies.

Ce risque hémorragique induit par les thérapies ciblées est léger à modéré (thrombocytopénie de grade 1 ou 2 le plus souvent).

Parmi les thérapies ciblées pouvant engendrer une thrombocytopénie, nous pouvons citer le sunitinib avec une incidence de 14 à 68% (113, 114), le sorafenib avec une incidence de 25 à 35% (113, 115), les inhibiteurs de mTOR (everolimus et temsirolimus) avec une incidence variant de 14% à 35% (113, 121), le pazopanib avec une incidence de 20 à 32% (113, 116) et le bevacizumab avec une incidence de 4 à 14% (113, 122).

Selon les études, aflibercept associé à des chimiothérapies provoquent chez 20 à 31 des patients une thrombocytopénie (tous grades) (118, 119)

2. Troubles de la cicatrisation

Des retards de cicatrisation muqueuse et osseuse sont observés lors de chirurgies associées à un traitement par bevacizumab, aflibercept, sorafenib et sunitinib. Concernant le bevacizumab, le risque varie de 4 à 23% selon les études et selon le type de chirurgie : il est plus important en cas de chirurgie lourde mais existe aussi lors de petites chirurgies (comme les extractions dentaires) (46, 112, 123). Le traitement par aflibercept, sunitinib et sorafenib favorisent le retard de cicatrisation lors de chirurgie majeure (nécessitant une anesthésie générale) (112).



Fig. 42 : Retard de cicatrisation 2 mois après extraction de 45-46 chez une patiente en cours de traitement par sunitinib
Documentation Dr Fabien Bornert

EFFETS INDESIRABLES BUCCOO-DENTAIRES DES THERAPIES CIBLEES		TISSUS MOUS					GLANDES SALIVAIRES ET SENSO-RIELLES		TISSUS DURS		GÉNÉRAUX AVEC REPERCUSSION BUCCO-DENTAIRE			
CIBLES	MOLECULES	STOMATITE	RÉACTION LICHÉNOÏDE	LANGUE GÉOGRAPHIQUE	DYSCHROMIE	HYPERKERATOSE	XÉROSTOMIE	DYSGEUSIE	ONM	COLORATION DENTAIRE	NEUTROPÉNIE	LYMPHOPÉNIE	THROMBOPÉNIE	RETARD CICCATRISATION
EGFr	Afatinib	X												
	Erlotinib	X			X									
	Gefitinib	X												
	Cetuximab	X					X							
	Panitumumab	X					X							
HER2	Lapatinib				X									
	<i>Pertuzumab</i>													
	<i>Trastuzumab</i>													
ALK	<i>Certinib</i>													
	Crizotinib							X						
SMO	Vismodegib							X						
BRAF	Dabrafenib													
	Vemurafenib					X								
MEK	<i>Trametinib</i>													
Bcr-Abl	<i>Bosutinib</i>													
	<i>Nilotinib</i>													
	<i>Dasatinib</i>													
	Imatinib		X		X					X				
mTOR	Everolimus	X					X	X					X	
	Temsirolimus	X						X					X	

EFFETS INDESIRABLES BUCCOO-DENTAIRES DES THERAPIES CIBLEES		TISSUS MOUS					GLANDES SALIVAIRES ET SENSO-RIELLES		TISSUS DURS		GÉNÉRAUX AVEC REPERCUSSION BUCCO-DENTAIRE			
CIBLES	MOLECULES	STOMATITE	RÉACTION LICHÉNOÏDE	LANGUE GÉOGRAPHIQUE	DYSCHROMIE	HYPERKERATOSE	XÉROSTOMIE	DYSGEUSIE	ONM	COLORATION DENTAIRE	NEUTROPÉNIE	LYMPHOPÉNIE	THROMBOPÉNIE	RETARD CICATRISATION
Btk	<i>Ibrutinib</i>													
VEGFr	Axitinib	X		X										
	Sorafenib	X		X			X	X	X		X	X	X	X
	Sunitinib	X		X	X		X	X	X		X	X	X	X
	Pazopanib	X		X				X			X	X	X	X
VEGF	Aflibercept	X									X		X	X
	Bevacizumab	X		X				X	X		X		X	
multi-cibles	<i>Regorefanib</i>													
	<i>Vandetanib</i>													
CD20	Obinutuzumab											X		
	Ofatumumab											X		
	Rituximab		X									X		
CTLA-4	<i>Ipilimumab</i>													
	<i>Pembrolizumab</i>													
Rank-L	Denosumab								X					

Thérapies ciblées n'ayant pas d'effets secondaires bucco-dentaires

Tableau 2 : Représentation des effets secondaires bucco-dentaires et généraux avec répercussion bucco-dentaire selon les molécules des agents ciblés

Les effets indésirables bucco-dentaires sont multiples et concernent les muqueuses, l'os et les dents. Comme représenté dans ce tableau 2 des 35 thérapies ciblées étudiées dans cette thèse, 12 d'entre elles ne présentent pas d'effets indésirables bucco-dentaires.

Les agents anti-angiogéniques sont les thérapies ciblées les plus responsables d'effets indésirables bucco-dentaires avec entre 2 et 6 événements selon la molécule, suivi par les inhibiteurs de mTOR avec entre 2 et 3 événements selon la molécule. Parmi les thérapies ciblées, 7 d'entre elles présentent un seul événement bucco-dentaire

Pour beaucoup d'effets indésirables bucco-dentaires, ce ne sont que des rapports de cas et aucune fréquence n'a été définie comme pour les réactions lichénoïdes, les langues géographiques et les dyschromies. En revanche concernant la stomatite, l'ONM, la xérostomie et la dysgueusie, le risque lié à la thérapie ciblée est significatif et des fréquences sont données dans les études.

La présence d'effets secondaires bucco-dentaires liés aux thérapies ciblées doit être accompagnée d'une prise en charge et d'un traitement le plus adapté possible.

III. PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CIBLEE ET DE LEURS EFFETS SECONDAIRES.

A. PRISE EN CHARGE DU PATIENT EN ODONTOLOGIE AVANT LA MISE EN PLACE D'UNE THERAPIE CIBLEE (124–127)

Avant la mise en place d'une thérapie ciblée il est recommandé de consulter un chirurgien dentiste pour un bilan bucco-dentaire et réaliser les soins nécessaires avant la mise en place du traitement.

1. Examen bucco-dentaire et prévention

A l'aide d'un examen clinique et d'examens complémentaires radiologiques (tel qu'une radiographie panoramique, des radiographies rétro-alvéolaires, etc), le chirurgien dentiste établit un bilan dentaire. Les foyers infectieux d'origine dentaire sont recherchés et doivent être traités si possible ou éliminés avant la mise en place d'une thérapie ciblée.

Le chirurgien dentiste informe le patient quant aux risques de survenue d'effets indésirables bucco-dentaires des thérapies ciblées et ses mesures préventives.

Il doit motiver, sensibiliser et enseigner au patient une hygiène bucco-dentaire rigoureuse afin de prévenir toute pathologie, notamment en cas de thérapies anti-angiogéniques et anti-résorptives.

Une surveillance régulière et rapprochée est recommandée par un examen bucco-dentaire de contrôle tous les 4 à 6 mois afin de détecter toutes pathologies bucco-dentaires. et de pouvoir intervenir précocement.

2. Mise en état bucco-dentaire

Selon la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO), l'élimination de foyer infectieux d'origine dentaire est particulièrement recommandée avant la mise en place d'une thérapie ciblée, pour éviter la survenue ultérieure de complications bucco-dentaires pendant le traitement.

Dans le cadre de thérapies ciblées associées à un risque d'ONM, les dents infectées, non restaurables ou dont le pronostic est réservé doivent être extraites selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), anciennement Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Les soins chirurgicaux doivent être réalisés avant le début du traitement et un délai de 15 jours pour la cicatrisation de la muqueuse doit être respecté avant la mise en place de thérapies anti-angiogéniques ou anti-résorptives ; dans l'idéal, il faudrait attendre la cicatrisation osseuse, correspondant à 120 jours (125, 126).

Selon l'ANSM et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) il est formellement contre-indiqué de mettre en place un traitement par denosumab si une lésion buccale n'est pas cicatrisée (127).

B. PRECAUTIONS A PRENDRE LORS DE LA PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DU PATIENT EN COURS D'UNE THERAPIE CIBLEE.

Selon les thérapies ciblées, le patient peut présenter un risque infectieux, un risque hémorragique et un risque d'ostéonécrose de la mâchoire. La gestion de ces risques lors de soins odontologiques doit être connue par l'opérateur et mise en place.

1. Prise en charge du risque hémorragique (126–129)

Cela concerne les patients traités par inhibiteurs de mTOR (everolimus, temsirolimus) ou par des agents anti-angiogéniques (sorafenib, sunitinib, pazopanib, bevacizumab, aflibercept) qui peuvent induire une thrombopénie et donc un trouble de l'hémostase.

N'ayant pas de recommandations concernant la gestion du risque hémorragique induits par les thérapies ciblées, dans cette thèse nous nous baserons sur les recommandations concernant les patients sous anti-thrombotiques de la SFCO et les recommandations de soins bucco-dentaires sous chimiothérapie de l'Association Française pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS).

a) Soins dentaires non chirurgicaux.

Lors de la réalisation de soins non-sanglants tels que les soins conservateurs, les soins endodontiques, les anesthésies locales, les soins parodontaux non chirurgicaux (détartrage supra-gingivale), les soins prothétiques etc., il n'y a pas de précautions particulières à prendre.

b) Soins dentaires chirurgicaux

Il est recommandé de prendre contact avec le médecin prescripteur et de prescrire un bilan sanguin avec un dosage des plaquettes avant tout soin dentaire chirurgical.

Si la réalisation de soins à risque de saignement s'avère nécessaire, une prise en charge particulière du patient est indispensable ; celle-ci va dépendre du type de chirurgie et de la sévérité de la thrombopénie.

Les avulsions simples de 1 à 3 dents dans le même secteur, la pose d'implant unitaire, les soins parodontaux chirurgicaux (par exemple un surfaçage radiculaire) et la chirurgie apicale (si la lésion est inférieure à 3 cm) sont considérées comme des chirurgies à risque hémorragique modéré.

Les avulsions complexes et multiples (de plus de 3 dents) dans différents secteurs, les greffes osseuses et l'élévation du plancher sinusien, les avulsions de dents incluses, les poses d'implants multiples, les chirurgies apicales (si la lésion est supérieure à 3 cm), les interventions de plus d'une heure et les interventions chirurgicales dans un contexte inflammatoire sont considérées comme des chirurgies à haut risque hémorragique.

Risque hémorragique	Soins dentaires
Absent	Soins conservateurs ; soins endodontiques ; soins prothétique ; anesthésie locale ; détartrage supra gingivale.
Modéré	Avulsion simple ; avulsions multiples dans 1 même quadrant ; chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion inférieure à 3 cm) ; chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin) ; chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse ; implant unitaire dégagement implant(s) (pilier de cicatrisation) ; biopsie-exérèse muqueuse orale (lésion inférieure ou égale à 1 cm)
Élevé	Avulsions multiples dans plusieurs quadrants ; avulsion de dent(s) incluse(s) ; implants multiples dans plusieurs quadrants ; élévation du sinus (voie crestale, voie latérale) ; greffes osseuses d'apposition (en onlay) ; greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée ; chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire) ; chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion supérieure à 3 cm) ; fermeture d'une communication bucco-sinusienne ; exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (lésion supérieure à 1 cm).

Tableau 3 : Classification des soins dentaires selon le risque hémorragique
SFCO

- i) Trouble de l'hémostase léger à modéré : taux de plaquettes compris entre 50 000 et 150 000/mm³

Une fenêtre thérapeutique des anti-angiogéniques peut être mise en place avant la réalisation d'une chirurgie dentaire mais pas de façon systématique ; cette décision est à prendre avec le médecin prescripteur et dépendra du rapport bénéfices/risques du patient. L'arrêt temporaire est de 2 à 3 semaines pour les anticorps monoclonaux et de 5 à 7 jours pour les inhibiteurs de tyrosine kinase.

- Les actes chirurgicaux dentaires, considérés à risque hémorragique modéré, peuvent être réalisés avec les précautions suivantes :

Si les plaquettes sont comprises entre 50 000 et 80 000/mm³, la prise en charge doit être hospitalière, sinon celle-ci pourra être réalisée en ville.

L'intervention doit être programmée pour permettre un contrôle post-opératoire efficace et les précautions suivantes sont à respecter :

- anesthésie locale avec vasoconstricteurs au plus près du site chirurgical ;
- intervention la plus atraumatique possible ;
- curetage soigneux de tout le tissu de granulation ;
- mise en place d'un matériau hémostatique résorbable au niveau de l'alvéole (éponge de collagène (Pangen®), éponge de gélatine (Curaspon®), gaze d'oxycellulose (Surgicel®)) ;
- sutures étanches ;
- compressions avec une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5% (Exacyl®) pendant 10 à 15 minutes ;
- si le saignement persiste on peut avoir recours à l'utilisation de colle cyanoacrylate (Histoacryl®) ou de colle de fibrine (Tissucol Kit® et Bleriplast®) ;
- si possible, réalisation d'une prothèse ou gouttière compressive.

Des conseils post-opératoires sont remis au patient : Pas de consommation d'alcool ni de tabac pendant 48h, pas de bains de bouche pendant 48h, alimentation semi-liquide et froide pendant 48h. En cas de saignement, réaliser une compression avec une compresse imbibée d'acide tranexamique pendant 20 minutes.

Le contrôle de la cicatrisation se fait à 7 jours et la dépose des sutures à 3 semaines.

- La réalisation d'actes chirurgicaux, considérés à haut risque hémorragique, est déconseillée sauf si l'enjeu est vital, auquel cas la prise en charge sera hospitalière (avec si besoin transfusion de plaquettes) (129).
- Les greffes osseuses autologues et les anesthésies loco-régionales sont fortement déconseillées.
- Les greffes gingivales avec prélèvement palatin et les greffes osseuses avec prélèvement symphysaire sont contre-indiquées.

ii) Troubles de l'hémostase sévère : taux de plaquettes inférieur à 50 000/mm³

Il est recommandé de reporter la chirurgie et d'adresser le patient à un centre hospitalier pour une prise en charge hématologique (arrêt du traitement, transfusions plaquettaires) (129).

	SOINS DENTAIRES NON CHIRURGICAUX	SOINS DENTAIRES CHIRURGICAUX		
	SOINS SANS RISQUE HÉMORRAGIQUE	SOINS À RISQUE HEMORRAGIQUE MODÉRÉ		SOINS À RISQUE HÉMORRAGIQUE SÉVÈRE
TROUBLE DE L'HÉMOSTASE LÉGER À MODÉRÉ	Pas de contre-indications Pas de précautions particulières à prendre	Si plaquettes entre 50 000 et 80 000/mm ³ : prise en charge hospitalière	Précautions particulières à prendre (intervention atraumatique, matériaux hémostatiques, sutures étanches, etc) Déconseillés : greffes autologues, anesthésies loco-régionales Contre-indiqués : greffes gingivales avec prélèvement palatin, greffes osseuses avec prélèvement salivaire	Déconseillés Prise en charge hospitalière
TROUBLE DE L'HÉMOSTASE SÉVÈRE		Si plaquettes entre 80 000 et 150 000/mm ³ : prise en charge en ville	Contre-indiqués Prise en charge hospitalière (transfusion de plaquettes, arrêt du traitement)	

Tableau 4 : Recommandations selon le soin dentaire et le trouble de l'hémostase

2. Prise en charge du risque infectieux

Certaines thérapies ciblées peuvent induire une immunodépression plus ou moins sévère, et donc une susceptibilité accrue du patient aux infections. Avant tout acte de soins dentaires, il est important de réaliser un bilan sanguin avec le dosage des leucocytes ; et tout particulièrement des polynucléaires neutrophiles. Le risque infectieux et sa prise en charge est à déterminer par concertation entre le chirurgien dentiste et le médecin traitant.

Les recommandations concernant les patients immunodéprimés de l'ANSM sont appliquées aux patients sous thérapies ciblées immunomodulatrices tels que les agents anti-angiogéniques (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aflibercept, bevacizumab) et les inhibiteurs du CD-20 (obinutuzumab, ofatumumab et rituximab) (130, 131).

En plus des règles d'hygiène et d'asepsie stricte, la prescription prophylactique d'antibiotique peut-être recommandée selon l'acte.

a) Soins dentaires non invasifs

Une antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée pour la réalisation de soins non invasifs tels que les soins conservateurs non sanglants, les actes de prévention, les soins prothétiques non sanglants, la dépose de suture, la pose de prothèse amovible ou la prise de radiographies (130). La prise en charge des patients sous thérapies ciblées ne diffère pas de celle de tous les patients.

b) Soins dentaires invasifs

Tout acte invasif, qu'il soit chirurgical ou non, présente un risque accru de survenue d'une infection lorsque le patient est immunodéprimé.

- i) Immunodépression légère à modérée : neutropénie comprise entre 500 et 1500 PNN/mm³ et/ou lymphopénie comprise entre 200 et 800 lymphocytes/mm³

Chez le patient immunodéprimé à cause d'une thérapie ciblée, une antibiothérapie prophylactique est nécessaire en cas de soins endodontiques, de chirurgies apicales, de soins parodontaux (le sondage, le détartrage et le surfaçage), de chirurgies parodontales (élongation coronaire, lambeaux, greffes gingivales et régénération osseuse), d'avulsions dentaires (simples ou compliquées), d'actes chirurgicaux en implantologie, etc.

Les anesthésies locales intra-ligamentaires sont déconseillées ; si elles s'avèrent nécessaires, elles doivent être réalisées sous antibioprophylaxie.

L'antibiothérapie prophylactique consiste à prévenir la survenue d'une infection lors de l'acte par l'administration : une prise de 2gr d'amoxicilline, 1 heure avant l'acte (50mg/kg pour l'enfant) ; en cas d'allergie à la pénicilline, l'alternative possible est une prise de 600mg de clindamycine, 1 heure avant l'acte (20mg/kg pour l'enfant).

Lorsque l'acte invasif est chirurgical, l'antibiothérapie peut être poursuivie après l'intervention afin d'éviter toute complication infectieuse lors de la phase de cicatrisation.

ii) Immunodépression sévère : taux de PNN inférieur à $500/\text{mm}^3$ (neutropénie sévère) et/ ou taux de lymphocytes est inférieur à $200/\text{mm}^3$ (lymphopénie sévère)

La réalisation de soins invasifs est déconseillée, seuls les actes urgents et indispensables seront réalisés en milieu hospitalier (126).

c) Prise en charge d'une infection d'origine dentaire

Dans le traitement d'une infection, comme par exemple une cellulite aiguë, une ostéite, ou une parodontite agressive, une antibiothérapie curative est souvent nécessaire, en complément d'un traitement local, pour les patients immunodéprimés comme pour tous les patients de la population générale.

Contrairement à la population générale, dans le cadre d'un abcès parodontal, d'une péri-implantite et d'une cellulite chronique, une antibiothérapie curative en plus d'un traitement local est recommandée pour les patients immunodéprimés.

Le choix de l'antibiotique dépendra de l'infection et du patient.

	SOINS DENTAIRES NON INVASIFS	SOINS DENTAIRES INVASIFS		PRISE EN CHARGE D'UN FOYER INFECTIEUX D'ORIGINE BUCCO-DENTAIRE
		SOINS NON CHIRURGICAUX	SOINS CHIRURGICAUX	
IMMUNODÉPRESSION LÉGÈRE À MODÉRÉ	Pas de contre-indications Pas de précautions particulières à prendre	Anesthésie intra-ligamentaire déconseillée		Antibiothérapie curative en complément d'un traitement local adapté
		Précautions particulières à prendre : antibiothérapie prophylactique 1 heure avant l'acte	Précautions particulières à prendre : antibiothérapie prophylactique 1 heure avant l'acte et jusqu'à cicatrisation de la muqueuse	
		Prise en charge en ville		
		Déconseillés		
IMMUNODÉPRESSION SÉVÈRE		Prise en charge hospitalière		

Tableau 5 : Recommandations selon le soin dentaire et l'immunodépression du patient

3. Prise en charge du retard cicatriciel

Les thérapies anti-angiogéniques provoquent un retard de cicatrisation, ce qui favorise la survenue de complications. De manière générale, il est recommandé d'éviter toute chirurgie pendant le traitement, bien qu'il n'existe pas encore de recommandations concernant les soins chirurgicaux chez des patients traités par thérapies anti-angiogéniques.

Selon diverses études, un délai entre la chirurgie et la dernière injection de bevacizumab de 6 à 8 semaines est à respecter (123), la mise en place d'une antibiothérapie jusqu'à cicatrisation de la muqueuse peut s'avérer nécessaire (afin de prévenir toute complication), les lambeaux doivent être évités (s'ils sont nécessaires, réaliser un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent), les sutures les plus hermétiques possibles doivent être réalisées et une surveillance régulière de la cicatrisation doit être mise en place (125).

4. Prise en charge du risque d'ostéonécrose de la mâchoire

Les patients traités par denosumab, bevacizumab et sunitinib sont exposés à un risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire. Il n'existe pas de recommandations propres aux thérapies ciblées, nous appliquerons donc les mêmes recommandations que celles concernant les patients traités par biphosphonates.

a) Soins dentaires non chirurgicaux

Il n'y a pas de précautions particulières à prendre lors de la réalisation de soins conservateurs, de soins endodontiques, de soins parodontaux non chirurgicaux (détartrage supra-gingival) ou des soins prothétiques, etc.

b) Soins dentaires chirurgicaux (132–134)

Compte tenu du risque accru d'ONM, il est préférable de ne pas réaliser d'intervention chirurgicale au niveau bucco-dentaire. Par exemple, en présence d'une carie délabrante sans foyer infectieux actif, un traitement de racine et une reconstruction coronaire, ou mise à ras de gencive si une reconstruction coronaire n'est pas possible, est recommandé. Lors d'une mobilité dentaire légère à modérée (type 1 et 2) sans foyer infectieux actif, une attelle parodontale est recommandée plutôt qu'une avulsion.

En l'absence de données scientifiques, la chirurgie parodontale et implantaire sont contre-indiquées.

Si une intervention chirurgicale bucco-dentaire s'avère nécessaire (mobilité importante de type 3 et 4 et/ou foyers infectieux actifs), la Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale (SFSCMFCO) et l'ANSM ont défini des précautions à prendre pour diminuer le risque de développer une ONM, basées sur diverses études de protocoles :

- une fenêtre thérapeutique peut être mise en place et décidée avec le médecin traitant après évaluation du rapport bénéfices/risques du patient ;
- un assainissement bucco-dentaire préalable à la chirurgie, par un détartrage et la prescription de bains de bouche à base de chlorhexidine, est recommandé pour supprimer l'inflammation et contrôler la contamination bactérienne ;
- une antibiothérapie prophylactique est nécessaire et doit débuter la veille de l'intervention, jusqu'à cicatrisation de la muqueuse ;
- les conditions d'hygiène et d'asepsie rigoureuse du cabinet dentaire et de l'équipe soignante doivent être respectées ;
- l'anesthésie locale doit être sans vasoconstricteurs et les anesthésies intra-ligamentaires, intra-septales et intra-osseuses sont déconseillées ;
- la chirurgie dentaire doit être le moins traumatisante possible pour l'os ;
- si plusieurs chirurgies sont nécessaires, il est préférable d'intervenir sur un secteur puis, d'attendre 2 mois pour réaliser une autre intervention ;
- une régularisation osseuse systématique des bords tranchants doit être effectuée ;
- les sutures doivent être le plus hermétique possible et sans tension sur les tissus mous ;
- la surveillance post opératoire de la cicatrisation doit être rapprochée et sur une période prolongée ;
- les recommandations post-opératoires classiques sont données avec des mesures d'hygiène renforcées : bains de bouche à base de chlorhexidine pendant 15 jours et éviter le port de prothèse amovible.

Selon un rapport d'études de la SFSCMFCO, des séances de laser basse énergie ou l'application d'un plasma riche en facteurs de croissance (*Plasma Rich Growth Factor*, PRGF) au niveau de l'alvéole d'extraction, sont proposées pour réduire le risque d'ONM mais cette pratique manque encore d'études contrôlées pour prouver son efficacité (133).

	SOINS DENTAIRES NON CHIRURGICAUX	SOINS DENTAIRES CHIRURGICAUX
PATIENT À RISQUE D'ONM (thérapies ciblées anti-résorptives et anti-angiogéniques)	Pas de contre-indications Pas de précautions particulières à prendre	Contre-indiqué : chirurgie parodontale, chirurgie implantaire Déconseillé : anesthésie intra-ligamentaire, anesthésie intra-septale, anesthésie intra-osseuse, avulsions dentaires multiples de secteurs différents Précautions particulières à prendre : Assainissement bucco-dentaire Antibiothérapie prophylactique la veille et jusqu'à cicatrisation de la muqueuse Régularisation osseuse Sutures hermétiques Bains de bouche antiseptiques Suivi rapproché et régulier Prise en charge en ville

Tableau 6 : Recommandations selon le soin dentaire chez un patient à risque d'ONM

C. PRISE EN CHARGE DU PATIENT APRES LA THERAPIE CIBLEE

Contrairement aux biphosphonates, le denosumab ne reste pas incorporé à la matrice osseuse et possède une demi-vie courte (28 jours). Un retour à l'état physiologique des ostéoclastes et ostéoblastes est observé environ 6 mois après la dernière injection. Donc jusqu'à ce délai, il est recommandé d'appliquer les précautions concernant le risque d'ONM (114).

Le délai pour un retour à la normale des valeurs hématologiques après arrêt des thérapies ciblées n'est pas connu, mais sera plus rapide après l'arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase, puisqu'ils ont une demi-vie courte (de quelques heures à quelques jours), qu'après l'arrêt des anticorps monoclonaux dont la demi-vie est plus longue (de plusieurs jours à plusieurs semaines).

Il est recommandé dans les semaines et les mois qui suivent l'arrêt d'une thérapie ciblée de réaliser un examen sanguin avant tout acte invasif afin de vérifier les valeurs hématologiques.

D. CONDUITE A TENIR ET TRAITEMENTS DES COMPLICATIONS ENDOBUCCALES DUES AUX THERAPIES CIBLEES

1. Stomatites et ulcérations aphtoïdes

La stomatite peut avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie du patient. Les douleurs associées à une stomatite peuvent être telles que l'alimentation devient impossible, ayant des conséquences graves comme la perte de poids et la carence nutritionnelle. Les patients peuvent avoir recours à une mise en place d'une nutrition entérale par sonde naso-gastrique lorsque l'alimentation par voie orale n'est plus permise. La sévérité de la stomatite peut mener à la diminution de la dose voire à l'arrêt du traitement, ce qui est une perte de chance pour le patient. Il est donc important de pouvoir les prévenir au mieux, de les diagnostiquer précocement et d'adapter le traitement puisque la stomatite est un effet indésirable commun à de nombreuses thérapies ciblées, dont les inhibiteurs de mTOR, les anti-EGFr, les anti-VEGF et les inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles.

a) Mesures préventives

En l'absence de données sur la prévention des stomatites induites par les thérapies ciblées, les recommandations de la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), de l'*International Society for Oral Oncology* (ISOO) et de l'AFSOS pour la prévention des mucites chimio ou radio-induites sont appliquées à celles des thérapies ciblées.

i) Hygiène bucco-dentaire

La présence de plaque dentaire est un facteur de risque supplémentaire du développement d'une stomatite. L'hygiène bucco-dentaire est donc indispensable :

- il est recommandé de réaliser un brossage des dents le plus atraumatique possible, 3 fois par jour après les repas, avec une brosse à dent souple ;
- le rinçage de la bouche après le brossage doit être abondant ;
- les dentifrices à base de menthol ou avec agents blanchissants sont à éviter puisqu'ils sont agressifs pour les muqueuses ;
- l'utilisation du fil dentaire ou des brossettes inter-dentaires doit être le moins traumatique possible ;
- entretenir régulièrement les prothèses dentaires amovibles : nettoyage après chaque repas (135–137).

ii) Bains de bouche

Les bains de bouche antiseptiques et antifongiques sont à éviter en l'absence d'indication car ils perturbent la flore buccale et favorisent l'apparition d'une stomatite.

Les bains de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1,4% sont recommandés après chaque repas pour prévenir le risque de stomatite par leur effet alcalinisant (135–137).

Les bains de bouche à base de corticoïdes ou l'utilisation de protecteur des muqueuses (misorprostol, Cytotec®) semblent avoir une action préventive dans le cas des thérapies ciblées, mais il n'y a pas de preuve scientifique à ce jour (138).

iii) Recommandations diverses

Il est recommandé au patient de consommer des boissons fraîches et gazeuses qui vont participer au nettoyage, à la détersion et diminuer l'acidité buccale.

La consommation d'alcool, de tabac, d'aliments acides et épicés sont à éviter puisqu'ils peuvent être agressifs pour les muqueuses.

La consommation d'aliments mixés, mous et tièdes voire froids sont à privilégier aux aliments durs ou chauds.

Il est recommandé de stimuler la production de salive qui joue un rôle protecteur et lubrificateur des muqueuses (glaçons, glace pilée, gomme à mâcher, etc.) (135, 136).

iv) Thérapie laser basse énergie et cryothérapie

Le laser de basse énergie est une thérapie de biomodulation cellulaire, qui fournit de l'énergie aux cellules stimulant ainsi leur activité (prolifération, différenciation, etc.) : il en résulte une régénération cellulaire, un effet antalgique et anti-inflammatoire.

La cryothérapie orale consiste en la consommation de glaçon pendant l'administration du traitement anticancéreux ayant un effet vasoconstricteurs, minimisant ainsi la concentration de l'agent anticancéreux au niveau buccal. De plus, le froid a un effet antalgique et anti-inflammatoire local.

Ces deux outils thérapeutiques sont utilisés dans le traitement de la stomatite, et selon diverses études en préventif, ces derniers ayant montré une efficacité dans la réduction d'apparition des stomatites ou dans la réduction de la sévérité des stomatites (139–141).

b) Traitements de la stomatite

Il est important de rappeler au patient les mesures préventives à maintenir pour éviter toute aggravation d'une stomatite.

Le traitement va dépendre du grade de la stomatite et de la douleur associée.

i) Bains de bouche

L'utilisation de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1,4% est recommandée avant et après le repas.

L'adjonction de corticoïdes et d'analgésiques à ces bains de bouche est recommandée pour les stomatites de grade 2, 3 et 4 (40) comme par exemple l'association de méthylprednisolone (Solumédrol®), de lidocaïne et de bicarbonate de sodium à utiliser en bain de bouche plusieurs fois par jour (137).

ii) Agents protecteurs des muqueuses

L'utilisation d'un sachet de sucralfate (Ulcarr®) dilué dans un verre d'eau, en bain de bouche à recracher, permet un effet protecteur mécanique et stimulateur des facteurs de protection des muqueuses (142).

Le misoprostol (Cytotec®) : 4 comprimés à dissoudre dans un verre d'eau en bain de bouche à recracher présente un effet protecteur des muqueuses (143).

iii) Antalgiques

En fonction de la douleur, des antalgiques de différents paliers peuvent être prescrits ; à partir d'une stomatite de grade 3, la morphine est indispensable (142).

Pour une stomatite de grade 1, les antalgiques de palier I et II peuvent être prescrits.

Pour une stomatite de grade 2, les antalgiques de palier II et III peuvent être prescrits.

Pour une stomatite de grade 3 ou 4, les antalgiques des palier III sont prescrits. (137, 138)

	ANTALGIQUES PALIER I	ANTALGIQUES PALIER II	ANTALGIQUES PALIER III
	Paracétamol (Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan®)	Paracétamol-codéine (Dafalgan codéine®, Efferalgan codéiné®, Codoliprane®) Dihydrocodéine (Dicodin®) Tramadol (Topalgic®, Contramal®, Zamudol®LP) Paracétamol-tramadol (Ixxprim®, Zaldiar®)	Sulfate de morphine (Actiskénan®, Moscontin®, Skenan®LP) Hydromorphone (Sophidone®LP) Oxycodone (Oxynorm®, Oxycontin®LP)
INDICATIONS	stomatite grade 1	stomatite grade 1 et 2	stomatite grade 2, 3 et 4

Tableau 7 : Exemples d'antalgiques pouvant être prescrits pour traiter la douleur associées aux stomatites

Le rinçage de bouche avec de la morphine mélangée à de l'eau stérile permet un soulagement des douleurs pour les stomatites de grade 3 et 4 (39, 137, 142, 143).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués dans cette pathologie car ils augmentent la sévérité des ulcérations et augmentent le risque hémorragique.

iv) Corticoïdes

Si les lésions sont inflammatoires, une corticothérapie permet un soulagement rapide et durable ainsi qu'une accélération de la cicatrisation. Elle peut se faire de manière locale ou systémique.

L'application locale se fait grâce à un gel ou une crème directement au niveau des lésions, plusieurs fois par jour à base de clobetasol (Dermoval®) ou sous forme de comprimés à sucer à base de bétaméthasone (Buccobet®) (40, 138).

L'injection de corticoïdes à base de triamcinolone (Kenacort retard®) peut être un recours pour des ulcérations de grande tailles (supérieures à 1 cm) associées à de fortes douleurs. Le soulagement est immédiat et la guérison des lésions est accélérée. (39, 40)

La prise de corticoïde de façon systémique ne se fait qu'en présence de stomatite grade 3 et 4 réfractaires aux traitements locaux : la posologie est de 5mg par jour jusqu'à 1mg/kg/j de prednisone (Cortancyl®) réparties en 1 à 2 fois par jour jusqu'à guérison des lésions (39, 40).

v) Anesthésiants locaux

L'application de gel ou de crème anesthésiante à base de lidocaïne (Xylocaïne visqueuse® 2%, Dynexan®) au niveau des lésions, permet un soulagement immédiat des douleurs ; l'application peut se faire 3 à 5 fois par jour.

vi) Ajustement du traitement

La réduction de la dose ou l'arrêt temporaire du traitement est souvent nécessaire pour permettre la guérison des lésions, selon le grade de la stomatite

- grade 1 : l'ajustement n'est pas nécessaire ;
- grade 2 : l'arrêt temporaire est nécessaire pour permettre la guérison des lésions jusqu'au grade 1. Puis le traitement est rétabli au même dose ;
- grade 3 : l'arrêt temporaire est nécessaire pour permettre la guérison des lésions jusqu'au grade 1. Puis le traitement est rétabli à des doses plus faibles ;
- grade 4 : L'arrêt définitif du traitement est recommandé. (39)



Fig. 43 : Stomatite de grade 3 avec ulcérations multiples douloureuses sous everolimus
Pasin PV. et al. An Bras Dermatol. 2015



Fig. 44 : Guérison des lésions après traitements locaux et arrêt de 40jours du traitement
 par everolimus
Pasin PV. et al. An Bras Dermatol. 2015

vii) Laser basse énergie

Cette thérapie a déjà fait ses preuves dans le traitement des mucites chimio ou radio-induites lorsque des fortes doses sont administrées (139). L'utilisation du laser basse énergie n'a pas été étudié pour le traitement des stomatites induites par les thérapies ciblées. Seul un rapport de cas du CHU de Poitiers existe, concernant le traitement des lésions aphtoïdes par laser de basse énergie, qui a montré une guérison des lésions et l'absence de récurrence de stomatite supérieure au grade 1 dans les 6 mois suivants (143).

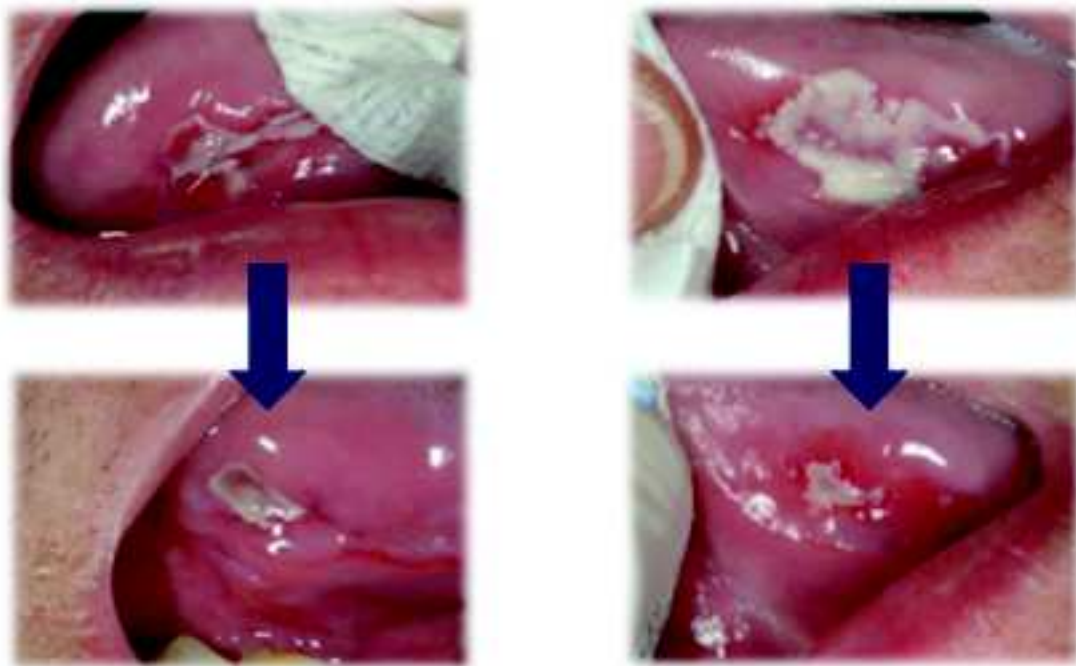


Fig. 45 : Stomatite avec ulcérations multiples linguales sous everolimus.
Puis aperçu de la guérison en cours des lésions les séance de laser basse énergie

Bensadoun RJ. CHU de Poitiers

2. Lésions lichénoïdes

Les lésions lichénoïdes s'accompagnent de douleurs qui peuvent, comme dans les cas de stomatite, empêcher le patient de s'alimenter correctement.

De plus le lichen plan buccal peut évoluer en lésion maligne chez 0,3 et 5% des cas, surtout lors d'évolution de la maladie sur plusieurs années en l'absence de traitement (144, 145).

Lors d'apparition de telles lésions, il est important de les prendre en charge et de prendre contact avec le médecin prescripteur de la thérapie ciblée, afin de convenir à une modulation du traitement si nécessaire.

a) Mesures préventives (144, 145)

La prévention primaire du lichen plan passe par l'éviction de tous les facteurs prédisposants à son développement, tels que la consommation de tabac et d'alcool, le stress, la mauvaise hygiène bucco-dentaire et le port d'appareil dentaire traumatisant (144, 145).

En prévention secondaire, les facteurs irritants ou aggravants les lésions lichénoïdes doivent être évités, il sera donc recommandé au patient de limiter la consommation de tabac, d'alcool, d'aliments épicés ou acides (144).

b) Traitements

i) Corticothérapie

Pour tous les cas de réactions lichénoïdes induites par une thérapie ciblée (imatinib ou rituximab), un traitement à base de corticostéroïdes a été administré soit sous forme locale, en application topique ou en bains de bouche, soit sous forme systémique, ou les deux.

L'application sur les lésions se fait à l'aide d'un spray à base de béclo méthasone (Bécotide®) (60), ou via l'application d'une crème à base de clobétasol (Dermoval®), 3 fois par jour (59, 64, 65, 66).

L'utilisation de bains de bouche à recracher, 3 fois par jour, se fait avec une préparation à base de dexaméthasone ou de comprimés de 20 à 40 mg de prednisolone (Solupred®), dilués dans un verre d'eau (62, 66).

L'utilisation systémique de corticoïdes est de 20 à 30 mg (et jusqu'à 1mg/kg) de prednisone (Cortancyl®) ou de prednisolone (Solupred®) en une seule prise par jour (60, 62, 64, 65, 66).

Le traitement est nécessaire jusqu'à guérison des lésions puis les doses et la fréquence sont à réduire de façon progressive pour éviter une récurrence à l'arrêt de la corticothérapie (144).

Le traitement par corticoïdes était réintroduit ensuite dès l'apparition des premiers signes de lésions lichénoïdes, ce qui permettait la guérison rapide et la poursuite du traitement par thérapie ciblée (60, 62, 64).

Un seul cas a nécessité l'injection de corticostéroïdes à base de triamcinolone (Kenacort retard®) au niveau des lésions pour obtenir une guérison (66).

ii) Modifications du traitement

Selon la sévérité des cas, le traitement a été diminué (60), voire arrêté (62, 64), pendant la phase de guérison puis réintroduit progressivement jusqu'à la dose initiale.

Selon la sévérité des lésions, le traitement par thérapie ciblée peut être arrêté définitivement (66).

iii) Autres traitements

La corticothérapie reste le traitement de première intention des formes douloureuses de lichen buccaux. En deuxième intention, les rétinoïdes (systémiques et topiques), la cyclosporine, le thalidomide et le tacrolimus peuvent également être prescrits dans les traitements d'un lichen plan buccal, mais ces derniers n'ont pas été étudiés pour traiter les réactions lichénoïdes dues aux thérapies ciblées (144, 145), certainement parce que la corticothérapie seule obtient des résultats satisfaisants.

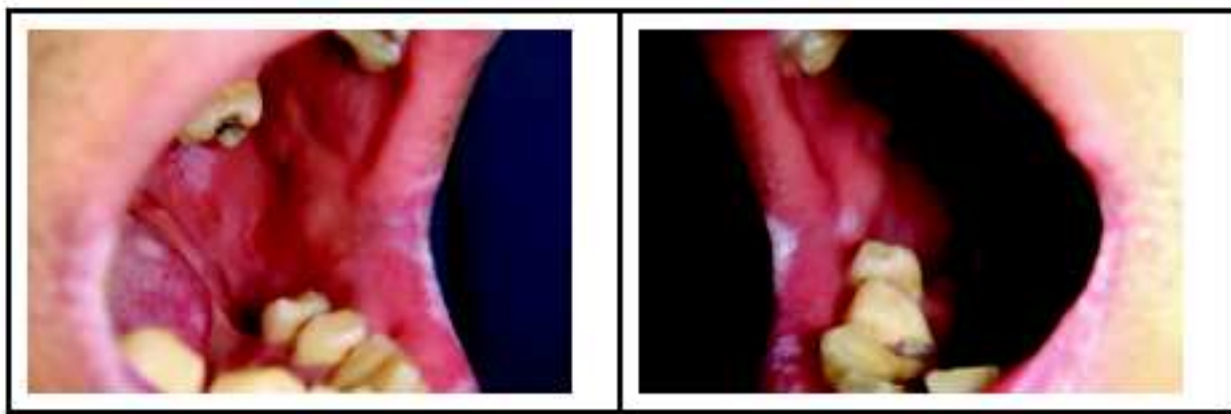


Fig. 46 : Réaction lichénoïde des muqueuses jugale et labiales chez un patient sous imatinib

Wahiduzzaman M. et al. Dermatol J. 2014



Fig. 47 : Guérison des lésions après 2 mois de traitement locaux à base de corticoïdes, sans arrêt du traitement par imatinib

Wahiduzzaman M. et al. Dermatol J. 2014

3. Langue géographique (146, 147)

Il n'existe pas de traitement curatif d'une langue géographique, celle-ci évoluant de façon chronique avec des phases actives de poussées inflammatoires, allant de quelques semaines à quelques mois, et des phases de rémission. La guérison de ces affections est obtenue sans traitement et sans séquelle.

Face à une langue géographique, l'attitude du chirurgien dentiste est de rassurer le patient quant à sa bénignité.

Lors de douleurs associées, la consommation d'agents irritants tels que l'alcool, le tabac, et les aliments épicés ou acides, sont à proscrire pour éviter l'exacerbation des douleurs. L'utilisation de dentifrice à base de menthol et de bains de bouche à base d'alcool n'est également pas recommandée car ils sont agressifs pour les muqueuses (picotements, brûlures).

Dans le cas de picotements ou brûlures, l'application locale d'un gel ou d'une crème contenant un antalgique ou un anesthésique peut être préconisé (Pansoral®, Dynexan®).

4. Dyschromie

La coloration des muqueuses buccales induite par les thérapies ciblées est bénigne et n'évolue pas (71—76) ; aucun traitement n'est nécessaire puisqu'elle est asymptomatique et réversible après l'arrêt du traitement (74, 78).

Face à cette affection, le chirurgien dentiste doit rassurer le patient sur sa bénignité et assurer une simple surveillance.

Une biopsie n'est pas nécessaire, mais si elle est effectuée, révèle une hyperpigmentation de la muqueuse.

5. Hyperkératose buccale

Les kératoses buccales sont souvent découvertes fortuitement, puisqu'elles sont asymptomatiques dans la plupart des cas.

Lorsqu'elles sont induites par les thérapies ciblées, aucun traitement n'est nécessaire, cependant il est important de mettre en place une surveillance rapprochée de l'évolution, tous les 3 à 6 mois, puisqu'elles sont à risque potentiel de transformation maligne, estimé entre 1 et 5 % (148), d'autant plus si d'autres facteurs cancérogènes sont associés, tels que le tabac ou une infection par HPV (82, 84).

Une biopsie est recommandée devant toute lésion suspecte (notamment lors d'un aspect inhomogène) afin de préciser le diagnostic et d'en adapter la prise en charge (148, 149).

En cas de lésion maligne diagnostiquée par la biopsie, l'exérèse totale est nécessaire (82, 148, 149) et l'arrêt du traitement en cause sera discuté.

L'arrêt de la thérapeutique ciblée en cause, la lésion hyperkératosique bénigne régresse sans laisser de séquelle (84).

6. Xérostomie

La salive est un important facteur responsable de l'homéostasie buccale puisque son rôle est multiple : c'est un lubrificateur pour les muqueuses buccales et qui participe à la mastication, à la déglutition, à la digestion et à l'élocution. Elle a également un rôle protecteur puisqu'elle a une activité antimicrobienne, et un pouvoir tampon qui limite les attaques acides carieuses, qui favorise la reminéralisation des dents et qui participe au nettoyage buccal (150).

Les conséquences d'une sécheresse buccale sont nombreuses comme une sensation d'inconfort, une difficulté à s'alimenter ou à parler, et une susceptibilité accrue aux développements de pathologies buccales. En effet, la salive ne jouant plus son rôle, le risque carieux est élevé tout comme celui de développer une candidose.

Il est important de mettre en place une prévention face à ces risques (éducation à l'hygiène bucco-dentaire, fluoration, bains de bouche bicarbonaté) et des examens bucco-dentaires fréquents pour permettre de dépister toute complication et d'intervenir rapidement.

Une xérostomie ou une hyposialie est un des effets indésirables rapporté lors des traitements par thérapies ciblées ; le chirurgien dentiste doit donc l'évaluer et adapter sa prise en charge.

a) Mesures préventives

Il peut être recommandé au patient de boire d'avantage par petite quantité ; de plus une hygiène bucco-dentaire irréprochable doit être appliquée pour prévenir le risque d'infections buccales (apport en fluor, bains de bouche bicarbonaté, fil dentaire, brossettes, etc.).

Un régime alimentaire peut être adapté au patient par une nutritionniste, permettant d'éviter les aliments cariogènes et de favoriser les aliments faciles à mâcher et à avaler, ainsi que les aliments peu épicés et peu acides (150, 151).

b) Traitements

La xérostomie induite par les thérapies ciblées est réversible à l'arrêt du traitement. Selon la sévérité de celle-ci, une modulation ou un arrêt de la thérapie ciblée pourront être discutés avec le médecin prescripteur.

Lorsque la sécrétion salivaire est encore présente, la consommation de gomme à mâcher sans sucres permet de stimuler et d'augmenter la sécrétion salivaire (151).

L'utilisation de médicaments systémiques, appelés sialogues, vont stimuler la sécrétion salivaire de façon significative. Parmi eux, nous pouvons citer la pilocarpine (Salagen®) qui a fait ses preuves dans le traitement des xérostomies radio-induites et dans le syndrome de Sjögren selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (152), avec une sécrétion salivaire rapide après l'administration du médicament ; sa posologie dépend de la sévérité de la xérostomie. L'anétholrithione (Sulfarlem®) est également un sialogue, mais son efficacité est moindre comparée à la pilocarpine (153).

Il existe également des substituts salivaires sous forme de gel ou de spray tels que Aequasyl®, BioXtra® ou Evodry®, qui apportent un soulagement immédiat mais temporaire, puisqu'ils sont rapidement déglutis, et donc nécessitent un renouvellement fréquent. Ils permettent l'humidification des muqueuses mais n'apportent pas les propriétés de la salive naturelle (protection, défense, etc.) (151).

7. Dysgueusie

Une dysgueusie doit être prise en charge car elle peut avoir des conséquences sur la qualité de vie du patient qui, par perte d'appétit, peut être en carence nutritionnelle et perdre du poids.

Les causes d'une altération du goût sont multiples et complexes. Parmi celles-ci, nous pouvons citer le déficit en zinc qui pourrait être mis en cause dans l'apparition d'une dysgueusie induite par les médicaments. Le zinc est un des oligo-éléments essentiels pour le bon fonctionnement des récepteurs gustatifs ; lors de dénutrition sous vesmodegib, une diminution du niveau de zinc est relevé chez presque tous les patients ; sa supplémentation améliore alors la perception du goût (88, 154).

La prise en charge d'une dysgueusie par un nutritionniste ou par un diététicien est essentielle et permet au patient de maintenir de bons niveaux de nutrition et d'hydratation (88).

Des conseils sont donnés au patient sur les aliments à consommer (les aliments épicés, les viandes marinées, etc) et sur le recours aux exhausteurs de goût. En cas de goût métallique en bouche, les aliments consommés froids diminuent cette sensation (155).

L'altération du goût induite par un médicament est souvent réversible à l'arrêt du traitement, 4 semaines à 6 mois après pour le vismodegib par exemple (88, 155).

La dysgueusie peut être une des causes d'arrêt du traitement par vismodegib (88).

8. Ostéonécrose des mâchoires

Une ONM doit être prise en charge dès les premiers signes puisque ses conséquences peuvent être graves comme une fracture pathologique, une communication bucco-dentaire ou une septicémie jusqu'à provoquer le décès du patient notamment lorsque l'ONM est ancienne, non traitée et étendue.

Face aux signes cliniques d'ostéonécrose des mâchoires, l'imagerie confirme le diagnostic et permet de définir plus précisément le stade de la pathologie : une panoramique dentaire est réalisée en première intention. L'étendue et le suivi de la pathologie osseuse seront plus précis si l'ONM est explorée par l'IRM, le PET-scan ou le *Cône Beam Computed Tomography* (CBCT) (156).

Selon l'ANSM, la prise en charge d'une ONM, quel que ce soit le stade, doit se faire en milieu hospitalier (125). La décision d'un traitement sera prise en fonction du stade de la pathologie : son objectif étant de réduire les douleurs, la progression de l'ostéonécrose et l'infection des tissus osseux et des tissus mous (157).

L'éducation à une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est essentielle dans la prévention des patients à risque, et elle est importante à maintenir en cas d'ONM avérée, pour limiter son aggravation.

Selon la SFSCMFCO, aux stades 0, 1 et 2, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé. En cas d'échec de la thérapeutique conservatrice et/ou au stade 3, le recours à un traitement chirurgical, par résection osseuse, est souvent nécessaire.

Une chirurgie radicale, est envisagée lorsque le stade d'ONM est très avancé et/ou après échec des thérapeutiques précédentes ; cela consiste en une résection segmentaire de la mandibule ou une maxillectomie partielle, suivie d'une reconstruction par ostéosynthèse ou par lambeaux (osseux ou tissulaire) (133).

L'AAOMS a établi les recommandations suivantes sur la prise en charge de l'ONM :

- stade 0 : Prescription d'antalgiques et d'antibiotiques ;
- stade 1 : Prescription de bains de bouche antiseptiques. Suivi clinique régulier et rapproché. Education du patient et remise en cause des indications à la poursuite du traitement ;
- stade 2 : Prescription de bains de bouche antiseptiques, d'antalgiques et d'antibiotiques. Débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et contrôler l'infection locale ;
- stade 3 : Prescription de bains de bouche antiseptiques, d'antalgiques et d'antibiotiques. Débridement chirurgical ou résection osseuse pour contrôler à long terme la douleur et l'infection.

Les différentes recommandations existantes sur la prise en charge de l'ONM diffèrent, cependant on peut retenir qu'un traitement conservateur est mis en place en première intention jusqu'au stade 2. En cas d'échec de ce dernier, un traitement chirurgical *a minima* est à envisager ; la chirurgie radicale sera de dernier recours (158).

Une revue de littérature menée par Rodriguez-Lozano FJ. et Oñate-Sánchez RE., s'intéressant aux traitements des ONM, a inclus 29 articles et conclut qu'un traitement conservateur est recommandé pour les stades débutants d'ONM en l'absence de symptômes, et qu'un traitement chirurgical est recommandé lorsque l'os est exposé, associé à des douleurs (158).

a) Traitements conservateurs non chirurgicaux (125, 133, 156, 157)

i) Antibiothérapie

La prescription d'antibiotiques sera nécessaire seulement en présence de signes d'infection. En première intention, les antibiotiques à large spectre (les pénicillines et la clindamycine, avec ou sans métronidazole) peuvent être prescrits pour une durée minimum de 7 jours jusqu'à 14 jours, voire plus si besoin. Un prélèvement bactériologique *doit être effectué avant la mise sous antibiotiques* et permettra de déterminer les germes pathogènes et d'adapter secondairement l'antibiothérapie.

L'utilisation prolongée d'antibiotiques n'est cependant pas recommandée puisqu'elle augmente le risque de développer des résistances bactériennes.

ii) Antalgiques

Afin de prendre en charge la douleur, la prescription d'antalgiques est nécessaire. Le palier de l'antalgique (I, II et III) sera adapté en fonction de l'évaluation de la douleur.

iii) Antisepsie

Les bains de bouche antiseptiques, à base de chlorhexidine (12%) ou de peroxyde d'hydrogène sont à réaliser 2 à 3 fois par jour. Ils peuvent être utilisés aussi longtemps que nécessaire et permettent de diminuer la colonisation bactérienne au niveau buccal.

iv) Débridement non chirurgical

Le débridement local superficiel se réalise sous anesthésie locale : Il consiste en un curetage soigneux de la surface osseuse exposée et infectée et, si nécessaire, au retrait du séquestre osseux mobile. Cela permet de réduire la quantité de tissu osseux infecté et de réduire l'inflammation des tissus mous adjacents en régularisant les rebords osseux.

v) Suivi clinique et modifications du traitement

Le suivi clinique doit être régulier et rapproché afin de surveiller l'évolution de la pathologie et l'efficacité du traitement mis en place, afin permettre un ajustement de ce dernier.

La diminution des doses ou l'arrêt du traitement anti-résorptif ou anti-angiogénique doit être discuté avec le médecin prescripteur et dépendra du rapport bénéfices/risques pour le patient.

Par exemple, concernant le denosumab, étant donné sa demi-vie courte et le fait qu'il ne soit pas absorbé au niveau du tissu osseux, son arrêt temporaire (pendant 6 à 18mois) associé aux traitements conservateurs permet la guérison de l'ONM : en effet, l'inhibition de l'ostéoclaste induite par le denosumab est réversible après l'arrêt du traitement (92, 159).

De plus, dans les études de Y. Fleissig et al. et d'O. Nicolatou-Galitis et al., la prise en charge des ONM associées au sunitinib, par l'arrêt de la thérapie ciblée et un traitement conservateur ont permis la guérison (105, 106).



Fig. 48 : Ostéonécrose du bord vestibulaire de la mandibule secteur 30 chez un patient sous denosumab (A), guérison à 8 mois après arrêt du denosumab et traitements conservateurs (bains de bouche et antibiothérapie) (B)

Owosho AA. et al. J Cranio-Maxillo-Facial Surg. 2016.

b) Traitements chirurgicaux (125, 133, 156, 157)

Cette méthode bien que délabrante, permet d'éviter l'évolution de l'ostéonécrose et les récidives.

La prise en charge chirurgicale est uniquement hospitalière, sous anesthésie locale ou générale, et se déroule dans les règles d'hygiène et d'asepsie les plus strictes.

Une antibiothérapie prophylactique est nécessaire avant, pendant et après l'intervention. Les antibiotiques peuvent être administrés par voie intraveineuse avant et pendant l'intervention, puis un relais per os pourra être effectué dans les suites.

i) Traitement chirurgical localisé

Lorsque l'ostéonécrose reste confinée à l'os alvéolaire, un débridement chirurgical par résection osseuse est réalisé, consistant à retirer l'os nécrosé et infecté sans perdre la continuité de l'os ; l'os basal est donc conservé.

Les rebords osseux doivent être régularisés, et une fermeture hermétique sans tension de la plaie doit être effectuée.

Lors de la chirurgie, la limite entre l'os nécrosé et l'os sain est difficile à déterminer : l'apport de la fluorescence osseuse a amélioré les résultats du traitement chirurgical, puisqu'elle permet de guider l'opérateur durant l'opération par révélation fluorescente de l'os sain (92). Cette méthode consiste à administrer préalablement des cyclines (doxycycline ou monocycline), qui se fixent aux zones de remodelage osseux, représentant le tissu osseux vivant. L'utilisation d'une lampe à fluorescence permet de révéler l'os vivant par une couleur verte, dénotant de l'os nécrosé qui apparaîtra noir (156).

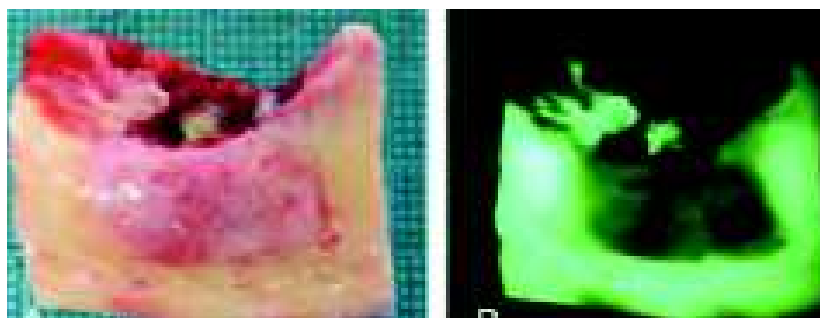


Fig. 49 : observation de l'os par fluorescence (fluorescence verte : os sain)

Yoshiga D. et al. Osteoporos Int. 2015

ii) Traitement chirurgical radical

Lorsque l'ostéonécrose s'étend jusqu'à l'os basal, ou lorsqu'une fistule extra orale est présente, une chirurgie radicale incluant une marge de tissu sain peut être effectuée par mandibulectomie ou maxillectomie partielle, sans conservation de l'os basal et de la continuité osseuse. Une reconstruction est nécessaire, soit immédiatement par plaque d'ostéosynthèse, soit en différé par des lambeaux osseux et tissulaires.

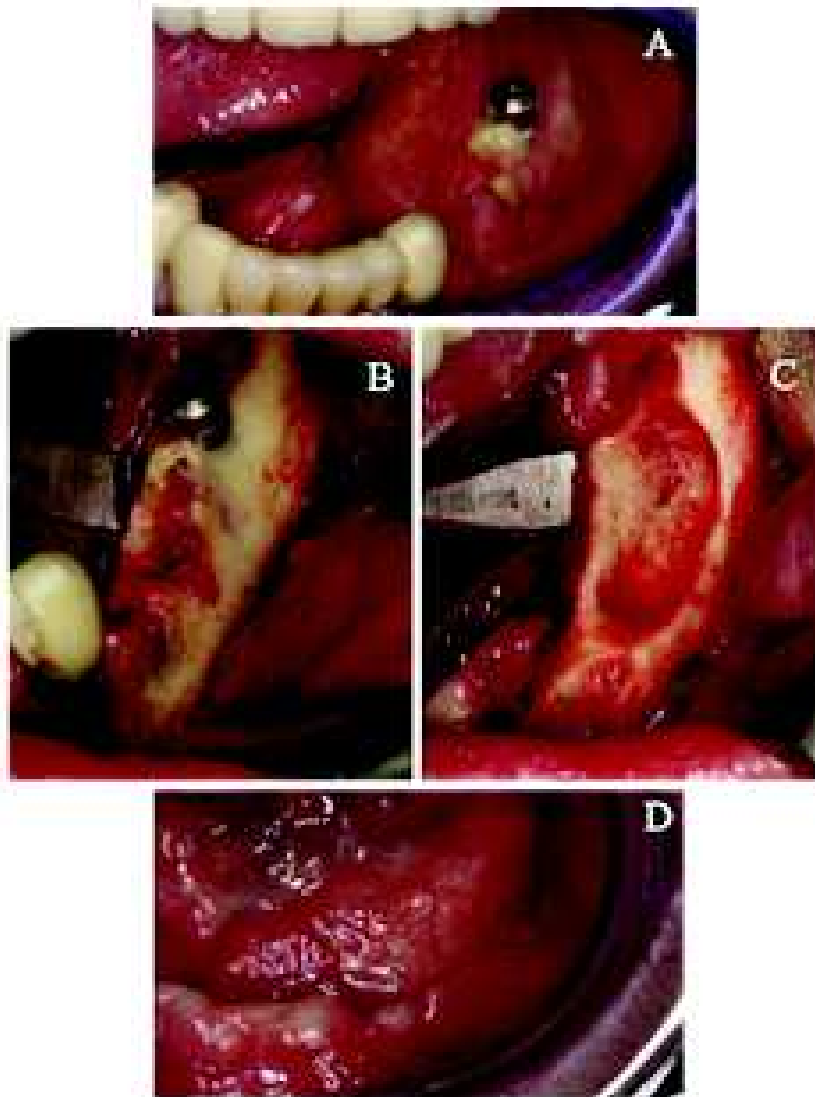


Fig. 50 : Ostéonécrose mandibulaire gauche chez un patient sous denosumab.
A : vue endobuccale de l'ONM. B : Vue de l'ONM après décollement des lambeaux
d'épaisseur total. C : Après résection chirurgicale de l'ONM. D : Vue endobuccale 6
semaines après le traitement chirurgical : cicatrisation muqueuse complète

Otto S. et al. J Cranio MaxilloFac Surg. 2013

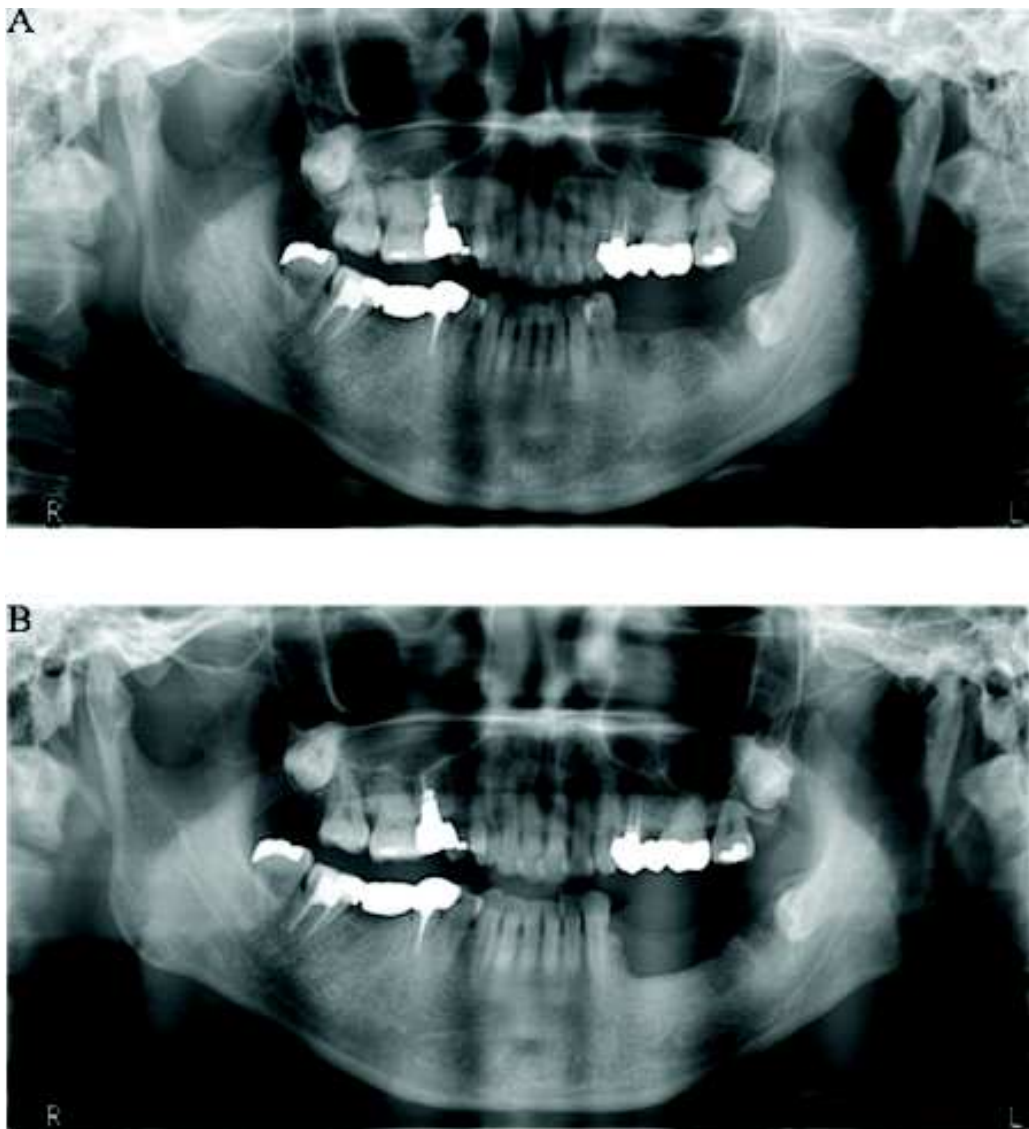


Fig. 51 : Radiographie panoramique avant et après traitement chirurgical localisé d'une ONM plusieurs mois après extraction de la dent n°35 chez un patient traité par denosumab (A : préopératoire, B : postopératoire)

Matsushita Y. et al. Mol Clin Oncol. 2016

c) Évaluation des traitements conservateurs et chirurgicaux

Il n'existe pas d'études comparant ces deux traitements, qui ont mis en évidence la supériorité d'une technique par rapport à l'autre. Les études comparatives disponibles sont rétrospectives ou prospectives et ne permettent pas d'aboutir à des différences significatives entre ces deux techniques (157, 160).

Bien que les traitements chirurgicaux permettent d'obtenir une guérison plus rapide, par rapport aux traitements conservateurs, la perte de tissus osseux peut être importante et avoir des conséquences sur la qualité de vie du patient : en effet, un préjudice esthétique et fonctionnelle reste présent malgré les techniques de reconstruction.

d) Traitements adjuvants (133, 157, 161, 162)

Face à la difficulté de la prise en charge des ONM, des thérapeutiques adjuvantes aux traitements conventionnels ont été développées, et semblent améliorer la prise en charge tels que le PRGF, le laser basse énergie ou l'oxygénothérapie hyperbare.

- Le PRGF ou PRP (*Platelet Rich Plasma*) est un concentré plasmatique riche en facteurs de croissance, obtenu après centrifugation d'un prélèvement sanguin. Après résection de l'os nécrosé et régularisation des bords osseux, il est déposé au contact avec l'os sain puis recouvert par de la muqueuse, suturée de façon hermétique. Il permet de favoriser la régénération des tissus mous et osseux, en stimulant l'angiogénèse et en réduisant l'inflammation post-opératoire.
- La thérapie laser de basse énergie repose sur l'absorption de l'énergie émise par les cellules, puis sa transformation en énergie métabolique permettant ainsi de favoriser la prolifération cellulaire. En complément d'un traitement conventionnel, le laser basse énergie favorise la cicatrisation tissulaire et osseuse, et réduit les douleurs.
- L'oxygénothérapie hyperbare, en complément d'une thérapeutique conventionnelle, s'effectue par des séances quotidiennes durant plusieurs semaines où le patient est mis sous oxygène à des pressions atmosphériques différentes. Cela permet une accélération de la cicatrisation et une réduction des douleurs et de l'inflammation.

Bien que ces thérapeutiques semblent montrer des résultats satisfaisants, elles sont encore en cours d'étude afin de confirmer leur bénéfice dans le traitement d'ONM.

9) Coloration dentaire

Nous avons vu précédemment que le traitement par imatinib peut entraîner une coloration dentaire. Le préjudice étant seulement esthétique, le traitement par imatinib est maintenu et nous n'avons pas encore de données sur la réversibilité de cet effet indésirable à l'arrêt du traitement.

La prise en charge de ces colorations va dépendre de la sévérité de l'atteinte :

- en première intention et si la dyschromie est légère, une micro-abrasion pourra être proposée ;
- en cas de dyschromie modérée, on peut proposer un blanchiment externe. Cette thérapeutique peut être associée à une micro-abrasion si nécessaire ;
- en cas de dyschromie sévère, le recours à des résines composites peut être proposé, en cas de colorations persistantes après blanchiment ;

Il est important de préciser qu'à la suite de ces thérapeutiques, le recours à une fluoruration pour reminéraliser la surface amélaire est nécessaire.

En dernier recours, la réalisation de prothèse fixée en céramique peut être proposée pour un résultat esthétique satisfaisante (163).

CONCLUSION

Malgré la spécificité des thérapies ciblées visant les cellules cancéreuses, la survenue d'effets indésirables est irrémédiable et concerne également la cavité buccale. Les effets indésirables bucco-dentaires sont heureusement rares et de faible intensité mais semblent sous-estimés. En effet, dans de nombreuses études portées sur la sûreté et la toxicité du médicament, la cavité buccale n'est pas examinée et les manifestations buccales ne sont pas recherchées. L'intensité, la répercussion sur l'état général et le retentissement sur la qualité de vie du patient étant faibles, cela pourrait expliquer un manque d'intérêt pour la recherche d'effets indésirables bucco-dentaires par rapport aux toxicités cardiovasculaires, neurologiques, etc.

En outre, il reste possible que des événements bucco-dentaires ne soient pas assimilés aux thérapies ciblées par manque d'informations du patient et par méconnaissance du praticien, ne pouvant émettre une relation de cause à effet.

La présence d'effets secondaires bucco-dentaires doit motiver le corps des chercheurs à continuer leurs études, pour mieux comprendre la physiopathologie et mettre au point une prévention plus efficace, ainsi qu'une prise en charge mieux adaptée. Bien qu'il soit rare que le pronostic vital soit engagé à la suite d'une toxicité bucco-dentaire, la gestion de celle-ci permet une meilleure qualité de vie du patient, ce qui favorisera les chances de réussite du traitement anticancéreux.

Lors de la prise en charge du patient atteint d'un cancer, il serait intéressant qu'une action bucco-dentaire soit incluse dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient. Informer le patient sur les éventuelles manifestations bucco-dentaires dues aux thérapies ciblées est un des éléments majeurs qui motiverait le patient à un suivi régulier et fréquent auprès d'un chirurgien dentiste. Cela permettrait de donner une fréquence, d'étudier de façon plus approfondie ces effets indésirables, et ainsi de mettre en place une prévention, un dépistage et un traitement précoce de tout événement bucco-dentaire.

Il serait intéressant également d'évaluer la connaissance des effets secondaires bucco-dentaires des thérapies ciblées par les chirurgiens dentistes pour mettre en place un dispositif d'information consensuel sur la prise en charge de ces patients.

Il n'existe pas encore de recommandations bucco-dentaires propres concernant les patients traités par des thérapies ciblées et les chirurgiens dentistes doivent se fier à celles établies concernant d'autres thématiques (chimiothérapie, biphosphonates, immunodépression, etc.). Cependant, il existe des référentiels concernant quelques pathologies buccales induites par les thérapies ciblées pour guider les chirurgiens dentistes de ville dans leur prise en charge. En plus de ces recommandations, la discussion entre le médecin prescripteur et le chirurgien dentiste reste essentielle pour une prise en charge adaptée à chaque patient.

Les chirurgiens dentistes de ville peuvent prendre en charge ces patients et ne doivent pas obligatoirement adresser le patient à un centre spécialisé, mais doivent avoir à leur connaissance les précautions à prendre et les thérapeutiques à mettre en place : c'est pourquoi il est nécessaire que des recommandations soient clairement définies.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ligue contre le cancer <http://www.ligue-cancer.net>
2. Société canadienne du cancer <http://www.societederecherchesurlecancer.ca>
3. Institut Nationale de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES). Baromètre cancer 2010. Baromètres santé, 2012 : 272p.
4. Larousse Médical. Édition 2006.
5. Institut national du cancer <http://www.e-cancer.fr>
6. Union for Internacional Cancer Control (UICC). TNM classification of malignant tumours. 7ème Éd. 2009.
7. Edge SB., Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010; 17(6) : 1471-1474.
8. Stewart B. W. et Wild C. P., *World cancer report*. Lyon : WHO Press, 2014, 632 p.
9. Stewart B. W. et Kleihues P. Le Cancer dans le Monde. Lyon : IARCPress, 2005, 354p.
10. International Agency for Research on Cancer <http://globocan.iarc.fr>
11. Institut Nationale du Cancer. Les cancers en France en 2015 l'essentiel des faits et chiffres <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
12. Institut de Radioprotection et de Santé Nucléaire. <http://www.irsn.fr>
13. Granier C., Karaki S., Roussel H. Badoual C., Tran T., Anson M. et al. Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. Rev Med Interne. 2016; 7p.
14. Association Association de Recherche sur les Cancers notamment GYNécologiques <http://www.arcagy.org/infocancer/>
15. Raymond É. Le concept de cible en cancérologie. 2ème Éd. Paris : John Libbey Eurotext; 2009, 144p. (Thérapie ciblée des cancers, n°2).

16. Hanahan D. et Weinberg RA. The hallmarks of cancer : the next generation. Cell. 2011; 144 : 646-674p.
17. Crémoux P. Signatures moléculaires des cancers. Paris : John Libbey Eurotext ; 2012, 132p. (L'innovation thérapeutique en cancérologie, n°6)
18. Vignot S., Soria JC. Thérapies moléculaires ciblées : de la biologie aux applications cliniques. Paris : John Libbey Eurotext ; 2008, 274p.
19. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités pharmaceutiques. 2015 ; 546 : 57-61.
20. Fondation contre le cancer. Les nouvelles thérapies ciblées. <http://www.cancer.be/sites/default/files/publication/4.5.9%20Thérapies%20ciblées%20-%20BRO%20-%202014.12.pdf>
21. Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GEOQ). Guide de ressource : effets indésirables fréquents des traitements ciblés. ONCible. 2015 ; 236p.
22. Delbado C., Faivre S., Raymond É. Les inhibiteurs des récepteurs de l'*Epidermal Growth Factor* (EGF). La revue de médecine interne. 2003 ; 24 : p. 372-383.
23. Kruczynski A., Delsol G., Laurent C., Brousset P., Lamant L. Oncogène *ALK* et translocations en hématologie. Correspondances en Onco-théranostic. 2012 ; 98-104.
24. Vidal V. Les inhibiteurs de la voie Hegehog, un espoir pour le traitement des carcinomes basocellulaires. Med Sci. 2010 ; 26 : 231-233.
25. Baldini C, Duchemann B, Hollebecque A, Routier É, Varga A, Gazzah A, Bahleda R, Besse B, Soria JC, Massard C. Mise au point sur l'inhibition de la voie Ras-MAPK : les inhibiteurs de Mek. Bull Cancer. 2012 ; 99 : 865-874.
26. Coutte L, Dreyer C, Sablin MP, Faivre S, Raymond É. Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales. Bull Cancer. 2012 ; 99 : 173-80.
27. Dougé A, Ravinet A., Bay JO., Tournilhac O., Guïèze R., Lemal R. Rationnel et modalités de prescription de l'ibrutinib dans les hémopathies lymphoïdes B. Bull Cancer. 2015 ; 103 : 127-137.

28. Feige JJ. L'angiogénèse tumorale : progrès récents et défis persistants. Bull cancer. 2010 ; 99 : 1305-1310
29. Barrascout É, Medioni J, Scotte F, Ayllon J., Mejean A, Cuenod CA. et al. Inhibiteurs de l'angiogénèse : revues de l'apport thérapeutique du sorafenib, du sunitinib et du bevacizumab dans le cancer du rein métastatique. Bull Cancer. 2010 ; 97 : 29-43.
30. Albiges L, Izzedine H, Ederhy S, Robert C, Gravis G, Boyle H, Scotté F, Hartl D, Escudier B. Axitinib dans le cancer du rein métastatique : actualisation des connaissances sur la prise en charge des effets secondaires. Bull Cancer. 2014 ; 101 : 976-88.
31. Brice P. Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux en hématologie. EMC Hématologie. 2005 ; 2 : 276–285.
32. Mateus C., Libenciuc C., Robert C.. Place des anti-PD1 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. Bull Cancer. 2016 ; 103 : 4–11.
33. Body JJ. L'inhibition du RANK Ligand dans le traitement médical des métastases osseuses. Bull Cancer. 2013 ; 100 : 1207–13.
34. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 : État des lieux et enjeux. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>
35. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. Cancer. 2010 ; 116 : 210–5.
36. Hugo HS., Hortobagyi GN., Yao J, Pavel M., Ravaud A., Franz D. et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. Annals of Oncology. 2016 ; 27 : 519–525.
37. Sibaud V., Vigarios E. Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. Med Buccale Chir Buccale. 2015 ; 21 : 149-155.
38. Al-Ansari S., Zecha JA., Barasch A., De Lange J., Rozema FR., Raber-Durlacher JE. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. Curr Oral Health Rep. 2015 ; 2 : 202–211.

39. Peterson DE., O'Shaughnessy JA., Rugo HS., Elad S., Schubert MM., Viet CT. et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. *Cancer Medicine*. 2016 ; 5 : 1897–1907.
40. De Oliveira MA., Martins E, Martins F., Wang Q, Sonis S., Demetri D. et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncology*. 2011 ; 47 : 998–1003.
41. Sibaud V., Boralevi F., Vigarios E., Fricain JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2014 ; 141 : 354–363.44
42. F. Martins et al..A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncology* 49 (2013) 293–298
43. Gomez Fernandez C., Garden BC., Feldman DR., Lacouture ME. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus : A systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012 ; 48 : 340-346.
44. Bhojani N., Jeldres C. Patard JJ., Perrotte P., Suardi N., Hutterer G. et al. Toxicities Associated with the Administration of Sorafenib, Sunitinib, and Temsirolimus and Their Management in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2008 ; 53 : 917–930.
45. Di Lorenzo G., Porta C., Bellmunt J., Sternberg C., Kirkali Z., Staehler M, et al. Toxicities of Targeted Therapy and Their Management in Kidney Cancer. *Eur Urol*. 2011 ; 59 : 526–540.
46. Watters AL., Epstein JB., Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. *Oral Oncology*. 2011 ; 47 : 441–448.
47. Porta C., Levy A., Hawkins R., Castellano D., Bellmunt J, Nathan P. et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Medicine* 2014 ; 3 : 1517–1526.

48. Domagała-Haduch M., Cedrych I., Jasiówka M., Niemiec M., Skotnicki P. Analysis of adverse events of sunitinib in patients treated for advanced renal cell carcinoma. *Arch Med Sci.* 2016 ; 12 : 360–364.
49. Powles T., Sarwar N., Jones R., Wilson P., Boleti Z., Protheroe A. et al. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer.* 2012 ; 48 : 3171–3176.
50. Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R., Prausová J, Ruff P. et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014 ; 50 : 320–331.
51. Elting LS., Chang YC., Parelkar P., Boers-Doets CB., Michelet M., Hita G., et al. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2013 ; 21 : 3243–3254.
52. Granito A., Marinelli S., Negrini G., Menetti S., Benevento F., Bolondi L. Prognostic significance of adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016 ; 9 : 240–249.
53. Tan Q., Wang W., Long Y., Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp AND Ther Med.* 2015 ; 9 : 2275–2280.
54. Agero AL., Dusza SW., Benvenuto-Andrade C., Busam KJ., Myskowski P., Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2006 ; 55 : 657–670.
55. Sequist LV., Chih-Hsin Yang J., Yamamoto N., O'Byrne K., Hirsh V., Mok T. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : 3335–3342.
56. Lacouture ME., Anadkat MJ., Bensadoun RJ., Bryx J., Chan A., Epstein JB. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011 ; 19 : 1079–1095.

57. Yokota T., Once T., Ogawa H., Hamauchi S., Iida Y., Kamijo T., et al. Distinctive mucositis and feeding-tube dependency in cetuximab plus radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 ; 45 : 183–188.
58. Tejwani A., Wu S., Jia Y., Agulnik M., Millender L. Lacouture ME. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer.* 2009 ; 115 : 1286–1299.
59. Zhang JA., Yu JB., Li XH., Zhao L. Oral and Cutaneous Lichenoid Eruption with Nail Changes Due to Imatinib Treatment in a Chinese Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Ann Dermatol.* 2015 ; 27 : 228–229.
60. Basso FG., Boer CC., Corrêa ME., Torrezan M., Cintra ML., De Magalhães MH. et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care Cancer.* 2009 ; 17 : 465–468.
61. Kuraishi N., Nagai Y., Hasegawa M., Ishikawa O. Lichenoid Drug Eruption with Palmoplantar Hyperkeratosis due to Imatinib Mesylate: A Case Report and a Review of the Literature. *Acta Derm Venereol.* 2010 ; 90 : 73–76.
62. Brazzelli V., Muzio F., Manna G., Moggio E., Vassalo C., Orlandi E. et al. Photoinduced dermatitis and oral lichenoid reaction in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate . *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012 ; 28 : 2–5.
63. Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A. Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec®). *J Dermatolog Treat.* 2004 ; 15 : 253–255.
64. Pascual JC., Matarredona J., Miralles J., Conesa V., Borrás-Blasco J. Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int J Dermatol.* 2006 ; 45 : 1471–1473.
65. Wahiduzzaman M, Pubalan M. Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. *Dermatol Online J.* 2008 ; 14 : 14.
66. Kuten-Shorrer M., Hochberg EP., Woo SB. Lichenoid Mucosal Reaction to Rituximab. *The Oncologist.* 2014 ; 19 : 12–13.

67. Hubiche T., Valenza B., Chevreau C., Fricain JC., Del Giudice P., Sibaud V. Geographic Tongue induced by angiogenesis inhibitors. *The oncologist*. 2013 ; 18 :16–17.
68. Gavrilovic IT., Balagula Y., Rosen AC., Ramaswamy V., Dickler MN., Dunkel IJ., Lacouture ME. Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment. *The Oncologist* 2012 ; 17 : 274–278.
69. Sundar S., Burge F. Geographical tongue induced by axitinib. *BMJ Case Rep*. 2015
70. Gilmore G., Qamar S., Chaudhary UB. Geographic tongue (benign migratory glossitis) in a patient treated with Pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Communications*. 2016 ; 6 : 1–3.
71. Mattsson U., Halbritter S., Mömer Serikoff E., Christerson L, Warfvinge G. Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 ; 111 : 12–16.
72. Li CC., Malik SM., Blaeser BF., Dehni WJ., Kabani SP., Boyle N. et al. Mucosal Pigmentation Caused by Imatinib: Report of Three Cases. *Head and Neck Pathol*. 2012 ; 6 : 290–295.
73. Campana F., Ordioni U. Cas clinique et revue de littérature Pigmentation palatine associée à un traitement par imatinib. *Med Buccale Chir Buccale*. 2014 ; 20 : 275-277.
74. Wong M., Sade S., Gilbert M., Klieb HB. Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with Imatinib for chronic myelogenous leukemia: Report of a case and review of the literature. *Dermatology Online Journal*. 2011 ; 15 : 4.
75. Roeker LE., Wolanskyj AP. Imatinib-associated melanosis of the palate. *American Journal Hematol*. 2014 ; 89 : 564.
76. Romeo U., Palaia G., Fantozzi PJ., Tenore G., Bosco D. A rare case of melanosis of the hard palate mucosa in a patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Case Reports in Dentistry*. 2015.
77. Bloom MD., Gibney JM., Heldermon CD. Pigmentation of the tongue with lapatinib treatment in a patient with advanced breast cancer: A case report. *Cancer Treatment Communications*. 2016 ; 7 : 1–3.

78. Jeong JS., Lee JY., Kim MK., Yoon TY. Black hairy tongue associated with erlotinib treatment in a patient with advanced lung cancer. *Ann Dermatol.* 2011 ; 23 : 526–528.
79. V. Sibaud, C. Robert. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2013 ; 140 : 266—273.
80. Lacouture ME., Duvic M., Hauschild A., Prieto VG., Robert C., Schadendorf D. et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *The Oncologist.* 2013 ; 18 :314–322.
81. Boussemart L., Routier E., Mateus C., Opletalova K., Sebille G., Kamsu-Kom N. et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Annals of Oncology.* 2013 ; 24: 1691–1697.
82. Vigarios E., Lamant L., Delord JP., Fricain JC., Chevreau C., Barrés B et al. Oral squamous cell carcinoma and hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors. *British Journal of Dermatology.* 2015 ; 172 : 1669–1689.
83. Hoderfield M., Lorenzana E., Weisburd B., Lomovasky L., Boussemart L., Lacroix L. et al. Vemurafenib Cooperates with HPV to Promote Initiation of Cutaneous Tumors. *Cancer Res.* 2014 ; 74 : 2238–2245.
84. Pileri A., Cricca M., Gandolfi L., Misciali C., Casadei B., Zinzani PL., Patrizi A. Vemurafenib mucosal side-effect. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 ;30 : 1053–1055.
85. Boers-Doets CB., Epstein JB., Raber-Durlacher JE., Ouwerkerk J., Logan RM., Brakenhoff JA. et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma : a structured literature review. *The Oncologist.* 2012 ; 17 : 135—144.
86. Ou SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Design, Development and Therapy* 2011 ; 5 : 471–485.
87. Kwitkowski VE., Prowell TM., Ibrahim A., Farrell AT., Justice R. Mitchell SS. et al. FDA Approval Summary: Temsirolimus as Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma. *The Oncologist* 2010 ;15 : 428–435.

88. Le Moigne M., Saint-Jean M., Jirka A., Quéreux G., Peuvrel L., Brocard A. et al. Dysgeusia and weight loss under treatment with vismodegib: benefit of nutritional management. *Support Care Cancer*. 2016 ; 24 : 1689–1695.
89. Turner B., Drudge-Coates L., Ali S., Pati J., Nargund V., Ali E. et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bone-targeted Therapies. *Urol Nurs*. 2016 ; 36 : 111–116.
90. Ruggiero SL., Dodson TB., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., O’Ryan F. Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Update 2014 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
91. Taylor KH., Middlefell LS., Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010 ; 48 : 221–223.
92. Owosho AA., Blanchard A., Levi L., Kadempour A., Rosenberg H., Yom SK. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 ; 44 : 265–270.
93. Qi WQ., Tang LN., He AN., Yao Y., Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*. 2014 ;19 : 403–410.
94. Khan AA., Morrison A., Hanley DA., Felsenberg D., McCauley LK. O’Ryan F. et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015 ; 30 : 3–23.
95. Papapoulos S., Lippuner K., Roux C., Lin CJ., Kendler DL., Lewiecki EM. et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015 ; 26 : 2773–2783.
96. Fizazi K., Carducci M., Smith M., Damião R., Brown J., Karsh L. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 ; 377 : 813–822.
97. Stopeck AT., Fizazi K., Body JJ., Brown JE., Carducci M., Dei I. et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016 ; 24 : 447–455.

98. Saule E., Ricard E., Vergne-Salle P. Évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires sous dénosumab. *Revue du rhumatisme*. 2014 ; 81 : 191–197.
99. Estilo CL., Fornier M., Farooki A., Carlson D., Bohle G., Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 4037–4038.
100. Disel U., Besen AA., Ozyilkan O., Er E., Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: Old problem, new culprit. *Oral Oncology*. 2012 ; 48 : 2-3.
101. Greuter S., Schmid F., Ruhstaller T., Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*. 2008 ; 19 : 2091–2092.
102. Serra E., Paolantonio M., Spoto G., Mastrangelo F., Tetè S., Dolci M. Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 ; 22 : 1121–1123.
103. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 ; 122 : 181–188.
104. Koch FP., Walter C., Hansen T., Jäger E., Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011 ; 15 : 63—66.
105. Fleissig Y., Regev E., Leman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 ; 113 : 1–3.
106. Nicolatou-Galitis O., Migkou M., Psyrris A., Bamias A., Pectasides D., Economopoulos T. et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 ; 113 : 234–238.
107. Hoefert S., Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 ; 110 : 463–469.
108. Fusco V., Porta C., Saia G., Paglino C., Bettini G., Scoletta M. et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Bisphosphonates

- and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 ; 13 : 287–294.
109. Garuti F., Camelli V., Spinardi L., Bucci L., Trevisani F. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori*. 2016.
110. Singh N., Bakhshi S. Imatinib-induced dental hyperpigmentation in childhood chronic myeloid leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2007 : 208-209.
111. Agrawal P., Singh O., Nigam AK., Upadhyay S. Imatinib-induced dental hyperpigmentation in chronic myeloid leukemia in an adult female. *Indian J Pharmacol*. 2015 ; 47 : 685–686.
112. Joly F., Bouhier-Leporrier K., Delcambre C., Gervais R., Henri P., Lamy E. et al. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. *Les livrets de médecine pratique*. 2011 : 65p.
113. Massard C., Patard JJ., Hermine O., Ravaud A. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires iatrogéniques. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : S79-S94
114. Funakoshi T., Latif A., Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):818-30
115. Schutz FA., Jardim DL., Choueiri TK. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 ; 80 : 291–300.
116. Saiyed MM., Shah C. Hematological Toxicities Associated with Pazopanib use in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Value Health*. 2015 ; 18 : 816.
117. C. Bertholom. Risques infectieux et anticorps monoclonaux utilisés pour le traitement des maladies systémiques ou hématologiques. *Option/Bio*. 2009.
118. Yusof MM., Abdullah NM., Sharial MM., Zaatar A. Safety and management of toxicity related to aflibercept in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in Malaysian patients with metastatic colorectal cancer. *Asia-Pac J Cancer Prev*. 2015 ; 17 : 973—978.

119. Chong AD., Manalo M., Imperial M., Teo P., Yong G., Ng M. et al. Safety and management of toxicity related to aflibercept in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2016 ; 12 : 275—283.
120. Zhang L., Ran Y., Shao Y., Wang K., Zhu Y. Incidence and risk of severe infections associated with aflibercept in cancer patients : a systematic review and meta-analysis. *British J Clin Pharmacol*. 2015 ; 81 : 33—40.
121. Xu J., Tian D. Hematologic toxicities associated with mTOR inhibitors temsirolimus and everolimus in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014 ; 30 : 67–74.
122. Schutz FA., Jardim DL., Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 ; 47 : 1161-1174.
123. Chevreau C., Méjean A., Pocard M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : complications de la chirurgie. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : S61-S67
124. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) : prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. 2012 http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_1.pdf
125. Gounant V., Milleron. B, Assouad J., Gligorov J., Lavole A., Wislez M. et al. Bevacizumab et actes invasifs : recommandations pratiques. *Rev Mal Repir* 2009 ; 26 : 221–226.
126. Association Francophones des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) Chimiothérapie et soins bucco-dentaires. Référentiels inter-régionaux. Version revue en 2014. http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Chimiotherapie_et_soins_buccodentaires.pdf
127. ANSM. Denosumab (XGEVA) et risque d'ostéonécrose de la mâchoire : ajout d'une nouvelle contre-indication et remise d'une carte d'information patient. 2015
128. SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. 2015 http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf
129. Sotto JJ. Conduite à tenir devant une thrombopénie. *Corpus médical, Faculté de médecine de Grenoble* : 2005.

130. Demoersman. J, Soueidan A., Corre P., Pers JO. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale 2014 ; 115 : 152–163.
131. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011 http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf
132. AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaires de biphosphonates. 2007
133. Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale (SFSCMFCO). Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux et antiangiogéniques) Recommandations de bonne pratique. 2013
134. Lopez-Jornet P.,Perez AS., Mendes RA., Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2016 ; 44 : 1067–1072.
135. Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD). Collangettes D., Berger P., Jadaud E., Tequi B. Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites. 2011 http://cnrd.fr/Prevention-et-traitement-des-1612?page=article-imprim&id_article=1612
136. Recommandations MASCC/ISOO de bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves pour les mucites induites par une thérapie anticancéreuse. 2014 http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/guidelines%20summary%207nov2014_french.pdf
137. Associations francophones pour les soins oncologiques de support AFSOS. Mucites et candidoses. 2015 <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>
138. Meiller TF., Varlotta S., Weikel D. Recognition and Management of Oral Mucosal Injury Caused by Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: A Case Series. Case Rep Oncol. 2015 ; 8 : 369–377.
139. Giroflier L. Traitement par le laser de basse énergie des mucites orales radio ou chimio induites : analyse de la littérature. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université de Nantes ; 2011 : 106p.

140. Toulemonde E. Prise en charge des complications des chimiothérapies et radiothérapies. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille ; 2012 : 116p.
141. Riley P., Glenny AM., Worthington HV., Littlewood A., Clarkson JE., McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. Cochrane database syst rev. 2015 ; 23.
142. Bensadoun RJ., Collangettes D., Fricain JC. Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein : le cas particulier des stomatites sous inhibiteurs de mTOR. La lettre du cancérologue. 2014 ; 23 : 124—129.
143. Bensadoun RJ. Mucite buccale et thérapies ciblées. Cas clinique : stomatite sous évérolimus (Afinitor) Traitement préventif et curatif, place du laser de basse énergie. CHU de Poitiers
144. Cendras J., Bonnetblanc JM. Lichen plan buccal érosif. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2009 ; 136 : 458—468.
145. Lysitsa S., Najm SA., Lombardi T., Samson J. Lichen plan buccal : histoire naturelle et transformation maligne. Med Buccale Chir Buccale. 2007 ; 13 : 19—29.
146. Assimakopoulos D., Patrikakos G., Fotika C., Elisaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue : an enigmatic oral lesion. Am J Med. 2002 ; 113 : 751—755.
147. Arlet JB., Pouchot J., Ribeil JA. Une langue anormale. La Revue de médecine interne. 2012 ; 33 : 227—228.
148. Fricain JC. Les lésions blanches de la muqueuse buccale et autres lésions à potentiel malin. Conférences des Journées Dentaire de Nice (JDN) 2015.
149. Slama LB. Affections potentiellement malignes de la muqueuse buccale : nomenclature et classification. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2010 ; 111 : 208—212.
150. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une sécheresse buccale. Actualités pharmaceutiques. 2016 ; 55 : 55—58.
151. Arpin S., Kandelman D., Lalonde B. La xérostomie chez les personnes âgées. Journal dentaire du Québec. 2005 ; 42 : 263—271.
152. www.has-sante.fr Avis de la commission, Salagen. 21 Juillet 2004
153. www.has-sante.fr Avis de la commission, Sulfarlem. 9 Mars 2011
154. Nagraj SK, Naresh S., Srinivas K., Renjith George P., Sherestha A., Levenson D., Ferraiolo DM. Interventions for management of taste disturbance (review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 ; 11 : 71p.

155. Lacouture ME., Dréno B., Ascierto PA., Dummer R., Basset-Seguin N, Fife K. et al. Characterization and management of hedgehog pathway inhibitor-related adverse events in patients with advanced basal cell carcinoma. *The oncologist*. 2016 ; 21 : 1218–1229.
156. Rouzé F. Introduction à la prise en charge des ostéonécroses des maxillaires induites par les anti-résorptifs. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire 2015 ; Université de Toulouse : 85p.
157. Dupic G., Collangettes D., Dillies AF., Calvet L., Tournilhac O., Bay JO. et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux biphosphonates et dénosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull Cancer*. 2015 ; 102 : 1010–1019.
158. Rodriguez-Lozano FJ., Oñate-Sánchez RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 ; 21 : 595–600.
159. Malan J., Ettinger K., Naumann E., Beime OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 ; 114 : 671–676.
160. Oliveira CC., Brizeno LAC., de Sousa FB., Mota MR., Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor- kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 ; 21 : 431–439.
161. Retornaz C. Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie : moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir. Thèse 2015 pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire ; Université de Nancy-Metz : 166p.
162. Lombard T., Neirinckx V., Rogistber B., Gilon Y., Wislet S. Medication-related osteonecrosis of the jaw : new insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. *Stemm Cells Int*. 2016 : 16p.
163. Tisserand L. Gestion des dyschromies des incisives maxillaires : A propos d'un cas clinique. Thèse 2015 pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire ; Université de Nantes : 77p.

PETIT Emilie — Les thérapies ciblées dans le traitement des cancers : effets indésirables et prise en charge en odontologie.

(Thèse : 3ème cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2016 ; N°48)

N°43.22.16.48.

Résumé :

Les cancers sont la première cause de mortalité chez l'homme, la seconde chez la femme (148000 décès en 2012, 85000 chez l'homme et 63000 chez la femme) et constituent un enjeu de santé publique majeur nécessitant la recherche de nouveaux traitements.

Les traitements actuels, telle que la chimiothérapie, ont montré leurs limites de part leur toxicité et leur manque de spécificité pour les cellules cancéreuses. C'est dans ce contexte que le concept de thérapie ciblée a émergé en 1990 dans la prise en charge du cancer. Les thérapies ciblées utilisent des molécules qui bloquent certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses (récepteurs, gènes ou protéines impliquées dans les voies de signalisation cellulaire).

En raison de leur efficacité et de leur tolérance, les thérapies ciblées font dorénavant partie intégrante du traitement de nombreux cancers, parmi lesquels on retrouve certains des plus fréquents (sein, colorectal, poumon et voies aéro-digestives supérieures)

Bien que les traitements ciblés soient, de façon générale, mieux tolérés que la chimiothérapie classique, ils sont associés à de nouveaux effets indésirables; en effet ils agissent également à moindre mesure sur les cellules saines en division.

Parmi ces effets secondaires, les atteintes de la cavité buccale sont fréquemment retrouvées dans tous les traitements anti cancéreux. La plus fréquente est l'atteinte des muqueuses mais des cas d'ostéonécrose des maxillaires sont également décrits. L'ensemble de ces lésions de la cavité buccale, provoquées par les thérapies ciblées, ont des particularités : il est intéressant de pouvoir les déterminer afin que le chirurgien dentiste puisse être guidé dans son diagnostic pour une prise en charge adaptée.

Dans une première partie, nous traiterons des différentes thérapies ciblées, de leurs indications ainsi que de leurs effets indésirables généraux ; par la suite nous étudierons plus précisément les effets secondaires bucco-dentaires ainsi que les nouvelles conceptions de la prise en charge de ces patients, comprenant la prévention, le traitement et le suivi.

Rubrique de classement : Odontologie médicale

Mots clés : thérapie ciblée — cancérologie — lésions buccales — effets indésirables — prise en charge

Me SH : Targeted therapy — oncology — oral lesions — adverse events — management

Jury :

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseurs : Docteur BORNERT Fabien

Docteur BAHY-GROSS Sophie

Docteur BARTHELEMY Philippe

Membres invités : Docteur DUBOURG Sarah

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

Emilie PETIT

2 rue du Docteur Victor Bismuth

39400 MOREZ

Adresse de messagerie : emilie-petit@live.fr