

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE

L'évaluation de l'impact des anti-angiogéniques sur l'hémorragie
buccale après un geste chirurgicale en médecine dentaire

Présenté et soutenu par :

Bakhti Hayet

Belhadj Kaouthar

Cherifi Imene

Metehri Chahrazad

Tablaoui Fatiha

Talbi Ahlam

Encadrées par :

Dr Ammar boudjellal.H Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale.

Devant le jury composé de :

Dr Zeggar.K Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale. Présidente

Dr Bareche.R Assistante en pathologie et chirurgie buccale. Examinatrice

Blida / 26Aout 2020

Remercîments

A notre promotrice : Dr Ammar Boudjellal .H

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que pour votre sympathie, votre soutien et les conseils au cours de ce travail. Nous vous remercions aussi pour le stage passé à vos côtés qui fut très enrichissant. Que ce travail soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre sincère gratitude et notre profond respect.

A notre présidente de jury : Dr Zeggar.KH

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de présider ce jury. Nous vous remercions de temps consacré à la lecture de cette thèse. Merci de votre implication dans la formation rigoureuse et bienveillante des étudiants au sein de service de pathologie bucco-dentaire. Nous vous témoignons nos sincères reconnaissances.

A notre examinatrice : Dr Barreche .R

Nous sommes très honorés de vous compter parmi les membres de ce jury. Merci pour vos précieux et nombreux conseils tout au long de nos stages. Nous vous prions de trouver l'expression de notre sincère

Dédicaces

A ma très chère mère : la perle qui m'a doté d'une éducation digne, la flamme d'espoir qui m'a encouragé à aller avant tout au long de ma vie. Je ne serai point te remercier comme il se doit. Ton amour me couvre, ta présence à mes côtés a toujours été ma source de motivation et de force pour affronter les obstacles. Merci pour les sacrifices, les conseils précieux, les prières et d'être toujours là pour moi.

A ma grand-mère (paternelle) : la source de noblesse et de tendresse, merci pour vos prières et vos sacrifices qui m'ont permis de vivre ce jour, il n'y a aucun mot pour vous témoigner tout l'amour et le respect que je vous porte.

A mon frère ABD ELFETAH et ma sœur RADHIA : mes épaules solides, merci pour le soutien moral permanent.

A ma sœur AYA et mes frères MOHAMED et NADHIR : la source de joie et de bonheur.

A ma tante Yasmîna : je te remercie pour les encouragements, profonde gratitude.

A ma tante Hadjira : merci de m'avoir tendue la main dans les moments difficiles de mon parcours universitaire.

A la mémoire de mon père et mon grand-père (paternel): paix à vos âmes.

A toute personne qui m'a dit : tu seras nôtre fierté.

Aux médecins dentistes qui m'ont formé :

Dr SOUKHEL : ce fut un plaisir de vous assister durant mes années d'étude.

A ma famille, mes professeurs et mes enseignants.

BELHADJ KAOUTHAR.

A Allah tout puissant qui m'a inspiré, qui ma guidée dans le bon chemin je vous dois ce que je suis devenu louange et remerciements pour votre Clémence et miséricorde

A mes très chers parents (Talbi belgacem et Zoukli Mahdjouba):

Cher père j'aimerais toujours te remercier pour tous ce que t'as fait jusqu'à ce jours pour assurer notre éducation. Tu es l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, tu as toujours sacrifié pour me voir réussir Merci pour ta confiance.

Cher mère, je me rappelle vraiment de tous tes efforts avec moi dès mon jeune âge, j'avoue bien que t'était ma lumière qui guide mes chemins et qui me montre la voie de la réussite, merci mon cœur.

J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond.

A mon fiancé Ahmad:

Tu as la patience de partager ma vie ... merci pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as entouré.

A mes frères : Fares, Ahmad, Hachem, Bassel, et ma sœur Zohra : Je vous aime .

A ma cousine Manel:

Je t'aime et je te souhaite la réussite dans ton chemin universitaire et dans ta vie.

A toute ma grande famille (ma grand-mère, mes oncles, mes tantes et leurs enfants): je vous aime.

A mes enseignants du primaire, CEM, lycée, et de l'université :

Mercie pour votre aide pour ma réussite.

A mes amis : Bakhta, Torkia, Fadhila, Kaltoum, mereim, Hana, Habiba, Je vous aime .

Au chère amie la chirurgienne dentiste Bostana : Merci infiniment pour ton accompagnement dans mon stage à l'EPSP.

A mon binôme et le membre de notre mémoire Chahrazad Merci de ta patience avec moi durant les 6 années Je t'aime ma chérie.

TALBI AHLAM

Celui qui ne remercie pas les gens, ne remercie pas le seigneur

***A mes parents :** ma vie... je ne trouve pas les mots pour vous remercier pour l'éducation que vous m'avez donnée, vous avez fait l'impossible pour faciliter mes besoins, et mes rêves... vous étiez avec moi contre vents et marée, c'est grâce à vous que je suis là... Que dieu vous garde*

***A Boualem :** mon grand frère, mon deuxième père et mon ami, je vous remercie de m'avoir poussé dans mes études et d'être mon bras droit, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de contentement*

***A Nassim :** mon petit frère, le petit homme, tu es fort et incroyable je te souhaite le succès dans vos études, la rectitude et la vertu.*

***A Douaa :** ma petite sœur adorable, ma belle princesse. Tu es magnifique, intelligente, je te souhaite d'être parmi les meilleurs*

***A Hanane :** ma grande sœur, je vous remercie mille fois, tu m'as éduqué l'alphabétisme de l'Université, tu m'as accompagné, tu m'as conseillée et tu m'as tellement aidé*

***A Hassan ,Hamza et Merzek:** je vous remercie pour vos conseils que vous ne les cessez jamais à me les donner*

***A Dilmí et sa famille :** vous m'avez résumé l'exemple de la deuxième famille, la sympathie du père, la tendresse de la mère et la fraternité... Aïcha, karima , íbtissam et le roi Adlan*

***A Dr Zerouel :** merci pour m'avoir donné la chance d'assister pendant une longue période, merci pour ta confiance j'espère que ton cabinet continuera de donner la chance pour les nouveaux bacheliers.*

***A Dr Boudarine :** qui m'a très bien encadré pendant une petite durée mais elle a passé de façon merveilleuse merci pour votre générosité.*

***A mes oncles Taher Yahia Ahmed, mes tantes Dhaouya , Meriem... , et mes grands-parents :** merci beaucoup d'être ma grande famille .*

Cherifi Imene

A ma chère maman et mon cher papa; qui n'ont jamais cessé de formuler des pierres de mon égard de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes frères Rachid, Mohamed et Abed Assamed qui m'ont soutenue et m'ont aidée à terminer ma carrière universitaire matériellement et moralement.

A mes sœurs Keltoum, Nassima, Rima, Fatima, Zakia et Assia, je les remercie beaucoup.

A mon fiancé Naïl je vous remercie de votre soutien, J'espère que Dieu vous protégera pour moi et vous sera toujours à côté de moi merci beaucoup.

A les enfants de mes frères Abed Al basset, Nada, Khalil, Raouf et les enfants de ma sœur Basma et Firas, que dieu les protège.

A mon ami Imane, qui a été avec moi pour le bien et le mal, et en toutes circonstances pendant six ans, je vous remercie beaucoup.

A mon oncle Mohamed Sabour, merci d'être une personne merveilleuse avec moi et de m'avoir aidé en tout le temps pour rien. Je n'oublierai jamais ta faveur avec moi.

Je n'oublie pas non plus Dr. Bakhti Rachid, qui a joué un grand rôle dans mes succès et mes réalisations .Merci beaucoup.

A toutes les personnes que j'aime Asma, Souad et Fatima que Dieu vous protège.

Merci...

BAKHTI hayet

Je dédie ce travail accompagné d'un profond amour à :

A la mémoire de mon cher père qui restera toujours vivant dans mon cœur et ma mémoire, qu'ALLAH va l'accueillir dans son vaste paradis

A ma mère celle qui a souffert pour moi .Quoi que je fasse ou que je dise je ne serai point te remercier comme il se doit.Ton affection me couvre,ta présence à mes côtés a été toujours ma source de forces pour affronter mes obstacles

Ames chères Frères et sœurs.

A mes amis et je cite souhila.

Aux médecins dentiste et aux enseignants qui m'ont formé depuis l'externat

Enfin je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin pour la réalisation de ce travail

Puisse ALLAH nous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite
FATIHA

Tablaoui Fatiha

À mes parents :

Merci pour votre soutien quotidien et de m'avoir encouragée tous au long de mon parcours, pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Je vous remercie pour votre sacrifices et patience en vers moi .je suis très fière d'être votre fille et j'espère pouvoir à mon tour vous rendre cette fierté .je vous aime éternellement.

À mes sœurs et frères :

Bakir , Mouhamed ,Zineb ,Kathoum et Aïcha merci pour m'avoir soutenue , pour être présents dans les bons et les mauvais moments. Et merci à ma belle soeur Naoual pour l'aide et m'avoir soutenue.

À mes beaux-frères Abdarahmane , Tarek et Yahia :

Merci infiniment pour votre soutien, je suis très reconnaissante de tous ce qui vous m'avez fait, vous étiez toujours présents pour m'aider, vous êtes des vrais frères .

À mes tantes (Nana et Hamida) et mes oncles (Mahmoud et Moustapha)

Merci pour votre soutien, générosité et votre aide .vous étiez toujours là lorsque j'avais besoin de vous .merci de m'avoir encouragé et motivé

À toute ma famille :

Heureuse et fière de cette famille soudée .un grand merci pour l'encouragement.

À mes amies de la faculté :

Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble dans la fac ou en clinique . merci pour votre aide et la gentillesse, j'espère que ce n'est que le début d'une longue amitié

À ma chérie Ahlam :

Merci pour ton amitié et ta confiance . pour m'avoir écouté mes histoires, m'avoir confié les tiennes et tous ce que l'on a pu partager depuis presque 6ans . tu vas me manquer beaucoup, même si je ne le dis pas souvent , j'espère qu'on gardera toujours cette amitié solide .

Metehri Chahrazad

Sommaire

INTRODUCTION :	1
CHAPITRE 1 GENERALITE	2
1- DESCRIPTION GENERALE DE L'OS MAXILLAIRE ET L'OS MANDIBULAIRE :	2
1-1L'os maxillaire :	2
1-2L'os mandibulaire :	2
2. NOTIONS GENERALES DE CICATRISATION :	2
2-1 l'hémostase :	2
2-1-1L'hémostases primaires :	3
2-1-1-1Définition :	3
2-1-1-2 Le déroulement de l'hémostase primaire :	3
2-1-1-3 L'exploration de l'hémostase primaire :	4
2-1-2La coagulation :	4
2-1-2-1 Définition :	4
2-1-2-2 Déroulement de la coagulation :	4
2-1-2-3 L'exploration de la coagulation :	5
2-1-3 La fibrinolyse :	6
2-1-3-1 Définition :	6
2-1-3-2 Déroulement de la fibrinolyse :	6
2-1-3-3 L'exploration de la fibrinolyse :	7
2-2 l'inflammation :	7
2-2-1 Réaction vasculo-exsudative :	8
2-2-2 Réaction cellulaire :	9
2-2-3 Réparation et cicatrisation :	11
2-3Les moyens d'hémostase :	14
Définition :	14
2-3-1La Suture :	14
2-3-2prévention de l'hémorragie par les techniques locales d'hémostase :	15
2-3-2-1Compression immédiate ou intrinsèque :	15
2-3-2-2Compression extrinsèque :	18
2-3-3 acide tranexamique :	19
CHAPITRE 2 L'ONCOLOGIE ET LES ANTI-ANGIOGENIQUES :	20
1-LE CANCER ET SES TRAITEMENTS :	20
1-1Histoire et origine :	20
1-2Définition et mécanisme de cancérisation :	20
1-3Caractéristiques de la cellule cancéreuse :	20
1-4 LA CLASSIFICATION TNM :	21
1-5Traitements anticancéreux :	24
La chirurgie :	25
La radiothérapie :	25
La chimiothérapie :	26
L'immunothérapie :	26
L'hormonothérapie :	27
Les thérapies ciblées, qu'est-ce que c'est ?	27
2-L'ANGIOGENÈSE :	28
2-1L'Angiogenèse physiologique :	28
2-2L'Angiogenèse pathologique :	28
2-3Les facteurs d'angiogenèse :	28
2-4Les angiopoïétines :	30
2-5Déroulement de l'angiogenèse :	31
3-LES ANTI-ANGIOGENIQUES :	32
3-1Définition des antiangiogéniques :	32
3-2Mécanisme d'action des anti-angiogéniques :	32
3-2-1 Molécules qui ciblent l'angiogenèse :	33
3-2-2Molécules qui ciblent les voies de signalisations :	35
3-3CLASSIFICATION DES MOLÉCULES ANTI-ANGIOGÉNIQUES, PROPREMENT-DITES :	44
selon le cadre des traitements anticancéreux en deux catégories :	44
selon leurs Cibles :	45
selon leur mécanisme d'action :	46
3-4Les molécules anti-angiogéniques :	46

Bévacizumab (AVASTIN ®) :	46
Sunitinib :	48
Le sorafenib : (Nexavar)	50
Regorafenib : (STIVARGA®)	51
3-5 EFFETS INDESIRABLES GENERAUX AYANT UNE REPERCUSSION ENDOBUCCALE :	52
3-5-1 Toxicités hématologiques :	52
3-5-1-1 La neutropénie et la lymphopénie :	52
3-5-1-2 La thrombocytopénie :	52
3-5-2 Troubles de la cicatrisation :	53
3-6 Manifestations bucco-dentaire des anti-angiogénique :	53
3-6-1 EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS MOUS :	53
3-6-1-1 Muccites et stomatite :	53
3-6-1-2 Langue géographique :	55
3-6-1-3 Disgueusie :	56
3-6-2 EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS DURS	56
3-6-2-1 Os : ostéonécrose des mâchoires :	56
CHAPITRE 3 PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CIBLEE ET DE LEURS EFFETS SECONDAIRES	59
1- CONCERNANT LA PREVENTION AVANT TRAITEMENT ANTI-ANGIOGENIQUES :	59
1-1 Examen bucco-dentaire et prévention :	59
1-2 Mise en état bucco-dentaire :	60
2- CONCERNANT LA SURVEILLANCE AU COURS DU TRAITEMENT ANTI-ANGIOGENIQUE :	61
2-1 la prise en charge des patients sous anti-angiogéniques selon le risque :	61
2-1-1 Prise en charge du risque hémorragique :	61
2-1-2 Prise en charge du risque infectieux :	63
2-1-3 Prise en charge du retard cicatriciel :	64
2-1-4 Prise en charge du risque d'ostéonécrose de la mâchoire :	65
3- CONCERNANT LA SURVEILLANCE APRES TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGENIQUES :	66
LES CAS CLINIQUES :	69
CONCLUSION :	81

Listes des figures :

<i>Figure 1</i> : Phases successives de la formation du thrombus blanc : adhésion, activation, agrégation. Modifié d'après Kasirer-Freide et al.	3
Figure 2: Schéma moderne de la coagulation.	5
Figure 3: Schéma de la fibrinolyse	7
Figure 4: Représentation schématique de l'angiogenèse	32
Figure 5 : schéma représentant l'inhibition des récepteurs VEGF.....	34
Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-VEGF	34
Figure 7 : mode d'action des inhibiteurs d'EGFr	37
Figure 8: le rôle des inhibiteurs de PDGFR dans le blocage de prolifération des cellules cancéreuses.	38
<i>Figure 9</i> : schéma montrant l'activation physiologique de la voie de RAS/ERK	39
Figure 10: ciblage de récepteur EGF pour l'inactivation de la voie RAS/ERK	40
Figure 11: thérapie cible la protéine RAS.	41
Figure 12: rôle de l'inhibiteur de protéine RAF	42
Figure 13: schéma présentatif de mécanisme d'inhibition des protéines RAF et MEK.	43
Figure 14: la classification des anti angiogénique.	44
Figure 15: Mécanisme d'action du bevacizumab et du ranibizumab	47
Figure 16 : Mécanisme d'action du sunitinib	49
Figure 17: Syndrome main et pied	50
Figure 18: coloration jaune de la peau.	50
Figure 19: lésion astroïde sous sunitinib.	55
Figure 20 : langue géographique rencontrée chez un patient traité par le bévacisumab	55
Figure 21: glossites mégratrices bénines sous Sorafénib et Sunitinib	56
Figure 22: stades d'ostéochimionécrose.....	57

Liste des tableaux :

Tableau 1 : les stades de la cicatrisation.....	13
Tableau 2: Classification TNM proposée par l'IASLC.	21
Tableau 3: le stadification (La classification par stades)	23
Tableau 4: Classement établi par l'OMS d'une part et le NCI-CTC d'autre part	53

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AAG : anti angiogénique.

ADN : acide désoxyribonucléique.

ALK : anaplastic lymphome kinase.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANG: angiopoïtines.

Anti-TNFa: Tumor necrosis factor antagonists.

ATP: adenosite triphosphate.

BDB: bain de bouche.

BPs: biphosphontes.

EGF: Epidermal growth factor.

EGFR: epidermal growth factor receptor.

FGF: fibroblast growth factor.

HER: humain epidermal growth receptor.

IASLC: international association for the study of lung cancer.

INC : institut national de cancer.

IV : intra veineuse.

MEK : mitogen activated extra cellular signalregulated kinase.

OMS:organisation mondiale de la santé.

ONM : ostéo nécrose de la mâchoire.

ORL : oto-rhino-laryngologiste.

PDGF: plateled drived growth factor.

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

TGF: transformig growth factor.

TNF: temoral necrose factor.

TP: taux de prothrombine.

VEGF: vascular growth factor.

VWF: von willebrand factor.

Introduction :

Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes. Selon l'OMS le monde connaîtra une augmentation de 60% des cas de cancer au cours des prochaines décennies. Cette maladie constitue la deuxième cause de décès dans le monde a fait 8,8 millions de morts en 2015, et près d'un décès sur 6 dans le monde dû au cancer.

Pour lutter contre cette pathologie la recherche des thérapeutiques anti-cancéreuses est devenue un enjeu primordial. Après le dépistage, le diagnostic la prise en charge du cancer se met en place et elle peut fait appel à une seule ou à plusieurs stratégies thérapeutiques, utilisées de façon successive ou simultanée, selon la nature et la sévérité de la tumeur. Parmi ces thérapeutiques on trouve la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie....etc.

Mais ces traitements sont peu spécifiques à la cellule cancéreuse et sont l'origine des effets indésirable. Grace à l'avance des connaissances de la médecine précise et la biologie moléculaire, les savons ont découvert le concept de " la thérapie ciblée". C'est une autre famille de traitements innovants du cancer, il s'agit de médicaments qui s'attaquent spécifiquement aux cellules cancéreuses en reconnaissant des structures ou des fonctions qui leur sont propres, donc on parle de médicaments anti-angiogéniques.

L'introduction des thérapies ciblées a constitué une véritable révolution dans la prise en charge des patients cancéreux, et il est prouvé qu'elle est mieux tolérée que la chimiothérapie, mais aussi elle n'est pas exempte d'effets secondaires comme les hypertensions, les stomatites, les ostéonécroses et également les troubles d'hémostase. Ces derniers peuvent engendrer des problèmes notamment pour les chirurgiens dentiste au cours de leur pratique quotidien .donc ils doivent connaître la prise en charge des patients sous thérapie ciblée et savoir comment agir face à des situations pareilles.

D'abord, nous exposerons les données importantes consternant le cancer ; puis nous détaillerons les différents types de traitement en général, et nous présentons les agents de thérapie ciblée en expliquant leurs mode d'action. Nous passons après à présenter les effets secondaires de la thérapie ciblée. Nous établirons les mesures de prendre en charge des patients sous ce traitement et les moyens de préventions .Enfin nous répondrons à la question est -ce que les anti-angiogéniques ont une influence sur l'hémorragie après un geste chirurgical en médecine dentaire ? Et si c'est le cas quels sont les degrés et la sévérité de cette hémorragie ?

Chapitre 1 Généralité

1- Description générale de l'os maxillaire et l'os mandibulaire :

1-1 L'os maxillaire : (1)

a) Description :

Le maxillaire est composé de trois types d'os : spongieux, compact et papyracé. L'os spongieux est le plus abondant. Les corticales alvéolaires interne et externe sont mince, faites d'os compact et séparées l'une de l'autre par une épaisseur appréciable d'os spongieux.

b) Irrigation :

L'irrigation de l'arcade alvéolodentaire supérieure est assurée à la fois par les artères alvéolaires de Jassques, sous-orbitaires toutes les deux, branches de l'artère maxillaire, branche de l'artère carotide externe. La vascularisation maxillaire est dense et anastomosée.

1-2 L'os mandibulaire : (1)

a) Description :

La mandibule est composée de deux types d'os : compact et spongieux. Les corticales alvéolaires interne et externe sont épaisses et rapprochées, de sorte que la quantité d'os spongieux compris entre les deux, est faible.

b) Irrigation :

La mandibule est vascularisée par l'artère alvéolaire inférieure, branche de l'artère maxillaire. L'angle et la branche horizontale de la mandibule sont classiquement plus fragiles en raison de leur vascularisation centromédullaire prépondérante. Lorsque l'artère alvéolaire inférieure est oblitérée, l'ensemble de la branche horizontale peut être fragilisée secondairement à l'hypovascularisation. Les possibilités de revascularisation par les branches de l'artère faciale peuvent être limitées.

2. Notions générales de cicatrisation :

2-1 l'hémostase : (2)

L'hémostase est le processus physiologique qui regroupe l'ensemble des phénomènes déclenchés par une lésion vasculaire et destinés à limiter les pertes sanguines au niveau d'une brèche vasculaire. Dans un vaisseau intact, le sang reste fluide : ni les plaquettes ni les facteurs de coagulations ne sont activés par l'endothélium. Lorsqu'un traumatisme crée une brèche vasculaire, la continuité de la monocouche de cellules endothéliales est rompue et les structures sous-endothéliales sont exposés au contact du sang. Ce contact entraîne l'adhésion et l'activation des plaquettes au site de la lésion ainsi que l'activation de la coagulation conduisant à

la formation de fibrine : le thrombus faites de plaquettes agrégées et de fibrine comble la brèche vasculaire et arrête le saignement.

2-1-1L'hémostases primaires :

2-1-1-1Définition : (3)

L'hémostase primaire est défini comme l'ensemble des phénomènes qui aboutisse au colmatage initiale d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire.

2-1-1-2 Le déroulement de l'hémostase primaire : (4)

L'hémostase primaire est constituée de deux étapes :

a) Vasoconstriction (temps vasculaire) :

Elle constitue la réponse immédiate à toute lésion vasculaire. Elle est secondaire en grand partie à un réflexe neurogène du système sympathique, renforcée par la sécrétion locale des facteurs comme l'endothéline, un puissant vasoconstricteur synthétisée par l'endothélium. En réduisant le débit sanguin, la vasoconstriction diminue pendant une brève période la perte sanguine.

b) Formation du thrombus blanc (temps plaquettaire) :

La vasoconstriction est suivie rapidement par l'obturation de la plaie vasculaire par un thrombus plaquettaire peu compact, le thrombus blanc ou clou plaquettaire de Hayem. Sa formation comporte trois phases successives (fig1) : Adhésion plaquettaire, activation plaquettaire et ensuit agrégation plaquettaire.

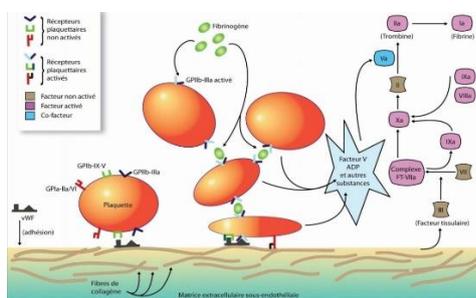


Figure 1: Phases successives de la formation du thrombus blanc : adhésion, activation, agrégation. Modifié d'après Kasirer-Freide et al. (4)

2-1-1-3 L'exploration de l'hémostase primaire : (5)

En pratique, l'exploration de l'hémostase primaire se résume essentiellement à l'exploration des fonctions plaquettaires et du facteur de Willebrand (5)

a) Numération plaquettaire :

Elle reflète l'équilibre entre la production médullaire et la destruction périphérique. La numération plaquettaire normale entre 150 et 400 G/L. (5)

Lorsqu'il se produit une diminution du nombre de plaquettes en dessous de 150 G/L, on parle de thrombopénie. Celle-ci constitue la cause la plus fréquente de saignement anormal. (6)

Des chiffres de plaquettes supérieures à 500 G/L définissent une hyperplaquettose ou thrombocytose. (6).

b) Temps de saignement :

Le temps de saignement classique, par la méthode d'IVY, est un test global qui doit être dans les conditions rigoureuses. Il n'a aucun intérêt lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 50G/L. Il n'est plus prescrit à titre systématique dans le bilan préopératoire, mais reste utile pour le diagnostic des thrombocytopathies(5) et certain forme de maladies de Willebrand. La valeur normale est inférieure ou égale 8 mn selon la méthode d'IVY Incision. L'allongement du TS est considéré comme significatif au-delà de 10 minutes(7) qui impose un risque hémorragiques. (6)

c) Etude du facteur Von Willebrand(VWF) :

La distribution des taux de VWF : Ag chez les sujets normaux est large (50 à 200 %). Le taux augmente avec l'âge et il est plus faible chez les sujets de groupe sanguin O. Le déficit du facteur VWF est le plus souvent quantitatifs (Le résultat du dosage de l'activité de celui du dosage angiogénique sont alors comparables). (5)

2-1-2La coagulation :

2-1-2-1 Définition :(8)

La coagulation plasmatique est la succession de réactions enzymatique qui aboutissent à la formation du réseau de fibrine qui en serre l'amas de plaquettes fixées sur la brèche vasculaire.

2-1-2-2 Déroulement de la coagulation : (4)

La coagulation se déroule autour du thrombus blanc. Elle va le stabiliser et le consolider. (fig2)

Elle peut suivre deux voies ; voie extrinsèque et voie intrinsèque qui sont l'objet d'examen spécifiques in vitro. En réalité, il existe des interconnexions entre les deux voies.

b) Temps de Quick :

Le TQ est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de thromboplastine (mélange de facteur de facteur tissulaire et phospholipides) et de calcium. Il explore la voie exogène et la voie commune de la coagulation. (10) Le TQ est normalement compris entre 12 et 14s, selon les réactifs utilisés. Il peut être exprimé en pourcentage par rapport à un témoin, auquel est attribué un taux de 100 %. Le TP est normalement supérieur à 70 %. En cas d'anomalies, le temps s'allonge et le pourcentage diminue. Un TP inférieur à 40 % comporte un risque hémorragique. (6)

En fonction de résultat et/ou contexte clinique, des tests complémentaires et/ou des dosages analytiques peuvent être réalisés. (10)

c) L'INR (International Normalized Ratio) : (6)

Il évalue également la voie extrinsèque de la coagulation. Il est calculé à partir du temps de Quick (TQ).

$INR = (TQ \text{ malade} / TQ \text{ témoin}) \times \text{Indice de sensibilité internationale (ISI)}$.

Cet examen donne une interprétation plus facile et plus fiable que le TQ.

- Un INR = 1 est l'équivalent d'un TQ à 100 %.
- Un INR > 2 (TP < 40 %) implique un risque hémorragique.

2-1-3 La fibrinolyse : (8)

2-1-3-1 Définition :

La fibrinolyse est le processus qui entraîne la solubilisation du thrombus fibrineux formé au niveau de la brèche vasculaire par la plasmine normalement générée à partir du plasminogène lié et adsorbé sur la fibrine.

2-1-3-2 Déroulement de la fibrinolyse :

La fibrinolyse passe par deux phases : (fig3)

a) Activation du Plasminogène en plasmine :

Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques.

b) Dégradation des substrats par la plasmine :

La plasmine protéolyse, le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, sont identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine, ou PDF ou Di-dimères,

qui sont quantifiables dans le plasma. Le taux de PDF plasmatique est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Les PDF sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique.

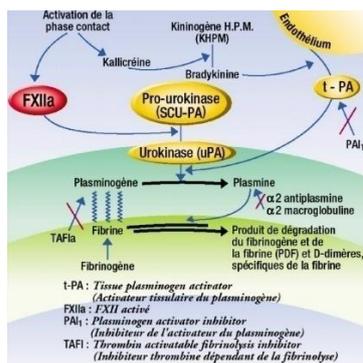


Figure 3: Schéma de la fibrinolyse (9)

2-1-3-3 L'exploration de la fibrinolyse :

a) Le temps de lyse des euglobulines (test de Von Kaula) :

Le temps de Lyse des euglobulines plasmatiques est une méthode sensibilisée permettant de détecter une activité fibrinolytique après précipitation des protéines plasmatiques (les facteurs de la coagulation, le plasminogène et les activateurs du système fibrinolytique) en milieu acide, les inhibiteurs restant dans le surnageant.

Ce test permet la détection d'une hyperfibrinolyse, qui conduit à des hémorragies importantes en empêchant la formation d'un caillot de coagulation, la valeur normale du temps de lyse est supérieure à 3 heures.

2-2 l'inflammation : (11, 12, 13)

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Ce processus comprend : des phénomènes généraux et locaux.

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation.

La réaction inflammatoire d'origine exogène ou endogène comprend successivement une phase vasculaire avec essentiellement augmentation de la perméabilité vasculaire, puis une phase cellulaire avec afflux de polynucléaires neutrophiles (RN.), de macrophages et enfin une phase

de réparation. Les médiateurs cellulaires de l'inflammation sont représentés non seulement par les polynucléaires neutrophiles mais aussi par les lymphocytes T et B, les macrophages, les plaquettes, les cellules endothéliales et les mastocytes. Les médiateurs chimiques sont très nombreux, les principaux étant le système de la coagulation, le système du complément, les cytokines et les dérivés de l'acide arachidonique.

2-2-1 Réaction vasculo-exsudative :

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire.

a) Congestion active :

Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Les petits vaisseaux sont dilatés et gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques.

b) œdèmes inflammatoires :

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat fait d'eau et de protéines plasmatiques. Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif.

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine.

c) Diapédèse leucocytaire :

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

-Margination des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire.

-Adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium.

-Passage trans-endothélial des leucocytes. Ils émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions inter-cellulaires des cellules endothéliales puis les leucocytes traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes.

2-2-2 Réaction cellulaire :

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire.

Composition cellulaire :

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :

- Du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes) Après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme. Les agents chimiotactiques, produits par les tissus altérés, par des bactéries et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire (leucotriène B₄, interleukine-8, C5a...), se fixent sur des récepteurs membranaires des leucocytes, ce qui conduit à l'activation du cytosquelette et à la mobilisation du leucocyte.

- Du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents) Localement des cellules vont se multiplier (fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré macrophages) et des cellules vont se transformer ou se différencier :

- Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3-4 jours).Leurs enzymes sont libérées dans le foyer inflammatoire. L'apport de nouveaux neutrophiles doit être soutenu dans les phases initiales de l'inflammation par une production hématopoïétique accrue.

- Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de sécrétion de nombreux médiateurs et de coopération avec les lymphocytes pour le développement de la réaction immunitaire (présentation de molécules angiogéniques aux lymphocytes). Leur durée de vie est plus longue que celle des polynucléaires.

- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines

- Activation des lymphocytes T : sécrétion de nombreux médiateurs ; acquisition de propriétés cytotoxiques ; coopération avec les lymphocytes B.

- Modification des fibroblastes en myofibroblastes : acquisition de propriétés contractiles et de synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire.

La composition du tissu de granulation varie en fonction du temps : Les polynucléaires sont le stigmate morphologique de l'inflammation aiguë mais généralement après quelques jours ou semaines d'évolution, le granulome inflammatoire contient plus de cellules inflammatoires mononuclées que de polynucléaires : il s'agit des macrophages et des cellules de la réponse immune (lymphocytes et plasmocytes), puis progressivement, sous l'influence de facteurs de croissance, le tissu de granulation s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales formant des néo-vaisseaux.

La composition du tissu de granulation varie aussi en fonction de la cause de l'inflammation : un type cellulaire peut prédominer sur un autre.

a) Détersion :

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire. La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et du liquide l'exsudat. La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique.

La détersion s'effectue selon 2 mécanismes :

-Détersion interne :

Élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose, tandis que le liquide d'œdème est drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages (pinocytose).

La phagocytose est définie par l'englobement dans le cytoplasme du phagocyte d'une particule étrangère vivante ou inerte, habituellement suivi d'une digestion de cette particule par les enzymes lysosomiaux. La digestion est complète ou incomplète avec des résidus rejetés hors de la cellule ou qui s'accumulent dans le macrophage. Les phagocytes sont : les polynucléaires, capables de phagocyter des bactéries et des petites particules et les macrophages pour les macro-particules.

-détersion externe :

- spontanée : liquéfaction de matériel nécrosé (pus, caséum) et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit bronchique, urinaire, intestinal.

- chirurgicale : parage souvent indispensable lorsque les lésions sont trop étendues ou souillées.

2-2-3 Réparation et cicatrisation :

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (exemple : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève, peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire.

Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extra-cellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires. Les molécules d'adhésion transmettent des signaux d'activation aux cellules et certains facteurs de croissance sont capables d'induire ou d'amplifier l'expression de certaines molécules d'adhésion.

Les étapes de la réparation tissulaire sont les suivantes :

a) Le bourgeon charnu :

La réparation passe par la constitution d'un nouveau tissu conjonctif appelé bourgeon charnu qui va remplacer les tissus détruits au cours de l'inflammation. Le bourgeon charnu est formé par 3 constituants présents en proportion variable au cours du temps :

- Les leucocytes du tissu de granulation.
- Des fibroblastes et myofibroblastes.
- Des néo-vaisseaux sanguins dont la croissance est dirigée de la profondeur vers la surface de la lésion.

Au début, le bourgeon charnu prend progressivement la place du granulome inflammatoire : il contient encore de nombreux leucocytes et possède une matrice extra-cellulaire lâche, peu organisée, avec une prédominance de glycosaminoglycanes (dont l'acide hyaluronique), de collagène de type III et de fibronectine. Puis le bourgeon charnu va s'enrichir en fibres collagènes de type I, s'appauvrir en fibroblastes, néo-vaisseaux et leucocytes, et diminuer de volume grâce à l'action contractile de myofibroblastes. Le bourgeon charnu va

progressivement évoluer soit vers une cicatrice soit vers la reconstitution d'un tissu conjonctif identique au tissu préexistant à l'inflammation.

b) Constitution d'une cicatrice :

La cicatrice est la marque définitive laissée par le foyer inflammatoire après la phase de bourgeon charnu. Elle est formée d'un tissu conjonctif fibreux (prédominance de collagène) prenant la place des tissus définitivement détruits ; sa structure va se modifier progressivement pendant plusieurs mois.

c) Régénération épithéliale :

Elle apparaît parallèlement à la réparation conjonctive. Les cellules épithéliales détruites sont remplacées par la prolifération des cellules épithéliales saines situées autour du foyer inflammatoire.

- au niveau d'un revêtement (peau, muqueuses), l'épithélium régénère, depuis la périphérie jusqu'au centre de la perte tissulaire, dès lors que celle-ci est comblée par le bourgeon charnu. Cette régénération peut se faire sur un mode métaplasique (exemple : régénération de l'épithélium cylindrique bronchique sous la forme d'un épithélium malpighien) ou un mode atrophique avec disparition de certaines fonctions spécialisées (exemple : disparition de cils vibratiles).

- au niveau d'un parenchyme (foie, glandes exocrines, rein...) : la qualité de la régénération épithéliale dépend d'une part de l'importance de la destruction initiale du tissu (et notamment de l'intensité de la destruction de la trame conjonctive de soutien) d'autre part du pouvoir mitotique des cellules épithéliales.. Inflammation et pathologie inflammatoire.

Biologie de la cicatrisation de la plaie alvéolaire :

Le processus de cicatrisation alvéolaire a été étudié chez l'homme par prélèvement de biopsies et analyses histologiques des plaies d'extraction à différents intervalles de temps post extractionnels (de 48h à 50 jours) la cicatrisation d'un site d'extraction se déroule en 5 stades tissulaires qui se superposent.

Tableau 11 : les stades de la cicatrisation.

Stade tissulaire	Délai après extraction
Formation du caillot	immédiat
Remplacement du caillot par le tissu de granulation	7 jours
Formation du tissu conjonctif pré-osseux	20 jours
Début de la formation osseuse	7 ^{ème} jours
Fermeture épithéliale	24-35 jours

1) Au cours du stade initial suivant l'extraction, l'alvéole se remplit d'un caillot sanguin constitué de fibrine, d'érythrocytes et de leucocytes.

2) le deuxième stade de 4 à 5 jours consiste dans le remplacement de ce caillot par un tissu de granulation caractérisé par la présence d'érythrocytes résiduels, d'une augmentation de l'apport de leucocytes, de cellules réticulo-endothéliales et l'apparition de cordons de cellules épithéliales associés à l'élaboration d'un réseau capillaire.

3) au cours du troisième stade un tissu conjonctif remplace progressivement le tissu de granulation sur une période d'environ 20 jours ce tissu pré-osseux jeune est caractérisé par l'apparition de fibroblastes fusiformes et de fibres de collagène.

4) le quatrième stade correspond à la formation osseuse qui débute à partir de 7 jours, avec l'apparition de tissu ostéoïde fibrillaire, faiblement calcifié, à la base et à la périphérie de l'alvéole, les trabécules osseux remplissent au moins les deux tiers du fond de l'alvéole au 38^{ème} jours.

5) la prolifération de l'épithélium représente le cinquième stade, dès le 4^{ème} jour, avec une jonction complète réalisant la fermeture de l'alvéole après 24 à 36 jours, la migration de mastocytes dans l'épithélium à partir du tissu conjonctif sous-jacent débute au cours de la première semaine et est quasiment terminée à la 7^{ème} semaine; plus récemment, une autre étude avec des biopsies de sites d'extraction a montré que la vitesse de cicatrisation variait considérablement entre les sujets, de l'os immature est visible à 2 ou 4 semaines, mais son remplacement par de l'os lamellaire et médullaire est lent, Seul un prélèvement sr 11 a montré la présence d'os lamellaire et de moelle à 12 semaines de cicatrisation, Le nombre d'ostéoblastes atteint un pic à 6 à 8 semaines, puis reste à peu près stable ensuite; peu

d'ostéoblastes étaient présents chez quelques spécimens à chaque temps d'observation ,
L'organisation et l'architecture osseuse ne sont pas terminées à 6 mois.

2-3 Les moyens d'hémostase :

Définition : (14,15)

- a) **LE RISQUE HÉMORRAGIQUE : 5** Le risque hémorragique peut se définir comme la survenue d'un événement indésirable, ici une hémorragie, causant un préjudice au patient. Une hémorragie se traduit par un écoulement anormal de sang en dehors de la circulation sanguine. Le risque hémorragique est présent quotidiennement dans la pratique du médecin -dentiste en raison de la nature des actes qu'il pratique et de l'état de santé de ses patients. En effet, des patients atteints d'une pathologie de l'hémostase comme la maladie de Willebrand, ou traités par antithrombotiques dans le cadre, par exemple, les malades sous anti-angiogénique d'un diabète ou à la suite d'un infarctus du myocarde, ont un risque hémorragique majoré. Un médecin -dentiste doit connaître ce risque car il réalise des gestes à risque (avulsions, poses d'implants).
- b) **Hémorragie :** Effusion de sang plus ou moins abondante hors des vaisseaux sanguins artères, veines.
- c) **Saignement :** Effusion de sang plus ou moins abondante hors des vaisseaux sanguins (artères, veines, capillaires), quel que soit l'organe atteint.
- d) **Suintement :** Écoulement imperceptible d'un liquide, d'une humeur.

Les moyennes d'hémostase : (16, 17, 18,19)

En cas d'extraction dentaire ou de pose d'implant dentaire le saignement est facilement contrôlable par des mesures simples d'hémostase mécanique (sutures + compresse par une compression mécanique)

Lorsque les mesures d'hémostase locale conventionnelles cités aux dessus sont inefficaces et surtout chez les patients dits (à risque hémorragique) en utilise en deuxième intention les hémostatiques locaux et selon nombreux essais cliniques ont montré leur rôle déterminant dans la limitation du risque de saignement postopératoire

2-3-1 La Suture : (16,17)

Les sutures réalisées avant la mise en place des gouttières, utilisent un fils résorbable et permettent de rapprocher les berges de la plaie, d'immobiliser la région qui a subi un traumatisme chirurgical, ce qui diminue les tractions tissulaires et crée ainsi des conditions optimales pour la stase sanguine.

En cas d'effraction vasculaire accidentelle, ces sutures assurent aussi, la fermeture des vaisseaux s'ils sont visibles et accessibles ou alors, leur oblitération se fera par compression de la région ou ils se trouvent.

Par ailleurs, pour ne pas entraver la cicatrisation, la fermeture aussi hermétique que possible permettra également de protéger le site et de ce fait, favorisera la cicatrisation.

Sur le site opératoire il ne doit plus subsister d'épines irritatives, la plaie osseuse doit être recouverte (risque d'infection et d'hémorragie) et il est préférable de piquer loin du bord afin de ne pas déchirer la gencive.

Il est important de veiller à ce que le nombre de points ne soit pas trop excessif, afin de limiter les points sanglants.

La suture est composée d'un fil et d'une aiguille :

a) L'aiguille :

-Elle est sertie au fil.

-La section est ronde (déchire moins les tissus mais se déforme plus facilement) ou triangulaire.

-Les aiguilles sont courbes (les plus utilisées), semi courbes ou droites.

-La longueur de l'aiguille varie entre 10 et 30 mm.

b) Le Fil :

-Il est préférable d'utiliser un fil avec un diamètre important (déc2) afin de ne pas irriter la gencive (par effet de cisaillement).

-Le fil peut être tressé ou non (le tressage augmente la résistance à la traction mécanique)

2-3-2prévention de l'hémorragie par les techniques locales d'hémostase :

En générale, elles associent une compression immédiate intrinsèque et une compression extrinsèque.

2-3-2-1Compression immédiate ou intrinsèque : (17,18)

Dans tous les cas, une compression initiale du site (externe pour les lambeaux, externe et interne en cas d'extraction à l'aide d'une compresse sera réalisée systématiquement en post-opératoire jusqu'à disparition du suintement hémorragique, en général 15 minutes pour un saignement important, ce qui aide à la formation du caillot sanguin.

Il faut éviter un retrait trop rapide et un mouvement de va et vient qui empêchent la formation du bouchon plaquettaire facilement délogé par le flux sanguin : les facteurs de coagulation se fixent plus aisément sur un bouchon plaquettaire immobilisé. De plus une bonne

compression permet de diminuer le volume du caillot sanguin ce qui représente aussi une condition essentielle pour la cicatrisation.

Cette première compression sera complétée d'une compression intrinsèque qui peut utiliser :

a) Des pansements hémostatiques résorbables : Cellulose oxydée régénérée ou oxycellulose : (Surgicel® Curacel® Tabotamp®)

Cet agent hémostatique est fabriqué à partir de la pâte de bois. Il se présente sous la forme d'une gaze tricotée, blanche, sèche, poreuse, résorbable et non friable, L'action hémostatique locale de la cellulose oxydée régénérée est purement mécanique. Il se forme une liaison entre l'hémoglobine et l'oxycellulose, entraînant la saturation du pansement et le développement d'une masse gélatineuse qui favorise l'arrêt du saignement. Ce pansement peut être suturé ou coupé sans se déchirer. Il est capable d'absorber plusieurs fois son poids en sang et il favorise la formation et la protection du caillot. De plus, grâce à son pH acide, il a des propriétés bactéricides sur de nombreuses bactéries gram positif et gram négatif, aérobies ou anaérobies. Il n'y a pas de risque de réaction allergique ou de transmission de virus ou de prions. La résorption s'effectue en 1 à 2 semaines. Toutefois, ce délai peut varier selon le degré de saturation sanguine, de la quantité de gaze utilisée et du site traité. La cellulose oxydée régénérée se dégrade en glucose, mais sa nature acide peut irriter la plaie et retarder la cicatrisation. Elle peut aussi entraîner une réaction à corps étranger. Pour augmenter les propriétés hémostatiques de ce pansement, on a essayé de l'imbiber avec une solution de thrombine mais l'acidité de la cellulose inactive la thrombine. Au total, la gaze de cellulose placée dans l'alvéole après l'extraction d'une dent peut retarder la cicatrisation osseuse, entretenir l'inflammation postopératoire et favoriser la persistance de douleur.

b) Les colles chirurgicales :

Ces colles hémostatiques peuvent être utilisées comme traitement adjuvant de l'hémostase locale. Le principe est l'obturation de l'alvéole qui saigne par un « bouchon » parfaitement étanche. Les matériaux de base ont été les suivants :

A. Les colles acryliques :

A-1-La colle GRF (gélatine-résorcine-formol) :

La colle GRF est préparée manuellement à partir d'un mélange de gélatine et de résorcine. Le formol entraîne la polymérisation de la résorcine en chaînes stables, qui emprisonnent la gélatine. La polymérisation s'accompagne d'un changement de couleur : le mélange de couleur miel devient lactescent. Ce mélange hémostatique qui est peu couteux,

nécessite un temps de préparation assez long. Il a l'inconvénient majeur d'entraîner parfois une nécrose osseuse ou muqueuse : cette nécrose est due à la présence de formol en excès ou de résorcine non polymérisée. Le risque de nécrose persiste toujours et il peut être responsable d'un saignement postopératoire. La résorption de la colle GRF est très longue : en chirurgie vasculaire, elle peut demander jusqu'à 6 mois. En chirurgie orale, le pansement placé dans l'alvéole n'a pas le temps de se résorber totalement car il se décolle et s'élimine spontanément après 2 à 3 semaines

A-2-La colle BCA (butyl-cyano-acrylate) Cyanoacrylates : (Epiglu® Histoacryl® (n-butyl-2-cyanoacrylate) :

Dans le domaine médical, on utilise les colles les moins cytotoxiques, les butyl-cyanoacrylates. Avec la vapeur d'eau contenue dans l'air comme catalyseur, elles polymérisent en quelques secondes au contact de l'air. Elles possèdent une forte adhérence tissulaire, une action bactériostatique et une dégradation lente. Le monomère est présenté dans une ampoule plastique stérile sous forme d'un liquide aqueux, d'odeur âcre. Leur utilisation comporte deux inconvénients. Ils sont difficiles à manipuler et on se retrouve facilement avec de la colle sur les doigts et sur les instruments ; l'acétone constitue un bon solvant des cyanoacrylates. Et ils ne collent bien que sur une surface parfaitement sèche, ce qui nécessite l'arrêt complet du saignement pendant un bref instant. La mise en place du cyanoacrylate directement dans l'alvéole dentaire – comme cela a été préconisé initialement – ne permet pas d'obtenir une bonne hémostase et la présence d'une grande quantité de colle dans l'alvéole retarde la cicatrisation. Ce retard de cicatrisation est dû à la résorption lente des cyanoacrylates. La technique la plus efficace consiste à utiliser les cyanoacrylates pour obturer l'alvéole en collant une pastille de gaz résorbable sur la surface de la gencive. Pour obtenir une surface sèche permettant l'adhésion parfaite de la colle, on remplit l'alvéole avec un mélange constitué de gaz résorbable, de thrombine et d'un antifibrinolytique qui, en dépit de sa composition, a pour seul but d'arrêter le saignement pendant quelques instants. Puis la colle est appliquée par capillarité sur la pastille de gaze résorbable recouvrant l'alvéole. Cette façon de procéder permet d'éviter de mettre de la colle sur les instruments et dans la cavité buccale, voire dans l'oropharynx du patient. Cette technique permet de réaliser un pansement étanche qui se décolle spontanément en 48 à 72 h, non par dégradation du produit, mais par perte de l'adhésion, probablement en raison du turnover des cellules épithéliales. Si le pansement n'est pas étanche (formation d'une perle de sang à sa surface lors de sa réalisation), il faut rajouter une goutte de colle sur le point de fuite. Lors de la chute du pansement, la cicatrisation vasculaire est suffisamment avancée pour qu'il n'y ait pas de reprise du saignement. Si le pansement se décolle prématurément et qu'il y a une reprise du saignement, on réalise de nouveau une hémostase locale selon le même procédé.

A-3-La colle GRG (colle gélatine-résorcine-glycéraldéhyde) :

Mais en raison de l'apparition de zones de nécrose liée à la présence de formol ces colles ne sont plus utilisées actuellement.

B. Les colles biologiques ou colles de fibrine : (19)

Sont obtenues en mélangeant de la thrombine, du fibrinogène et du facteur XIII avec un antifibrinolytique. Elles agissent sur l'hémostase en reproduisant la dernière étape de la coagulation. Le fibrinogène se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine . Le facteur XIII va stabiliser le caillot et la dégradation protéolytique de la fibrine est inhibée soit par l'aprotinine (Bériplast @ Tissucol @, soit par l'acide tranexamique (Quixil @). Avec le temps, les techniques de préparation et la concentration des constituants ont évolué .On distingue les colles dites naturelles (autologues ou homologues) et les colles commerciales. Pour les colles naturelles (comme les systèmes Magelan@ et Vivostat @), le fibrinogène est obtenu à partir du sang du patient ou du sang d'un donneur.

2-3-2-2Compression extrinsèque : (17)

Cette méthode fait appel aux moyens prothétiques qui consistent à utiliser des gouttières de différents types dont le but est de réaliser non seulement une compression mais aussi, une protection de l'alvéole dans lequel un méchage sera effectué.

Cette compression semble être une solution incontournable pour obtenir une formation adéquate du caillot chez ces patients à risque hémorragique, les techniques de réalisations sont multiples et font appel à différents matériaux. L'architecture devra être adaptée au cas par cas en fonction de la localisation de la plaie, c'est pourquoi nous utilisons ici le terme de gouttières compressives au sens large.

En effet, si le dispositif nécessaire est souvent une gouttière, il peut être aussi tout simplement, une prothèse adjointe provisoire (extraction multiples) ou une plaque palatine (kystes ou canines incluses palatines)

a) Les gouttières extemporanées :

Sont réalisées avec des pates thermoplastiques type Stents ou pate de kerr. Bien que la manipulation soit facile et non irritante pour les muqueuses, ces gouttières sont actuellement abandonnées en raison de leur fragilité (cassante).

b) Les gouttières en silicone :

Sont réalisées en élastomères de silicone, type Optosil, elles sont également faciles à manipuler, non irritantes pour la muqueuse et ne nécessitent pas de passage au laboratoire. Concernant leur réalisation, c'est la technique la plus simple et la plus efficace dont on dispose actuellement.

c) Les gouttières en résine cuite :

Sont confectionnées au laboratoire à partir d'une empreinte à l'alginate réalisée avant la ou les extraction (s). Sur le modèle en plâtre, le prothésiste supprime la ou les dent(s) à extraire et élabore une véritable prothèse adjointe avec éventuellement des petites avancées de résine qui pénètrent de quelques millimètres dans les alvéoles déshabités qui vont permettre une meilleure compression et cicatrisation. Ces gouttières seront placées immédiatement en bouche après la mise en place des pansements alvéolaires et des sutures.

Les avantages de cette technique sont multiples : elle permet une excellente compression intrinsèque et par conséquent une hémostase de qualité et elle rétablit en même temps les fonctions masticatoire et phonétique.

2-3-3 acide tranexamique : (19)

Est le seul médicament antifibrinolytique possédant une AMM dans la prévention et le traitement des accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, notamment dans les méno-métrorragies, après extractions dentaires et les interventions ORL (amygdalectomie, adénectomies) l'acide tranexamique est un analogue de la lysine qui se lie aux sites de liaison lysine du plasminogène et de la plasmine. Il bloque la fixation du plasminogène et de la plasmine sur la fibrine et empêche la dégradation de cette dernière l'acide tranexamique est un inhibiteur compétitif de la fibrinolyse Plusieurs études in Vitro ont montré qu'une concentration de 10ug/ml d'acide tranexamique permet de réduire 80% de l'activité enzymatique du t-PA (tissue plasminogen Activator). Dans la cavité orale le t-PA est libéré en grande quantité en cas de trauma opératoire par les cellules épithéliales de la muqueuse orale et de la salive. L'efficacité de l'acide tranexamique dans la prévention et le traitement des saignements postextractionnels a été démontrée lors de nombreux essais cliniques En application topique (BDB ,compression d'une plaie avec une compresse imbibée de solution buvable), il n'existe aucune contre -indication ni effet indésirable .En revanche , par voie orale (comprimé de 500 mg ou solution buvable 1g/10mL) et parentérale (voie IV) , les principales contre-indications sont les antécédents de thrombose artérielle et veineuse, l'épilepsie et l'insuffisance rénale sévère.

Chapitre 2 L'oncologie et les anti-angiogéniques :

1-Le cancer et ses traitements : (20)

1-1 Histoire et origine : (20)

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 .

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 cardiovasculaires (30%). C'est une maladie qui est crainte et encore associée à la mort et à la souffrance.

1-2 Définition et mécanisme de cancérisation : (20)

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.

1-3 Caractéristiques de la cellule cancéreuse : (20)

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'angiogenèse : sécrétions de facteurs de croissance pour la formation de nouveaux vaisseaux sanguins propres à la tumeur (pour l'apport en oxygène en nutriments).
- Capacité de destruction et d'envahissement des tissus voisins et propagation dans l'organisme (métastase).

1-4 LA CLASSIFICATION TNM : (21)

Le système de classification TNM est le mode de classification le plus communément utilisé .C'est une méthode systématique utilisée pour décrire la taille, l'emplacement et l'étendue d'une tumeur.

- La lettre T (de l'anglais « tumor », tumeur) s'applique à la taille et à l'emplacement de la tumeur primitive.
- La lettre N (« node », ganglion) indique si des cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques qui drainent des liquides dans la partie du corps où est située la tumeur.
- La lettre M (« metastasis », métastase) indique si le cancer s'est propagé à d'autres régions de l'organisme.

Tableau 2: Classification TNM proposée par l'IASLC. (1)
T – Tumeur primitive
TX : Tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie
T0 : Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis : Carcinome in situ
T1 : Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronche lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche)
T1a : Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension ;
T1b : Tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.
T2 : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* :

- atteinte de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène ;
- invasion de la plèvre viscérale ;
- présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre

l'ensemble du poumon.

T2a : Tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension ;

T2b : Tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.

*Les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins

T3 : Tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y

compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleurale ou pariétale ou

le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une

atelectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le

même lobe

T4 : Tumeur de toute taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux,

trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un

autre lobe du poumon atteint

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX : Les ganglions ne peuvent pas être évalués

N0 : Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale

N1 : Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y

compris par envahissement direct

N2 : Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires

N3 : Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux contralatéraux, hilaires contralatéraux, scalènes ou sous-

claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux
M – Métastase à distance
<p>MX : Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées</p> <p>M0 : Absence de métastase à distance</p> <p>M1 : Métastase à distance :</p> <p>M1a : Nodule(s) tumoral (tumoraux) distinct(s) dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin ;</p> <p>M1b : Métastase à distance.</p>

2-Stadification :

Tableau 3: le stadification (La classification par stades) (1)			
Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	
M0			

Stade IIIA	T1, T2	N2	
M0			
	T3	N1, N2	
M0			
	T4	N0, N1	
M0			
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	
M0			
Stade IV	Tout T	Tout N	
M1			

1-5 Traitements anticancéreux : (20, 22, 23, 24)

Le but du traitement d'un cancer est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

Les traitements anticancéreux regroupent :

- La chirurgie.
- La radiothérapie.
- La radiothérapie par voie externe.
- La curiethérapie.
- Les traitements médicamenteux.
- La chimiothérapie.
- L'hormonothérapie.
- Les biphosphonates et autres anti- résorbeurs osseux.
- Les thérapies ciblées.

Ces traitements sont à visée curative ou palliative.

➤ **Le traitement curatif :**

visé à guérir définitivement le cancer ou ; au moins à induire une rémission .la rémission signifie l'absence de signes cliniques ou de symptômes en faveur d'un cancer : la maladie est donc indétectable.

➤ **Le traitement palliatif ou symptomatique :**

visé à ralentir l'évolution du cancer et à offrir un confort de vie au patient en calmant ou supprimant les symptômes pénibles de la maladie .A défaut de pouvoir guérir la maladie ; le traitement palliatif allonge l'espérance de vie et améliore sa qualité.

Le but du traitement d'un cancer est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie.

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 locorégionaux : la chirurgie et la radiothérapie,
- Les traitements généraux : la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie, la corticothérapie, les thérapies ciblées, etc....

Ces traitement peuvent être utilisés seuls ; mais le plus souvent en association avec la chimiothérapie car leurs effets sont complémentaires.

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.

La radiothérapie :

C'est un traitement fréquent pour les cancers. En effet, selon l'institut de radioprotection et de sante 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 irradiation qui consiste en l'émission de rayons (rayonnements haute énergie ou rayonnements gamma) cibles 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.

La chimiothérapie : (25, 26, 27, 28)

Est une arme thérapeutique systémique, ayant des propriétés cytotoxiques qui attaquent la masse de cellules cancéreuses. Mais aussi des cellules saines, Les effets délétères des chimiothérapies concernent ainsi les tissus à renouvellement rapide (tissu hématopoïétique, muqueuses, cheveux) .on distingue les agents cytotoxiques de ce traitement : les alkylants, les antimétabolites, les intercalants...

L'utilisation seule de la chimiothérapie pour les lésions buccales fermes est réservée à des tumeurs rares. La baisse marquée de la réponse immunitaire chez le patient sous ce traitement est un élément important dans la planification d'un traitement dentaire. La mucosite ou la stomatite est l'une des principales complications de la chimiothérapie. Cette affection cause de la douleur et peut nuire à la mastication et à la déglutition.

L'objectif peut être la guérison du patient, mais souvent que palliatif. Elle se combine dans la plupart des indications dans une stratégie thérapeutique plus globale, associant traitement locorégionaux chirurgicaux et/ou radio thérapeutiques. Par rapport à ces traitements, on définit la chimiothérapie adjuvante, et néo adjuvante ou première.

Chimiothérapie adjuvante : est administrée après un traitement local ou locorégional d'un cancer pour lequel le risque d'évaluation métastatique est élevé. La fréquence des effets secondaires sont rare 10%.

Chimiothérapie néo-adjuvante ou premier : est administrée avant le traitement local ou locorégional d'un cancer, les effets secondaires sont fréquente 40%.

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 et le but de l'immunothérapie va être de lever cette inhibition. De cette manière, le système immunitaire est réactif, 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 utilisées en association à la chimiothérapie.

Il est intéressant de savoir que l'immunothérapie est considérée comme une option obsolète comparée au traitement classique 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.

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 œstrogènes pour les cancers du sein et de l'endomètre) : l'hormonothérapie repose donc sur la diminution de la production 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.

Les thérapies ciblées, qu'est-ce que c'est ?(22)

Les thérapies ciblées constituent une nouvelle classe thérapeutique du traitement du cancer dont le nombre de molécules disponibles n'a cessé d'augmenter au cours des 15 dernières années.

Le qualificatif « ciblé » fait référence au fait que ces traitements sont développés pour bloquer une anomalie moléculaire identifiée dans la tumeur et impliquée dans les mécanismes de l'oncogenèse (prolifération tumorale, angiogenèse...). Ces thérapies visent les anomalies moléculaires plutôt que l'origine de la tumeur primitive. Elles font partie de ce que l'on désigne sous le terme de « médecine de précision ».

Les thérapies ciblées bloquent la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses, en interférant avec les altérations moléculaires qu'elles présentent ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement et de leur dissémination.

2-L'ANGIOGENÈSE :

2-1L'Angiogenèse physiologique : (29)

L'angiogenèse est le processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux sanguins préexistants et de cellules endothéliales. L'angiogenèse physiologique débute par la dilatation de vaisseaux préexistants comme les capillaires. Leur perméabilité augmente grâce à l'activation des cellules endothéliales qui se détachent, migrent et prolifèrent pour former de nouveaux bourgeons. Ces cellules endothéliales se connectent ensuite entre elles pour former un réseau vasculaire organisé qui permet un flux sanguin. Ce processus est primordial pour l'ovulation, la cicatrisation et la reproduction. Dans ces situations physiologiques, la prolifération cellulaire et l'apoptose sont des processus équilibrés.

2-2L'Angiogenèse pathologique : (29, 30)

L'angiogenèse peut cependant devenir pathologique lorsque la croissance des nouveaux capillaires devient incontrôlée. La néovascularisation excessive peut alors concourir à la progression de diverses maladies comme les rétinopathies, les hémangiomes infantiles, l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, les ulcères duodénaux et la progression tumorale.

À la différence de l'angiogenèse physiologique, l'angiogenèse tumorale est irrégulière et immature car sa vitesse et sa croissance sont excessives. Les vaisseaux tumoraux ont une architecture hétérogène et leur état de différenciation et d'approvisionnement sanguin conduit à des saignements, à une perte des protéines plasmatiques et à une destruction de l'architecture vasculaire normale.

Dans le cas des cancers, l'angiogenèse est indispensable pour la survie des cellules tumorales, l'invasion locale et les métastases. Dans ces situations, la néovascularisation étend le lit vasculaire, provoquant la croissance tumorale et la continuité avec la circulation systémique. Ces changements sont une condition sine qua non pour que les tumeurs dépassent la taille microscopique.

2-3Les facteurs d'angiogenèse : (29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 43, 44)

- Il existe de nombreuses molécules impliquées dans la régulation de l'angiogenèse, telles que des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion, des protéinases, des protéines de la matrice extracellulaire, des facteurs de transcription et des molécules de signalisation. (29)

- La recherche de molécules impliquées dans la régulation de l'angiogenèse a conduit à l'identification de plusieurs familles aux fonctions différentes, comprenant des facteurs de croissance polypeptidiques (cytokines), des molécules d'adhérence et des enzymes protéolytiques. Il est important de souligner qu'un rôle dans la régulation endogène (in vivo) de

l'angiogenèse n'a pu être démontré que pour un nombre très restreint de ces molécules, même si d'autres sont capables de stimuler ou d'inhiber l'angiogenèse dans divers modèles expérimentaux in vitro. (31)

- Parmi les cytokines impliquées dans la régulation positive de l'angiogenèse, les mieux étudiées appartiennent aux familles du vascular endothelial growth factor (VEGF) et du fibroblast growth factor (FGF). Trois autres familles de cytokines ont été impliquées dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, notamment pour l'assemblage de leur paroi et le maintien de l'intégrité vasculaire. Ces trois familles comprennent le (PDGF platelet-derived growth factor), en particulier le PDGF-BB. (32, 43, 44)

- Récemment, une quatrième famille a été identifiée, celle des éphrines, dont certains membres sont impliqués dans l'angiogenèse et dans la spécification des lits vasculaires artériels ou veineux. (33)

Le VEGF et l'angiopoïétine sont les deux seuls représentants des facteurs angiogéniques connus qui soient capables d'agir sélectivement sur les cellules endothéliales Le vegf (vascular endothelial growth factor)

-Est un régulateur clé de l'angiogenèse physiologique pendant : l'embryogenèse, la croissance squelettique et les fonctions reproductrices ; il a également été impliqué dans l'angiogenèse pathologique. (34)

Le facteur de croissance vasculaire VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) a été décrit pour la première fois en 1983 et sa structure protéique a été élucidée en 1990 par D. Senger et H. Dvorak. Est une glycoprotéine très hautement conservée qui a des propriétés importantes sur l'endothélium vasculaire et sur sa perméabilité. (29)

-Le VEGF se lie à deux récepteurs à activité tyrosine kinase exprimés par les cellules endothéliales et hématopoïétiques : le récepteur de type 1 (VEGF receptor-1 ou VEGFR-1) et le récepteur de type -2 (VEGFR2). Après liaison avec le VEGF, le VEGFR-2 transmet des signaux mitogéniques, alors que le VEGFR-1 et le VEGFR-2 induisent des signaux migratoires. In vitro, le VEGF stimule la prolifération des cellules endothéliales, la production d'enzymes protéolytiques extracellulaires et la formation de structures multicellulaires pourvues de lumières ressemblant à des capillaires sanguins (angiogenèse en culture). L'expression du VEGF est fortement augmentée dans plusieurs types cellulaires par l'hypoxie, un stimulus angiogénique de première importance. (31)

-Le VEGF joue donc un rôle important dans les premières phases de l'angiogenèse.(35)

-Il faut cependant souligner que le VEGF est nécessaire, mais probablement pas suffisant à lui seul, pour induire l'angiogenèse, et que la présence d'autres régulateurs positifs de l'angiogenèse, et/ou la perte de régulateurs négatifs, est requise pour le déclenchement d'une réponse néovasculaire complète. Par exemple, un effet de synergie entre VEGF et FG basique a été observé dans l'induction de l'angiogenèse in vitro. (36)

La famille des VEGF, qui compte des membres nouveaux et récents, est impliquée non seulement dans l'angiogenèse, mais également dans la régulation de la lymphangiogenèse. (37)

Le FGF (the fibroblast growth factor) : Ce système joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité vasculaire en améliorant la stabilité de la cadhérine aux jonctions adhérentes cependant le mécanisme moléculaire précis n'est pas bien compris. (38)

2-4 Les angiopoïétines : (33, 39)

Représentent une famille de cytokines récemment identifiées, dont la connaissance a contribué de manière importante à la compréhension des mécanismes moléculaires qui règlent la maturation des vaisseaux sanguins au cours de l'angiogenèse. (33)

L'angiopoïétine-1 (Ang1) est un agoniste du récepteur à activité tyrosine kinase Tie2, dont l'expression est restreinte aux cellules endothéliales et hématopoïétiques. Au cours de l'embryogenèse, Ang1 est exprimée dans le mésoderme entourant les vaisseaux en voie de formation. L'étude génétique de la fonction d'Ang1 chez la souris a montré son importance dans le remodelage du plexus vasculaire primitif, dans le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux et dans le recrutement de cellules périvasculaires. L'angiopoïétine-2 (Ang2), un deuxième ligand de Tie2, se lie avec une affinité semblable à celle de l'Ang1, mais inhibe la phosphorylation de Tie2 induite par Ang1. Ang2 est donc un antagoniste d'Ang1. Sur la base de ces résultats, il a été proposé que Ang2 est un facteur proangiogénique qui, en antagonisant la fonction stabilisatrice de Ang1, rendrait l'endothélium vasculaire plus susceptible de répondre à des facteurs angiogéniques comme le VEGF. Des travaux récents ont montré que le VEGF, le FGF basique et l'hypoxie induisent, dans les cellules endothéliales, l'expression d'Ang2. (39)

Cela suggère : (1) qu'une augmentation de Ang2 pourrait représenter une composante importante de l'angiogenèse, indépendamment de la nature du stimulus angiogénique, et (2) qu'une augmentation de l'expression d'Ang2 pourrait constituer une partie du mécanisme d'action des facteurs angiogéniques. L'induction de l'expression d'Ang2, en inhibant le signal stabilisateur d'Ang1, aurait pour but de faciliter le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux dans les premières phases d'activation de l'angiogenèse. En revanche, dans la phase de maturation des bourgeons vasculaires nouvellement formés, des facteurs stabilisateurs comme TGF-

□ □ pourraient diminuer, dans les cellules endothéliales, l'expression de Ang2, permettant ainsi le rétablissement du signal stabilisateur de Ang1

2-5 Déroulement de l'angiogenèse : (31, 36, 39, 40, 41, 42)

-Dans la vie adulte normale, les cellules endothéliales ont un taux de renouvellement très lent, l'arbre vasculaire étant en général quiescent. Le maintien de la quiescence endothéliale est probablement dû à la dominance de régulateurs endogènes négatifs. En effet, dans les tissus adultes où il n'y a apparemment pas d'angiogenèse, on détecte aussi bien des régulateurs positifs que négatifs (42). Ces observations ont conduit à la notion d'angiogenic switch ; dans l'endothélium activé (angiogénique), les régulateurs positifs prédominent, alors que la quiescence endothéliale est maintenue par une prédominance de régulateurs négatifs. Ainsi, la notion d'angiogenic switch utilisée initialement dans un contexte de progression tumorale pour décrire le passage de la phase prévasculaire à la phase vasculaire, peut aussi s'appliquer à l'angiogenèse embryonnaire, physiologique et pathologique. Bien que cela reste à démontrer de façon définitive in vivo, l'angiogenèse serait donc due à l'induction d'un régulateur positif, ou à la perte d'un régulateur négatif, ou encore aux deux combinés (Parmi les régulateurs impliqués dans la régulation positive de l'angiogenèse, vascular endothelial growth factor (VEGF) et fibroblast growth factor (FGF)).

Un effet de synergie entre VEGF et FGF basique a été observé dans l'induction de l'angiogenèse in vitro. (36)

Une des premières étapes de l'angiogenèse (phase d'activation) consiste en un détachement des cellules périvasculaires des cellules endothéliales, faisant suite à l'induction d'Ang2 par l'hypoxie. (40)

Cela inactive l'effet stabilisateur d'Ang1 et conduit au désassemblage de la paroi vasculaire, permettant ainsi aux cellules endothéliales de répondre aux signaux angiogéniques activateurs. (41)

Les cellules endothéliales activées dégradent ensuite leur lame basale sous-jacente à l'aide d'enzymes protéolytiques, et migrent dans le stroma environnant, formant des bourgeons vasculaires initialement dépourvus de lumière (cordons cellulaires). Dans un deuxième temps (phase de maturation), les cellules endothéliales de ces bourgeons cessent de proliférer et de migrer, forment une lumière, déposent une nouvelle lame basale, et recrutent des cellules périvasculaires. Un flux sanguin peut dès lors s'établir dans les vaisseaux néoformés. Ces événements sont la conséquence d'une diminution locale de l'expression/activité de VEGF et d'Ang2, probablement due à une augmentation de l'activité de TGF- β (39) ou à la réduction de l'hypoxie, ce qui rétablit le signal d'Ang1. Ang1, à l'inverse d'Ang2, est exprimé de manière

constitutive dans de nombreux organes et favorise le recrutement des cellules périvasculaires ainsi que la maturation des vaisseaux nouvellement formés. Le recrutement des cellules périvasculaires se fait aussi par l'intermédiaire de cytokines produites par les cellules endothéliales, comme le TGF- β et le PDGF-BB. Le rôle précis des éphrines et de leurs récepteurs dans la formation et la morphogénèse vasculaire reste à établir. (31)

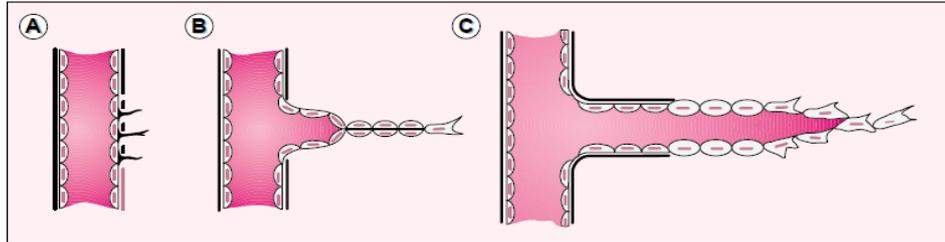


Figure 4. Représentation schématique de l'angiogenèse. A. Activation des cellules endothéliales suite à l'induction d'un régulateur positif (ou à la perte d'un régulateur négatif, ou aux deux). L'activation est suivie par la dégradation de la lame basale et par l'extension de fins processus cytoplasmiques en direction de la source du stimulus. B. Migration des cellules endothéliales dans la matrice et formation d'un bourgeon capillaire. Prolifération des cellules situées en arrière du front migratoire. Formation d'une lumière dans la région proximale du bourgeon capillaire. C. Maturation du bourgeon capillaire, impliquant la reconstitution de la lame basale. L'anastomose avec un bourgeon contigu va engendrer un réseau capillaire fonctionnel.

m/s n° 12, vol. 16, décembre 2000

Figure 4: Représentation schématique de l'angiogenèse (31).

3-Les anti-angiogéniques :

3-1 Définition des antiangiogéniques : (53, 45)

-Anti : contre.

-Angiogénique : l'angiogenèse.

Les anti-angiogéniques (AAG) font partie de la grande famille des thérapies ciblées anti-cancéreuses (TCA).

Ce sont des nouvelles molécules qui s'opposent à la formation des nouveaux vaisseaux sanguins (néo-vascularisation) par les tumeurs, actuellement ces agents thérapeutiques agissent selon différentes approches soit en empêchant la liaison des VEGF à leurs récepteurs ; soit en inhibant l'activité tyrosine kinase des VEGFr. L'intérêt des antiangiogéniques repose sur le blocage de la croissance tumorale tout en freinant l'angiogenèse pathologique.

3-2 Mécanisme d'action des anti-angiogéniques : (45, 46, 47, 48, 50, 51)

L'intérêt du traitement antiangiogénique repose sur l'hypothèse que l'inhibition de l'angiogenèse doit empêcher la croissance tumorale tout en étant mieux toléré que les traitements anticancéreux conventionnels. En bloquant le développement des vaisseaux tumoraux, les antiangiogéniques diminueraient la perfusion de la tumeur et activeraient

l'apoptose et la nécrose des cellules tumorales. Ceci devrait conduire à une diminution de la masse tumorale.

Parmi les thérapeutiques actuelles ; il existe deux familles de molécules :

3-2-1 Molécules qui ciblent l'angiogenèse :

➤ Les anticorps monoclonaux :

Ce sont des molécules de poids élevé qui vont se fixer à une cible extracellulaire, leur mode d'administration est par voie parentérale (sous cutané ou intraveineuse). La dénomination internationale commune des anticorps monoclonaux porte le suffixe-mab (pour monoclonal anti body).

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

• Inhibiteur du récepteur VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor : (sorafenib;sunitinib) :

Le VEGF en est l'élément clé. Il est sécrété par la plupart des tumeurs solides et le stroma en situation d'hypoxie (besoin d'oxygène) et pour la nourriture des cellules. Il est hautement spécifique vis-à-vis de l'endothélium vasculaire et régule à la fois la prolifération et la perméabilité vasculaires.

Les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) sont présents au niveau des cellules endothéliales. Ils sont transmembranaires et possèdent une activité tyrosine kinase.

Il y a six ligands différents pour le VEGFR, notés de VEGF-A à VEGF-E et facteurs de croissance placentaire. Les ligands se fixent spécifiquement sur des récepteurs situés sur les cellules endothéliales, principalement le VEGFR-2 mais aussi le VEGFR-1 et le VEGFR-3. La liaison du VEGF-A au VEGFR-1 provoque la migration des cellules endothéliales. L'activation du VEGFR-2 provoque la prolifération des cellules endothéliales, leur perméabilité et leur survie. Le VEGFR-3 est, quant à lui, impliqué plus probablement dans la lymphangiogenèse. La liaison du VEGF au VEGFR-2 induit l'activation et l'autophosphorylation des domaines tyrosine kinase intracellulaires et déclenche la signalisation cellulaire en cascade

Les inhibiteurs sunitinib, sorafenib se lient au domaine tyrosine kinase des 3 récepteurs VEGF et l'inactivent ; Sorafenib ne se fixe qu'a VEGF 2 et 3

Le VEGFr étant inactive ne déclenchera pas de signaux intracellulaires donc la néo-angiogenèse ne pourra pas être mise en place

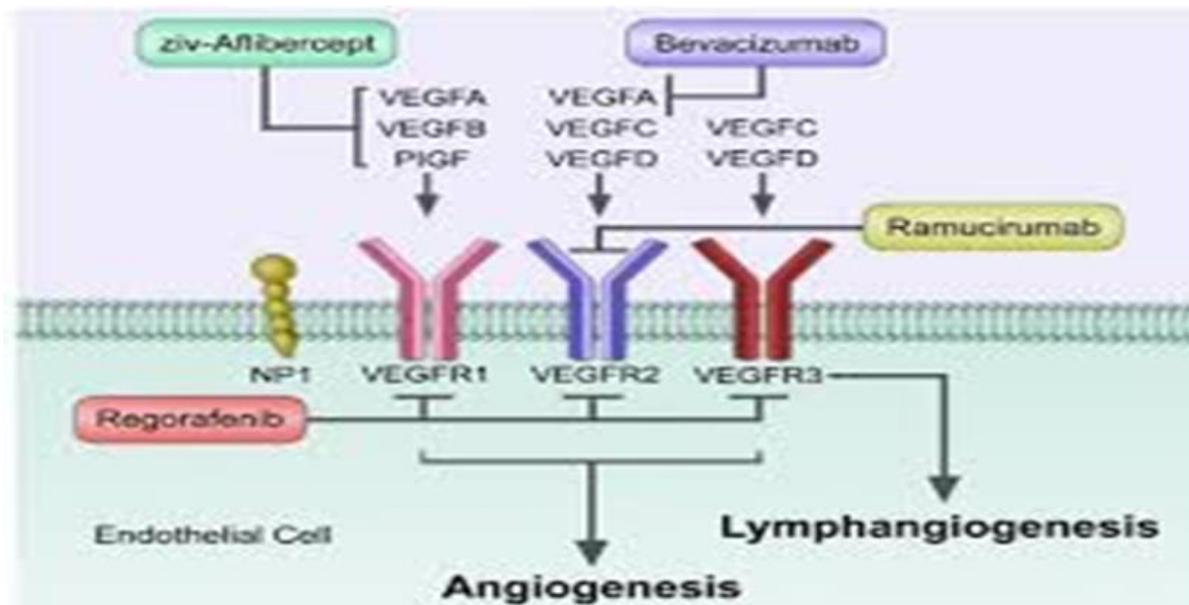


Figure 5 : schéma représentant l'inhibition des récepteurs VEGF

- Inhibiteurs du ligand VEGF : aflibercept et bevacizumab

Il existe plusieurs VEGF qui ont chacun une action spécifique, tout comme les récepteurs VEGFr.

Les anticorps monoclonaux vont se fixer aux VEGF, pour empêcher leur liaison avec leur récepteur qui se trouvent sur la membrane des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, bloquant ainsi le passage de message d'angiogenèse vers ces cellules.

Les anticorps dirigés contre les VEGF représentent l'une des premières stratégies d'inhibition de la voie VEGF à avoir été développées.

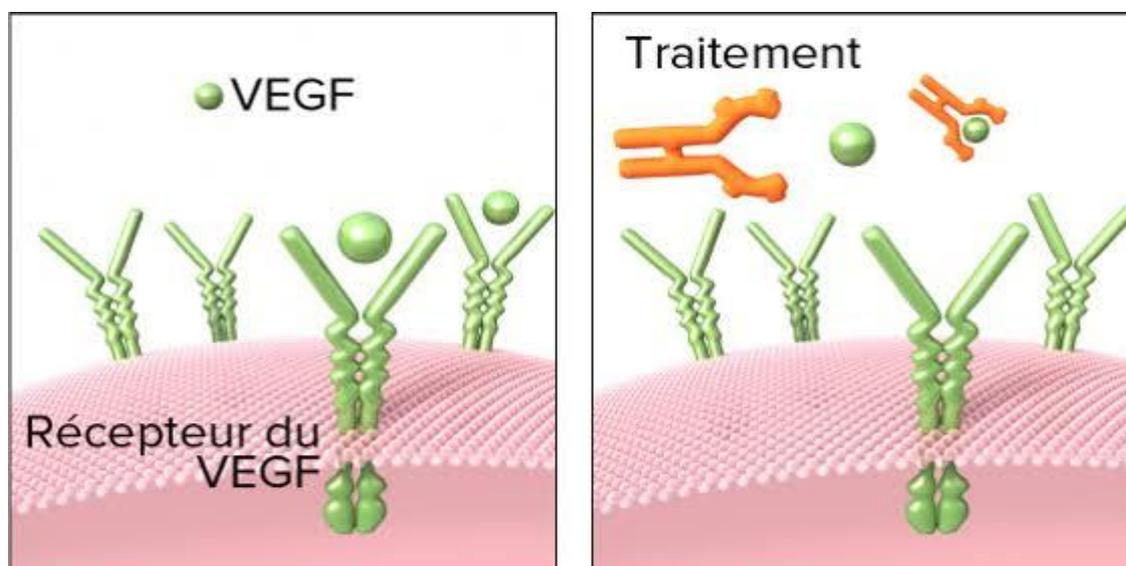


Figure 6 : Mécanisme d'action des anti-VEGF

3-2-2 Molécules qui ciblent les voies de signalisations :

➤ Les inhibiteurs de tyrosine kinase :

Les tyrosines kinases sont des enzymes qui jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intra cytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire. À l'intérieur de la cellule, d'autres protéines tyrosine kinases jouent également un rôle essentiel dans la transduction du signal. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Par voie de conséquence, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire. Dans les tumeurs solides, les inhibiteurs de tyrosine kinase induisent également une inhibition de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique

Ce sont des molécules de de bas poids moléculaire, leur mode d'administration est par voie orale.

La dénomination internationale commune des inhibiteurs de tyrosine prennent le suffixe –nib (por inhibitor).

L'activité tyrosine kinase est retrouvée en grand nombre dans la partie intracellulaire des récepteurs et au niveau des protéines intracellulaire des cascades de signalisation. Elles ont donc une place importante dans la voie de signalisation qui aboutit à un contrôle de la prolifération, survie, fonctionnement mobilité cellulaire et différenciation

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

Nous détaillerons les plus connues en les regroupant selon leurs cibles.

1) inhibiteurs de récepteur membranaires :

a) inhibiteurs du récepteur EGFR (Epidermal Growth Factor receptor):afatinib

La famille des récepteurs à l'EGF, appelée HER, comporte quatre membres : l'EGFR ou HER1, cErbB2 ou HER2, HER3 et HER4 (6). La liaison d'un ligand sur ces récepteurs est nécessaire pour provoquer la dimérisation (homo- ou hétérodimérisation) et

l'autophosphorylation. Seul HER2 n'a pas besoin de ligand et est en permanence sous une forme permettant la dimérisation. Une fois phosphorylés, ces récepteurs activent diverses voies de signalisation intracellulaires, dont les deux principales sont la voie Raf/Ras/MAP kinase et la voie PI3 kinase/AKT ; Cette signalisation est impliquée dans de nombreux processus néoplasiques comme la progression dans le cycle cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, la motilité cellulaire, l'invasion. Ces voies de signalisation activent également la production de VEGF, qui est l'élément clé de l'induction de l'angiogenèse. La dérégulation de la signalisation issue des récepteurs HER est impliquée dans l'oncogenèse ; Des mutations aboutissant à une activation constitutive ou à la surexpression des récepteurs sont retrouvées dans de nombreuses formes de cancer, parmi lesquelles les cancers du sein, des poumons, des ovaires et des reins. Ces mutations sont associées à des formes plus agressives des tumeurs. Des surexpressions de l'EGFR sont retrouvées dans la majorité des cancers des poumons, de la tête et du cou...

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

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

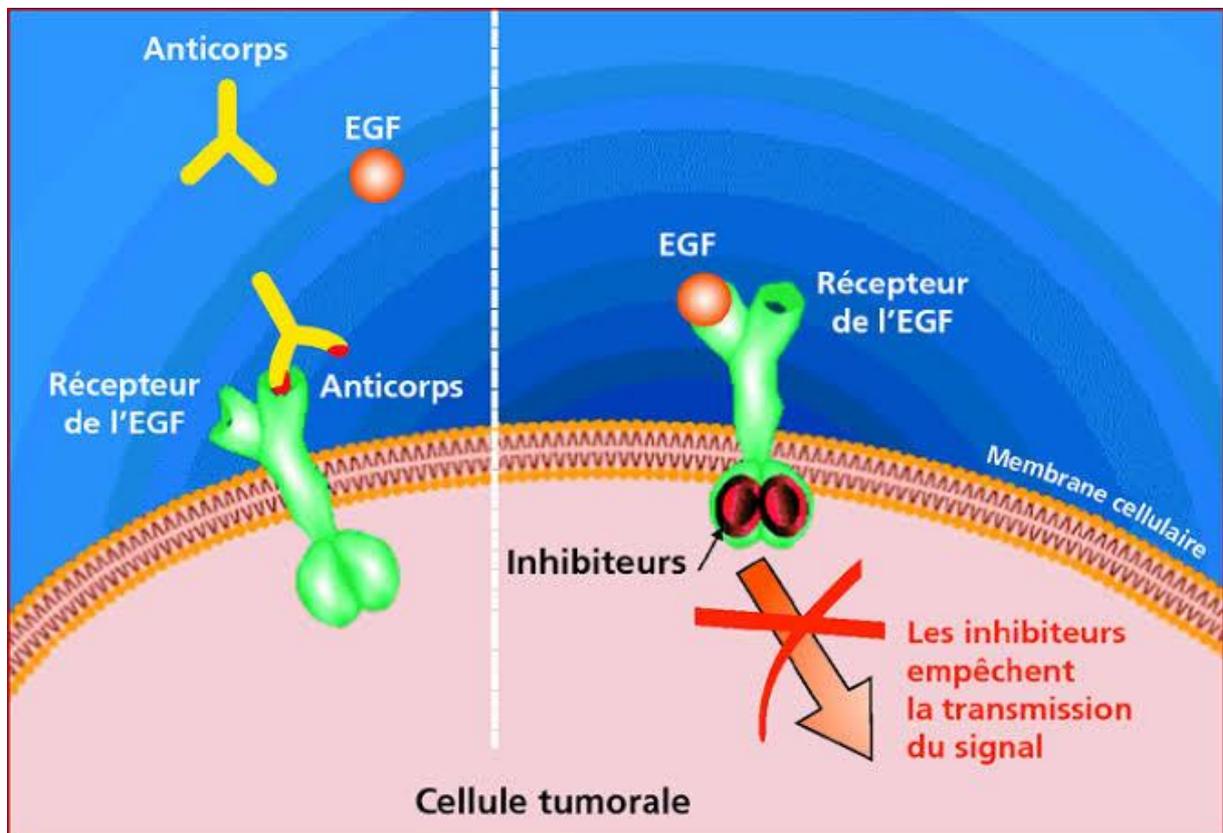


Figure 7 : mode d'action des inhibiteurs d'EGFr

a) Platelet derived growth factor receptor (PDGFR) :

Le PDGFR est un récepteur tyrosine kinase membranaire dont l'activation par le PDGF stimule de nombreuses fonctions cellulaires, parmi lesquelles la croissance, la prolifération et la différenciation. Il existe deux types de PDGFR, notés PDGFR α et PDGFR β . Leur activation aboutit à la transformation cellulaire et à la génération d'un signal mitotique. Les deux types de récepteurs sont fréquemment surexprimés dans de nombreuses tumeurs solides mais également dans le stroma. Ces caractéristiques font du PDGFR une cible importante pour le développement d'agents thérapeutiques spécifiques. Les inhibiteurs de PDGFR vont provoquer l'inactivation de la tyrosine kinase en empêchant le passage de signal vers l'intérieur de la cellule et par la suite la croissance de la tumeur est stopper.

L'imatinib un inhibiteur des tyrosines kinases du PDGFR, il inhibe les processus cellulaires contrôlés par le PDGF, In vitro, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale.

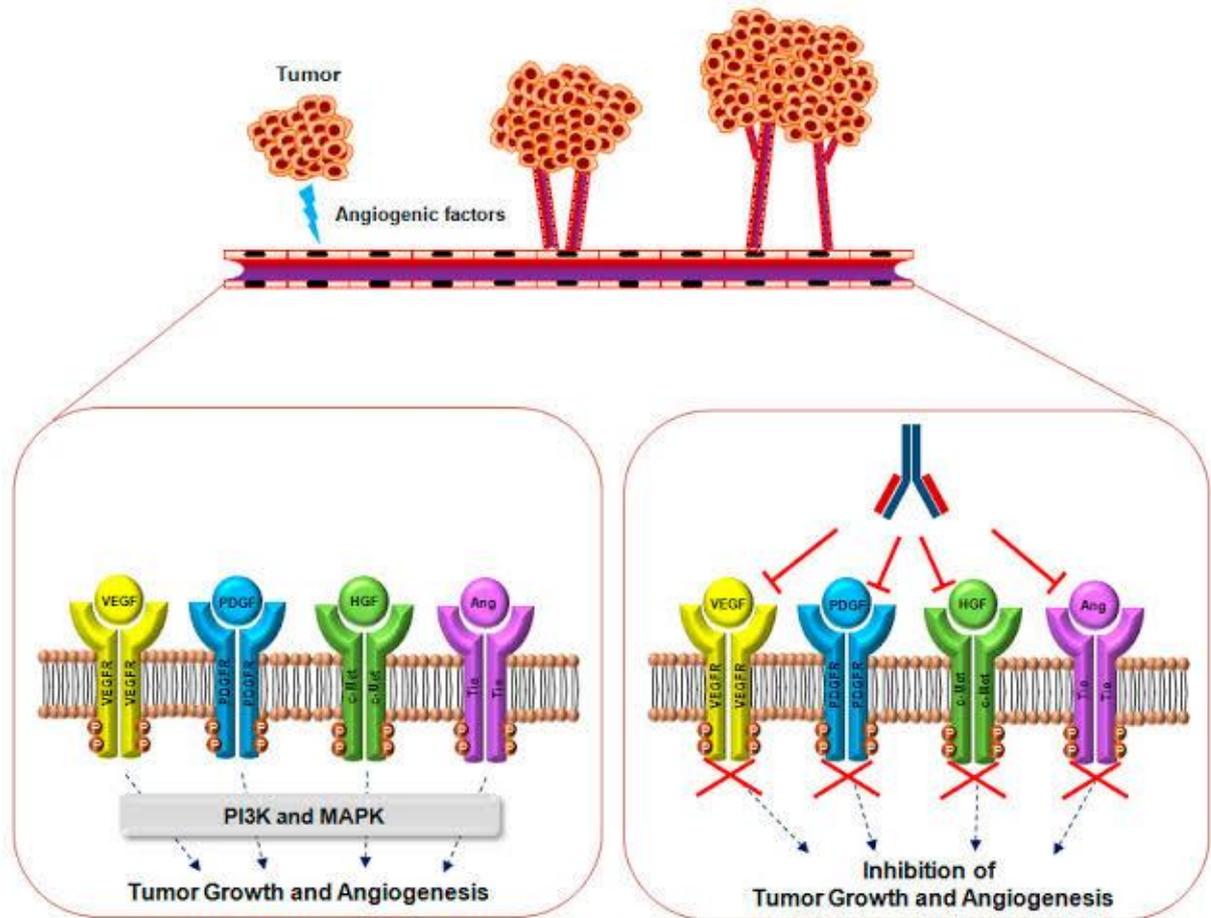


Figure 8: le rôle des inhibiteurs de PDGFR dans le blocage de prolifération des cellules cancéreuses.

2/ Inhibiteurs des protéines cytoplasmiques impliquées dans les voie de signalisation :

a) Inhibiteurs de la voie de signalisation Ras-Raf-MEK-ERK OU (RAS-ERF) :

La voie de signalisation Ras-Raf-MEK-ERK (dite des MAP kinases) est une des mieux connues en biologie tumorale. Elle est initiée par des facteurs de croissance EGF, HER et autre, et régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la prolifération, la survie, la migration,

L'angiogenèse et la différenciation cellulaire en transportant le signal de l'extérieur de la cellule jusqu'au noyau cellulaire, Elle est activée de façon aberrante dans de nombreux cancers, le plus souvent par des mutations activatrices des gènes de l'EGFR, de KRAS ou de BRAF

Cette voie de signalisation est classiquement activée suite à la liaison d'un facteur de croissance à un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase comme la liaison de

l'EGF avec l'EGFR, VEGF avec VEGFR et HER2 avec son ligant. Les composants de cette voie sont les protéines suivantes : RAS, RAF, MEK, ERK figure5

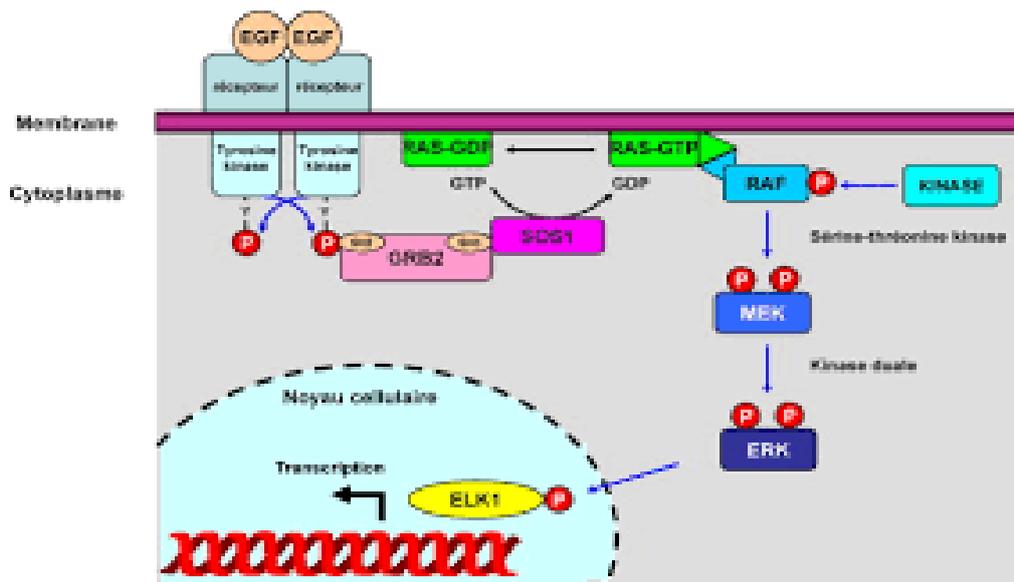


Figure 9 : schéma montrant l'activation physiologique de la voie de RAS/ERK

En cas de cancer, l'activation anormale de la voie RAS-ERK est à cause de plusieurs altérations moléculaires des protéines citées, notamment au niveau des proto-oncogènes codant pour la protéine RAS ou la protéine RAF, et qui peuvent arriver aux différents niveaux de la cascade de voie de signalisation, en les expliquant ci-dessous

b) inhibiteurs des EGFR et HER2 :Epidermal Growth Factor et Humain Epidermal Growth Receptor:

Fréquemment dans les tumeurs, notamment dans les cancers colorectaux, on trouve une surexpression des récepteurs membranaire EGFR et HER, et par conséquent on remarque une activation accrue de la cascade de signalisation RAS-ERK aussi la mutation du gène de l'EGFR au niveau du domaine extracellulaire, responsables de la synthèse d'un récepteur anormal ayant perdu ce domaine et activé de manière constitutive ou mutations du domaine tyrosine-kinase intracellulaire.

Pour stopper ce processus tumoral on utilise des anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR (le Cetuximab en extracellulaire et le Gefitinib en sa partie intracellulaire) ou HER2, qui la majorité d'entre eux sont en association avec la gemcitabine figure 6

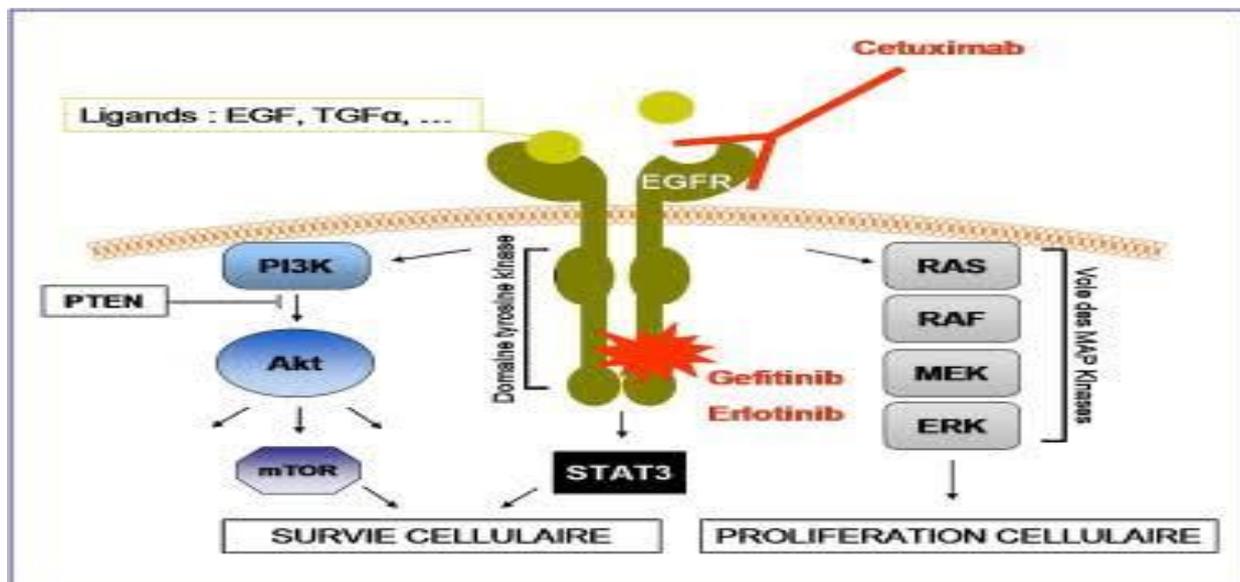


Figure 10: ciblage de récepteur EGF pour l'inactivation de la voie RAS/ERK

D'autres thérapies ciblées dirigées contre des récepteurs à activité tyrosine kinase capables d'activer la voie de Ras-ERK et surexprimés dans les cancers comme (VEGFR, PDGFR [Platelet-Derived Growth Factor Receptor], FGFR [Fibroblast Growth Factor Receptor], c-Kit, c-Met

c) **inhibiteurs de la RAS :**

La famille des proto-oncogènes RAS comprend trois gènes bien caractérisés HRAS, NRAS et KRAS. Elles sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C terminale. Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases, et jouent un rôle important dans la transmission de signaux extracellulaires provenant des récepteurs membranaires vers le noyau, aboutissant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs membranaires dont l'EGFR .et par la suite les protéines RAS actives vont aussi activer les protéines de la famille RAF1, constituée des sérine-thréonine-kinases ARAF, BRAF et CRAF.

KRAS est un des oncogènes les plus fréquemment activés dans les cancers puisqu'environ 20 % des tumeurs humaines ont une mutation activatrice de ce gene . La présence de telle mutation au niveau tumoral est responsable d'une activation acquise anormale de la voie RAS/MAPK en aval de l'EGFR, et totalement indépendante de la fixation du ligand à ce dernier, Les gènes NRAS et HRAS sont beaucoup moins souvent mutés

Les inhibiteurs de RAS jusqu'ici développés sont en fait des inhibiteurs de la RAS farnésyl transférase (enzyme intervenant dans le processus d'ancrage de RAS à la membrane

cellulaire) Ils sont en cours d'évaluation mais aucun à ce jour n'a montré des résultats assez significatifs pour obtenir une AMM dans le traitement des cancers.

D'autres stratégies innovantes ciblant Ras ont été testées. Un vaccin peptidique ayant pour but de stimuler l'immunité contre les cellules cancéreuses, Une autre stratégie consiste en l'utilisation d'ARN antisens ou interférants ciblant

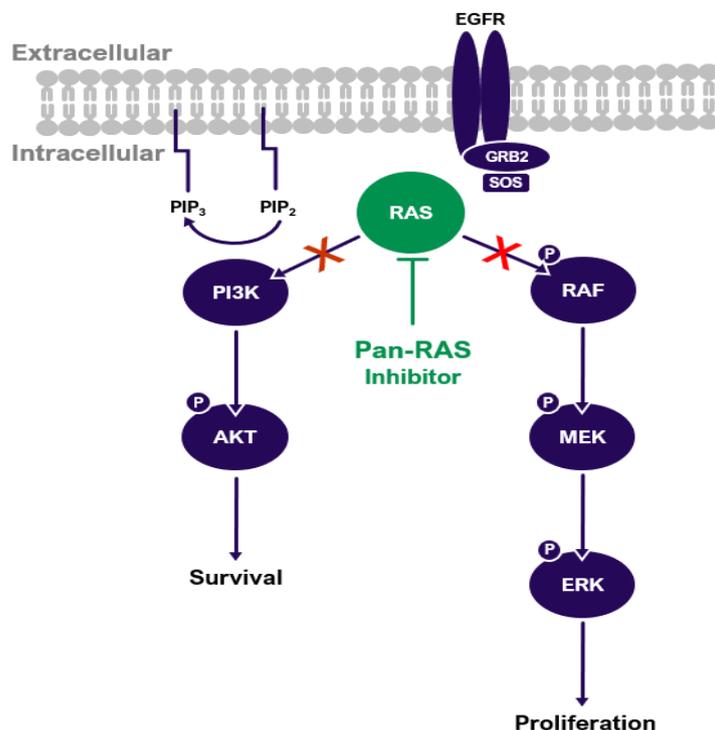


Figure 11: thérapie cible la protéine RAS.

d) inhibiteur de la protéine RAF :

L'activation de Ras conduit à l'activation de différents effecteurs, dont Raf, sa cible la plus connue, mais aussi les voies de PI3K-Akt-mTOR et RalGEF-Ral. Les protéines Raf (ARAF, BRAF et RAF-1) sont des sérine/thréonine kinases dont l'activité est modulée par des phosphorylations/déphosphorylations sur différents domaines, par des dimérisations et par des interactions avec de nombreux cofacteurs. Les kinases Raf ont de multiples cibles, dont les MEK1 (Mitogen-activated Extracellular-signalregulated Kinases 1) et MEK2, à fin de solliciter la prolifération cellulaire de la tumeur. Parmi les différentes isoformes, BRAF est le plus puissant activateur de MEK (2).

Des inhibiteurs de cette cible ont été développés avec un certain succès dans les tumeurs à BRAF muté ; deux molécules ciblant Raf ont été évaluées. Le sorafénib est un inhibiteur multikinase, conçu initialement pour cibler spécifiquement Raf et Le NVP-AAL881 qui est un inhibiteur "double cible" de Raf et de VEGFR2 montrant un résultat intéressant dans

la phase préclinique. en bloquant la protéine RAF la cascade de signalisation RAS/ ERK sera interrompue figure 8 et 9, et la masse tumorale sera diminuer.

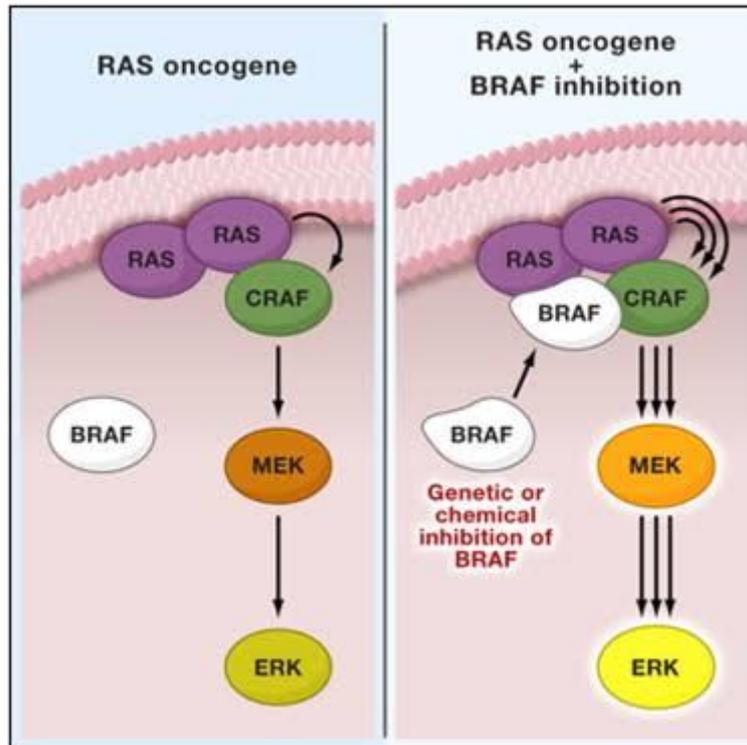


Figure 12: rôle de l'inhibiteur de protéine RAF

e) inhibiteurs des protéines MEK1 et MEK2 : (Mitogen-activated Extracellular-signal-regulated Kinase)

La kinase MEK occupe une position stratégique dans la voie de signalisation de Ras-ERK du fait qu'elle a un nombre limité d'activateurs (les kinases Raf) et deux cibles seulement ce qui en fait une bonne candidate pour les thérapies ciblées ; MEK1 et MEK2 ont une double activité tyrosine et sérine/thréonine kinase , Elles activent par phosphorylation leurs cibles ERK1 et ERK2 de manière hautement spécifique ce qui entraîne sa translocation au niveau du noyau et aboutit indirectement à stimuler l'expression d'un grand nombre de gènes, en particulier ceux de la cycline D1 et de cdk6 ayant un rôle majeur dans l'initiation du cycle cellulaire . En ca des tumeurs La voie de transduction de signal passant par les protéines RAS/RAF apparaît donc activée de manière constitutive et par Conséquence la transcription dans le noyau sera accrue d'où l'intérêt de inhibiteur des MEK (MEKi) FIGURE 9.

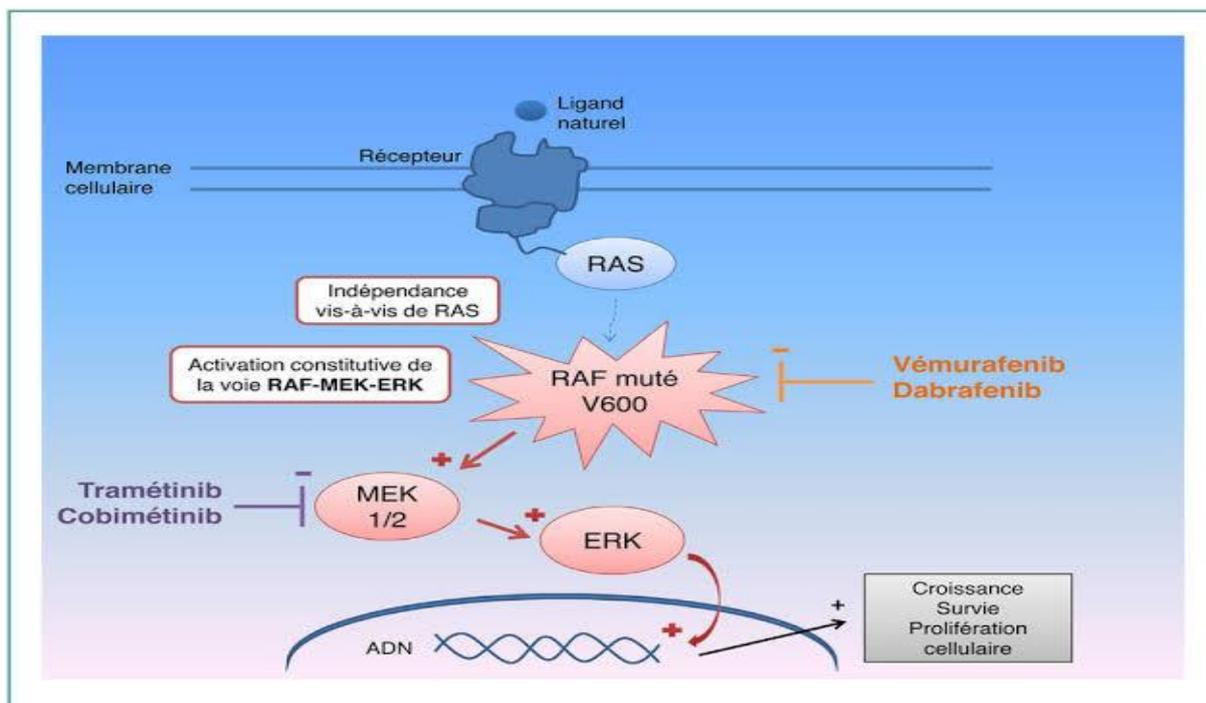


Figure 13: schéma présentatif de mécanisme d'inhibition des protéines RAF et MEK.

On peut trouver aussi d'autres types de protéine à activité tyrosine kinase pour d'autres voies de signalisation qui à l'état normal sont déclenchées pour la régulation de cycle cellulaire, mais en cas de perturbation de structure ou de fonction de ces protéines et aux différents niveaux des cascades de signalisation les cellules cancéreuses subissent des proliférations et la tumeur grandit et a des métastases par exemple : la protéine Mtor, Bcr-abletc.

3- inhibiteurs multicibles de l'activité tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de kinase agissent selon un mode compétitif avec l'ATP pour bloquer la phosphorylation des sites tyrosine kinase intracellulaires. La plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase sont capables de bloquer, à des degrés différents, plusieurs protéines cibles. Cette approche permet d'envisager, avec une seule molécule thérapeutique, de bloquer dans un premier cas toute possibilité d'échappement par le recrutement de voies de signalisation annexes c'est le cas de la molécule lapatinib (Tyverb®)

Une stratégie multicible permet d'inhiber plusieurs processus impliqués dans le développement tumoral. Ainsi, par exemple, pouvons-nous disposer actuellement d'inhibiteurs de tyrosine kinase dirigés contre les récepteurs à l'EGF et les récepteurs au VEGF, comme le vandetanib.

3-3 CLASSIFICATION DES MOLÉCULES ANTI-ANGIOGÉNIQUES, PROPREMENT-DITES : (53, 54, 55)

Il existe plusieurs classifications : mais en générale Deux grandes familles peuvent être individualisées :

- Les anti-angiogéniques purs :

- Les anticorps monoclonaux comme le Bévacizumab.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase comme le sunitinib, le sorafénib, le pazopanib.

- Les molécules à action anti-angiogénique : l'existence d'autres molécules connues pour leur effet anti-angiogénique, sans être des AAG purs: tels que :

- BPs (biphosphonates): (le Zolédronate et le Pamidronate),
- Anti-RANK-L : Le Dénozumab (XGEVA®)
- Anti-EGF : (Facteur de Croissance Epidermique): Le Cetuximab ,L'Erlotinib...
- Anti-TNFα : (Facteur de Nécrose Tumorale) : Le Thalidomide (THALIDOMIDER), le

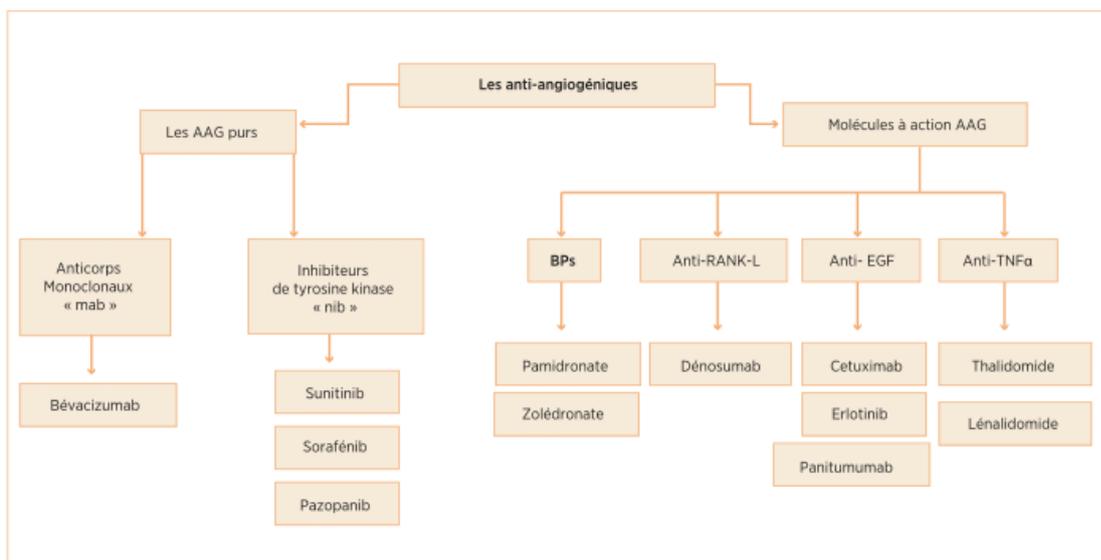


Figure 14: la classification des anti angiogénique. (53)

Lenalidomide (REVLIMIDR).

Les anti-angiogéniques sont classés :

Selon le cadre des traitements anticancéreux en deux catégories :

-Molécules agissant au niveau extracellulaire : anticorps monoclonaux, ou protéines de fusion recombinante, dirigées, spécifiquement, contre les facteurs pro-angiogénique, ou leurs récepteurs ; généralement, utilisées en association avec d'autres agents cytotoxiques. Ce sont les molécules qui se terminent par le suffixe mab, tel que : Bévacizumab. (Avastin)

-Molécules agissant au niveau intracellulaire : petites molécules organiques inhibitrices de l'activité tyrosine kinase des récepteurs aux facteurs de croissance : utilisées en monothérapie. Ce sont les molécules qui se terminent par le suffixe nib, tels que : axitinib (inlyta), sorafenib (nexavar), pazopanib (votrient), et sunitinib (suent)).

Selon leurs Cibles :

-Les inhibiteurs du récepteur VEGF (vascular endothelial growth factor) : axitinib (inlyta), sorafenib (nexavar), pazopanib (votrient), et sunitinib (suent).

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 transmembranaires 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-angiogenèse alors que VEGFr1 et VEGFr3 participent à l'angiogenèse lors du développement embryonnaire (VEGFr » est également impliqué dans la lymphangiogenèse) Sunitinib, se lie au domaine tyrosine kinase des 3 récepteurs du VEGF et l'inactive. Sorafenib ne se fixe qu'à VEGFr2 et 3.

Le VEGFr étant inactivé ne déclenchera pas de signaux intra-cellulaires donc la néo-angiogenèse ne pourra être mise en place.

-Inhibiteurs du ligand VEGF : Bévacicumab (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'angiogenèse aux cellules endothéliales

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 stroma les gastro intestinales.

Selon leur mécanisme d'action :

-action inhibitrice directe sur les cellules endothéliales (classe principalement constituée de facteurs endogènes anti-angiogéniques).

-action sur les facteurs de croissance impliqués dans angiogenèse et leurs récepteurs.

-action ciblant les protéines responsables de l'invasion des tissus par les vaisseaux néoformés.

-action mixte sur les cellules tumorales et endothéliales.

(Les anticorps anti-PlGF Un nouvel outil thérapeutique anti-angiogénique ? Ariane Galaup, Stéphane Germain)

3-4 Les molécules anti-angiogéniques :

Bévacizumab (AVASTIN®) : (56)

-Généralités et mode d'action : (fig15)

Le bévacizumab (Avasatin®) est la première molécule antiangiogénique qui a été développée en 1997 par le laboratoire Genentech/Roche. La FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis, qui correspond à notre ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé) en France a donné sa première AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en 2004 pour le cancer colorectal métastatique au bévacizumab.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé (93% d'origine humaine et 7% d'origine murine) de type IgG 1 (Immunoglobuline G1) qui se lie au VEGF humain et en neutralise l'activité biologique

Le bévacizumab a une forte affinité pour un épitope présent sur tous les isoformes du VEGF. La fixation du bévacizumab sur cet épitope, chevauche partiellement sur la zone de liaison du VEGF humain à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 présents à la surface des cellules endothéliales. En conséquence, la neutralisation du VEGF par le bévacizumab, va empêcher la fixation du VEGF sur son récepteur membranaire, avec pour conséquence l'inhibition de l'activité tyrosine kinase intracellulaire indispensable à l'angiogenèse. Ainsi, le bévacizumab va inhiber la prolifération endothéliale en bloquant la transmission du signal nécessaire à la néo-vascularisation, à la croissance et à la dissémination tumorale.

Dès les premiers jours d'administration, la densité micro-vasculaire au sein même de la tumeur diminue. On assiste dans le même temps à une réversibilité des anomalies morphologiques (taille, forme) et fonctionnelles (perméabilité) des vaisseaux tumoraux restants.

L'administration prolongée, inhibe la néo-angiogenèse, de sorte qu'un arrêt de traitement s'accompagne rapidement de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux.

Le concept de normalisation des vaisseaux tumoraux restants permet d'expliquer l'augmentation de la délivrance des cytotoxiques à la tumeur par une meilleure qualité du réseau vasculaire. Il a donc un effet additif voire synergique avec les autres molécules employées en cancérologie, dites cytotoxiques « classiques ». C'est d'ailleurs pourquoi, le bévacizumab est associé à d'autres chimiothérapies.

Cette normalisation s'accompagne d'une meilleure oxygénation tumorale, ce qui rend la tumeur radio-sensible. La variabilité de la radiosensibilité varie d'un facteur de un à trois, de condition hypoxique à une situation de normoxie.

Le mode d'administration du bévacizumab se fait par voie veineuse centrale, en perfusion lente en milieu hospitalier.

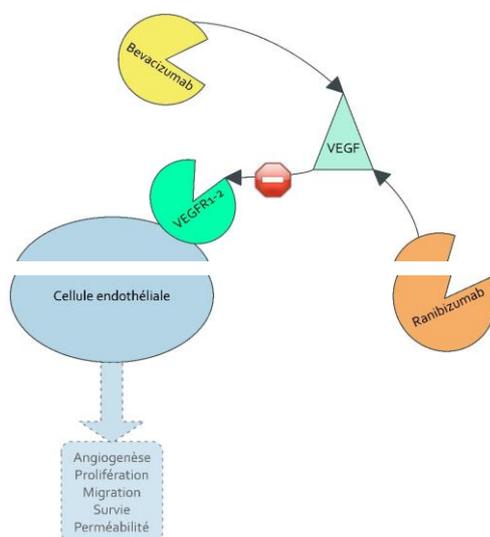


Figure 15: Mécanisme d'action du bevacizumab et du ranibizumab (57)

-Les indications : (59, 60, 61, 62)

- ✓ Cancer colorectal métastatique
- ✓ Cancer mammaire métastatique
- ✓ Cancer pulmonaire avancé

-Les contres indications : (59, 60, 61, 62)

- ❖ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- ❖ Hypersensibilité aux produits cellulaires ovariens de hamster chinois (CHO) ou à d'autres anticorps humains ou humanisés recombinants.
- ❖ Grossesse.

-Les effets indésirables généraux : (63, 64, 68)

Sa tolérance et son efficacité dans certains cancers en premier ligne thérapeutique sont évaluées dans plusieurs études cliniques randomisées, mais comme chaque molécule celle a des évènements indésirables :

- Une asthénie, diarrhée et nausées sont les plus fréquemment observés.
- Des perforations gastro-intestinales , des hémorragies et des thromboembolie artérielles sont les effets les plus graves.
- L'hypertension artérielle (HTA) est également une complication fréquente retrouvée chez 5 à 61 % des patients traités par bévacizumab et pourrait être un reflet clinique de l'efficacité de cette classe thérapeutique .
- Proteinurie ; Le taux de survenue d'une proteinurie lie 'e a ` l'administration du bevacizumab varie entre 21 et 64 % selon les etudes
- un saignement postopératoire et complication de la cicatrisation des plaies (emc).

***Sunitinib* : (56)**

-Généralités et mode d'action :(fig16)

Le Sunitinib est un inhibiteur des récepteurs à la tyrosine kinase (RTK) développé par le laboratoire américain Pfizer. Qui sont impliqués dans la croissance tumorale. Il va bloquer la néo-angiogenèse tumorale et la progression métastatique du cancer.

Il a été identifié comme inhibiteur de plusieurs récepteurs : (VEGF, PDGFR,

KIT, RET, CSF1R, FLT3). Plusieurs cas d'ONJ ont été décrits sur des patients traités par sunitinib pour des carcinomes rénaux avec métastases osseuses. Le sunitinib est administré seul ou en association avec des biphosphonates.

Le sunitinib est administré par voie orale sur le long terme contrairement aux chimiothérapies conventionnelles qui sont utilisées sur un temps limité.

Le Sunitinib est actuellement commercialisé sous le nom de SutentR ; il est administré sous forme de gélules dans les cancers du rein avancés et les tumeurs stromales digestives. C'est un traitement de deuxième intention

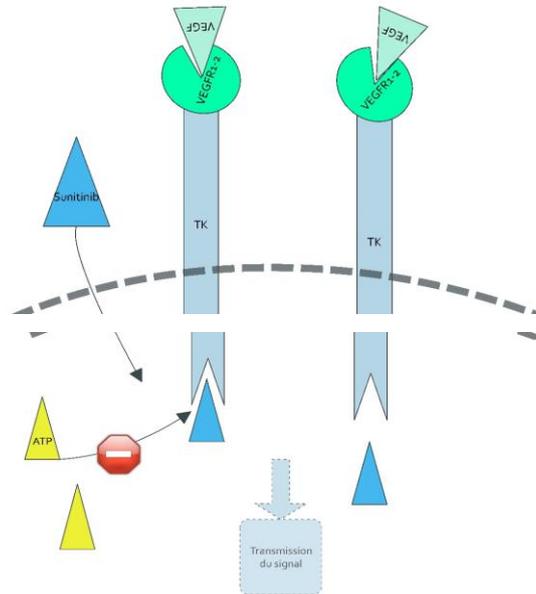


Figure 16 : Mécanisme d'action du sunitinib(57)

-Les indications : (59, 60, 61, 62)

- ✓ Carcinome rénal métastatique
- ✓ Tumeurs neuroendocrines du pancréas
- ✓ Tumeurs stromales gastro-intestinales

-Les contre indications : (59, 60, 61, 62)

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

-Les effets indésirables généraux : (64 ,65)

En effet, des effets secondaires ont été reportés :

- Les affections gastro-intestinales : Anorexie, Nausées et vomissements et Diarrhées.
- Les affections dermatologiques : syndrome main-pied, Rash cutané, trouble de la pigmentation cutanée (fig19), coloration jaune de la peau (fig20).
- L'hypothyroïdie : des anomalies hormonales sont représentés chez 85% des patients sous Sunitinib.
- L'asthénie qui représente la plainte principale des patients environ 50 %.
- L'hypertension artérielle qui survient chez 5 à 61 % des patients sous sunitinib.
- L'hémorragie, est observée chez 20 à 30 %des cas. Le plus souvent, il s'agit d'épistaxis, plus rarement rectorragies, de gingivorragies, d'hémorragie digestives hautes.



Figure 17: Syndrome main et pied (65)

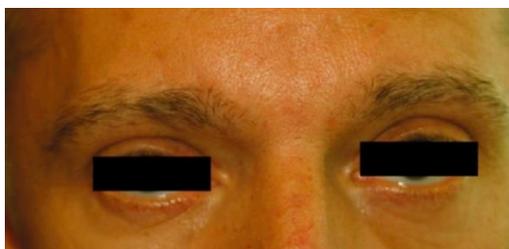


Figure 18: coloration jaune de la peau. (65)

Le sorafénib : (Nexavar) (56, 57, 58)

-Généralités et mode d'action :

Le sorafénib (Nexavar®) développé par les laboratoires Bayer Schering Pharma est également un inhibiteur multi-cible de protéine kinase comme le sunitinib. Il présente en réalité les mêmes cibles moléculaires intracellulaires, mais il agit également sur la voie de signalisation Raf/Ras. Le sorafénib est donc une autre molécule anti-angiogénique de la voie du VEGF.

Si les cibles sont les mêmes, le mode d'action l'est tout autant avec une action anti-tumorale et une action anti-angiogénique, nous n'y reviendrons pas. Il importe de souligner que, le sorafénib est tout comme le sunitinib, une thérapie anti-angiogénique de prise orale à prescription réservée aux spécialistes hématologues, oncologues et/ou médecins compétents en oncologie. Son caractère multi-cible explique, là encore son usage en monothérapie

La dose de sorafénib recommandée chez l'adulte est de 400 mg deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg) par voie orale.

-Les indications : (59, 60, 61, 62)

- ✓ Carcinome hépato-cellulaire
- ✓ Carcinome rénal métastatique

-Les contre indications : (59, 60, 61, 62)

- ✓ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

-Les effets indésirables généraux : (66)

Malgré la tolérance de cette molécule, on peut observer quelques effets secondaires :

- Une hypertension artérielle ; selon une étude déjà faite sur 4599 patients, l'incidence de l'hypertension artérielle était de 23,4% pour tous les grades de toxicités et de 5,7% pour les grades 3 et 4 (Tableau 1)
- Une sarcopénie ; selon une étude récente souligné que la perte musculaire était particulièrement exacerbée pour les patients sous sorafénib.
- Une xérose cutanée, érythème du visage, cuir chevelu, desquamation syndrome main-pied.
- Des Troubles digestifs représentés essentiellement par une diarrhée.

Regorafenib : (STIVARGA®) (57, 58)

Le régorafénib a récemment démontré l'intérêt de son utilisation en deuxième ligne après l'échec du sorafénib dans le traitement des patients adultes atteints de CHC.

Le régorafénib inhibe plusieurs protéines kinases dont celles qui vont être impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR).

Il est administré sous forme orale, le StivargaR, dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques et les tumeurs stromales gastro-intestinales.

-Les indications : (59, 60, 61, 62)

-une nouvelle arme efficace à la fois dans :

- ✓ Les CCM (cancer colorectal métastatique) lourdement prétraités.
- Les GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) progressant sous imatinib et sunitinib.

-Les contre indications : (59, 60, 61, 62)

- ✓ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

-Les effets indésirables généraux : (67)

Les effets indésirables fréquemment rencontrés à la prise de **Stivarga** sont :

- Fatigue; 47 %.
- Le Syndrome main-pied environ 47 %.
- Une Diarrhée environ 43 %.
- Une Hypertension artérielle avec pourcentage de 30 %.
- Une éruption cutanée environ 26 %.

3-5EFFETS INDESIRABLES GENERAUX AYANT UNE REPERCUSSION ENDOBUCCALE : (64)

3-5-1Toxicités hématologiques :

Les agents anti-angiogéniques peuvent induire une toxicité hématologique telle que, entre autres, une neutropénie, une lymphopénie et/ou une thrombocytopénie .

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

3-5-1-1La 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 un²e 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.

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, entre 25 et 38% pour le sorafenib et entre 9 et 25% pour le bevacizumab.

L'incidence de lymphopénie (tous grades), variant selon les études, est de 60 à 69% pour le sunitinib, de 34% pour le sorafenib.

3-5-1-2La 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%, le sorafenib avec une incidence de 25 à 35%, les inhibiteurs de mTOR (everolimus et temsirolimus) avec une incidence variant de 14% à 35% et le bevacizumab avec une incidence de 4 à 14%.

3-5-2 Troubles de la cicatrisation :

Des retards de cicatrisation muqueuse et osseuse sont observés lors de chirurgies associées à un traitement par bevacizumab, 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). Le traitement par sunitinib et sorafenib favorisent le retard de cicatrisation lors de chirurgie majeure (nécessitant une anesthésie générale).

3-6 Manifestations bucco-dentaire des anti-angiogénique :

3-6- 1 EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS MOUS :

3-6-1-1 Mucites et stomatite :

a) Définition et description clinique :

La mucite buccale est une inflammation de la muqueuse. Elle débute généralement par un érythème avec des desquamations de certaines plages qui se transforment en ulcérations. On observe une altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent. Lorsque l'atteinte est portée au niveau des muqueuses buccales (le plus fréquemment), elle est également appelée stomatite.

Ces mucites peuvent entraîner une simple gêne, dans les cas les plus légers, ou dans les pires situations mettre en jeu le pronostic vital. Dans les cas sévères, l'inconfort et les douleurs peuvent aboutir à des désociabilisations et une altération de la qualité de vie. (63)

La gravité des mucites est classée par grade, allant du grade 0 au grade 4.

Tableau 4: Classement établi par l'OMS d'une part et le NCI-CTC d'autre part comme suit : (64)

	Classification NCI-CTC	Classification OMS
Grade 0	Pas de mucite Pas de mucite	Pas de mucite Pas de mucite
Grade 1	Erythème de la muqueuse	Erythème, sensation désagréable

Grade 2	Plaques pseudo membraneuses de moins de 1,5cm et non confluentes	Ulcères, alimentation solide possible
Grade 3	Plaques pseudo membraneuses confluentes de plus de 1,5cm	Ulcères, alimentation liquide uniquement
Grade 4	Ulcération avec nécrose	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

b) Les antiangiogéniques et les stomatites : (64)

Elles peuvent provoquer des stomatites qui concernent aussi bien les inhibiteurs multicycliques de tyrosine kinase (sorafenib et sunitinib) que les anticorps monoclonaux (Bevacizumab.).

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

Selon la revue de littérature d'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 ; cependant, lorsque le bevacizumab était administré seul, aucune stomatite n'a été décrite.

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) ; toutefois, dans la plupart des études concernant le, 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.



Figure 19: lésion astroïde sous sunitinib. (64)

3-6-1-2 Langue géographique : (63)

a) Définition et description clinique :

La langue géographique est une affection de type inflammatoire de la muqueuse linguale, pouvant être inquiétante pour le patient mais pourtant bénigne. En clinique, la forme typique est caractérisée par des lésions grossières annulaires variant de 0,5 à 5cm de grand axe. Les lésions comportent une bordure surélevée blanc jaune et un centre inflammatoire lisse traduisant la disparition des papilles filiformes.

Ces lésions ont tendance se déplacer au cours de la journée, d'où le nom de glossite migratoire.

b) les antiangiogénique et langue géographique :

Gavrilovic et al ont récemment rapporté le développement de langues géographiques ou glossites migratrices bénignes chez les patients traités par bevacizumab (Avastin).

Ces atteintes ont également été observées sous sorafenib (Nexavar) et suniti(Sutent). Elles apparaissent souvent plus douloureuses que les formes habituelles.

Cependant, elles ne nécessitent pas d'interruption thérapeutique. Il n'est pas exclu, que seules les formes symptomatiques soient diagnostiquées. Ainsi la véritable incidence de ce phénomène est probablement sous-évaluée.



Figure 20 : langue géographique rencontrée chez un patient traité par le bévacisumab (63)



Figure 21: glossites mégratrices bénines sous Sorafénib et Sunitinib (63)

3-6-1-3 Disgeusie : (63, 64)

a) Définition et description clinique :

Une dysgueusie, ou altération du goût se caractérise par une perte du goût et un goût métallique dans la bouche. Cette perte de goût est rarement totale et concerne généralement les saveurs amères et acides.

b) Les anti- angiogénique et la disgeusie :

Selon une revue de littérature d'A.L. Watters et al. en 2011, 22 à 39% des patients traités par sorafenib, 16 à 32% des patients traités par sunitinib, apportent une altération du goût. L'altération du goût est souvent associée à une langue géographique avec le bevacizumab. Toutefois, l'étude de cet effet indésirable reste difficile puisqu'il n'est pas toujours recherché et son évaluation reste subjective.

3-6-2 EFFETS INDESIRABLES SUR LES TISSUS DURS

3-6-2-1 Os : ostéonécrose des mâchoires :

a) Définition et description : (64)

La définition de l'ostéonécrose de l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, utilisée pour les bisphosphonates, peut l'être pour les thérapies ciblées : « présence d'os exposé dans la région maxillofaciale depuis plus de 8 semaines, chez des patients traités, ou ayant été traités par la molécule, sans notion de radiothérapie sur la région ».

Comme pour les mucites, le degré de gravité de l'ostéonécrose doit être apprécié. Pour cela, l'AAOMS classe les lésions selon 4 stades :

- Patient à risque : patient asymptomatique et ne présentant pas de nécrose apparente.
- Stade 0 : Patient sans nécrose apparente mais présentant des symptômes cliniques ou radiographiques non spécifiques.
- Stade 1 : Patient asymptomatique présentant un os exposé ou nécrotique sans signe d'infection.

- **Stade 2 :** patient présentant un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleurs et ayant des signes cliniques d'infections.
- **Stade 3 :** patient présentant un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleurs, ayant des signes d'infection ou au moins un élément de la liste suivante : fracture pathologique, fistule bucco nasale, bucco sinusienne ou extra orale ou ostéolyse s'étendant bien au-delà de la région alvéolaire.



Figure 22: stades d'ostéochimionécrose. (63)

Les manifestations cliniques de l'ostéochimionécrose sont nombreuses : Douleur, œdème localisé, mobilité dentaire, halitose, suppuration, exposition osseuse, infection des tissus mous. L'os exposé est dur et rugueux, d'une couleur blanc jaunâtre ou grisâtre.

b) Les anti-angéogénique et l'ostéonécrose : (63)

Parmi les anti-angéogéniques qui favorisent l'apparition d'ostéonécrose sont :

- **Le sunitinib ;** Les effets indésirables associés au Sunitinib sont multiples. Outre les risques d'atteintes des muqueuses buccales comme vu ci-dessus le risque d'ostéonécrose des mâchoires est également à considérer. Entre janvier 2006 et janvier 2010, il a été estimé que 101400 patients avaient été exposés au médicament Sutent® dans le monde. Pendant cette même période, 27 cas d'ostéochimionécrose de la mâchoire ont été rapportés par les patients. La majorité de ces cas est apparue chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par biphosphonates en intra veineuse, pour lesquels l'ostéonécrose est un risque décrit. L'activité anti angiogénique de Sutent® pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux exercée par les aminophosphonates et inhiber la réparation de la muqueuse, favorisant l'exposition de l'os {des agents infectieux. Cela pourrait alors favoriser la survenue des nécroses des mâchoires.
- **Bevacisumab ;** Selon l'AFSSAPS, {ce jour, il a été estimé que l'Avastin® a été administré à environ 800 000 patients atteints du cancer. Au total, 55 cas d'ostéonécrose de la

mâchoire ont été identifiés. La majorité de ces nécroses est survenue chez des patients ayant reçu une chimiothérapie en même temps et un traitement antérieur ou concomitant par biphosphonates. L'activité anti angiogénique de l'Avastin® aurait un impact sur le développement des ostéonécroses de la mâchoire.

➤ Sorafénib ; Certains cas d'ostéonécrose ont été rapporté chez des patients traités par le sorafénib. Au 29 août 2014, la base de données Vigibase de l'OMS (sur les effets indésirables des médicaments) comptait 8 déclarations de nécroses des mâchoires, soupçonnées d'être associée (l'utilisation de sorafénib)

Chapitre 3 PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE DES PATIENTS TRAITES PAR THERAPIE CIBLEE ET DE LEURS EFFETS SECONDAIRES(20,71)

1-Concernant la prévention avant traitement anti-angiogéniques :

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

1-1 Examen bucco-dentaire et prévention :

A l'aide d'un examen clinique et d'examen complémentaires radiologiques (tel qu'une radiographie panoramique, des radiographies rétro-alvéolaires, etc.), le médecin-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 médecin -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 ;

- Chez les patients présentant une bonne santé buccale, ce bilan permet d'instaurer un programme simple de prévention.
- Chez les sujets dont la santé buccale est mauvaise, ce bilan a pour but de programmer un assainissement du milieu buccal, avant l'initiation du traitement, afin d'éviter les interventions pendant les cures.

Les mesures d'hygiène bucco-dentaire :

- un bon équilibre alimentaire.
- un brossage approprié après chaque repas (méthode B.R.O.S).
- l'utilisation de bains de bouche sans alcool.
- L'utilisation d'un dentifrice fluoré est préconisée ainsi que l'utilisation du fil dentaire et des brossettes inter dentaire.
- L'odontologiste doit également expliquer au patient l'importance de signaler toutes douleurs ou situations anormales.

1-2 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.

L'instauration d'un traitement par anti-angiogénique (Avastin® ou Sutent®) doit impérativement être précédée d'un examen bucco-dentaire et de soins préventifs appropriés.

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 antiangiogéniques ; dans l'idéal, il faudrait attendre la cicatrisation osseuse, correspondant à 120 jours.
- La prise en compte de l'historique dentaire du patient, ainsi que sa motivation doivent guider le clinicien dans sa prise de décision de conservation ou non de certaines dents.
- Les racines résiduelles, les dents non reconstituables de façon pérenne, les dents mobiles, les dents avec atteintes de furcation ou pathologies apicales doivent être extraites.
- De même, les dents de sagesse en désinclusion, les dents de sagesse incluses avec kyste odontogène doivent aussi être avulsées.
- Les berges osseuses doivent être régularisées pour éviter toutes lésions des tissus mous. Une fermeture primaire des plaies doit être recherchée.
- Les patients porteurs de tori ou d'exostoses recouverts par une muqueuse fine sont à risque élevé de traumatisme surtout s'ils possèdent une prothèse amovible. De ce fait, ces excroissances osseuses doivent être éliminées avant instauration du traitement.
- Les patients porteurs de prothèses amovibles doivent être examinés pour mettre en évidence les zones de traumatismes muqueux, notamment le long de la région des brides linguales et des niches rétro-molaire.
- La mise en place de résine souple type Soft Liner (CoeSoft®) dans l'intrados peut être réalisée et fréquemment renouvelée pour éviter les zones de surpressions.
- Les extensions trop profondes au niveau des crêtes mylohyoïdiennes doivent être supprimées.

- Le patient ne doit pas non plus porter sa prothèse la nuit.
- Des rendez-vous de contrôles, de préventions, des séances de soins doivent être réalisés de manière périodique, au minimum deux fois par an, afin d'éviter le délabrement des dents restantes et donc les extractions, et ce indéfiniment.

2-Concernant la surveillance au cours du traitement anti-angiogénique :

Ces recommandations concernent les patients traités pour une pathologie bénigne ou maligne. Les soins dentaires peuvent être réalisés en ville ou à l'hôpital. Le médecin -dentiste doit s'assurer que le patient est correctement informé du risque d'ONM et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire .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.

2-1la prise en charge des patients sous anti-angiogéniques selon le risque :

2-1-1 Prise en charge du risque hémorragique :

Cela concerne les patients traités 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 induit 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.

➤ **Trouble de l'hémostase léger à modéré : taux de plaquettes compris entre 50 000 et 150000/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 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 réalisé 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).
- 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.

➤ **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).

2-1-2 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 médecin -dentiste et le médecin traitant.

Les recommandations concernant les patients immunodéprimés de l'ANSM sont appliquées aux patients sous thérapies ciblées immun modulatrices tels que les agents anti-angiogéniques (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aflibercept, bevacizumab).

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. 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.

➤ **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 antibioprofylaxie.

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.

➤ **Immunodépression sévère : taux de PNN inférieur à 500/mm³ (neutropénie sévère) et/ou taux de lymphocytes est inférieur à 200/mm³ (lymphopénie sévère)**

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

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.

2-1-3 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, 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 .

2-1-4 Prise en charge du risque d'ostéonécrose de la mâchoire :

Les patients traités par, 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 :

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 délabrant 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 en forcées : 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'ostéonécrose mais cette pratique manque encore d'études contrôlées pour prouver son efficacité.

3- concernant la surveillance après traitements anti-angiogéniques :

Le suivi du patient, par l'odontologiste, après le traitement est important. L'enseignement {l'hygiène et le contrôle de sa bonne application doivent être surveillés par le praticien. Ce dernier doit contrôler que les affections muqueuses secondaires aux thérapeutiques disparaissent. Il doit également prendre des précautions vis à vis du risque d'ostéonécrose .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.

Les cas cliniques

Les cas cliniques :

❖ Cas clinique N° 1 :

Il s'agit de monsieur A.Y, âgé de 65, qui s'est présenté à notre consultation le 30/01/2020 munie de sa fiche de renseignements et un bilan sanguin correct pour l'extraction de la 46 et la 23.

-Sur le plan général : A l'interrogatoire le patient a révélé qu'il est atteint d'un cancer du côlon, (TNM : T4 N1 M0) traité par chimiothérapie anticancéreuse (la première cure : 29/08/2019) et bévacisumab à une dose de 450 mg (la première cure : 07/11/2019- dernier cure : 16/01/2019).

-L'examen exobuccal : ne révèle aucune anomalie.

-L'examen endobuccal a révélé :

- une mauvaise hygiène buccodentaire,
- parodontite chronique généralisée,
- un indice CAO de 9.

-Les dents causales (46 et 23) étaient cariées.

L'attitude thérapeutique a été la suivante :

- Préparation psychologique du patient.

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire et enseignement de méthode de brossage.

- bilan biologique : travailler loin de la phase d'hypoplasie médullaire au moins 10 jours après la dernière cure de chimiothérapie.

--L'extraction doit être réalisée avec une technique adaptée et être la moins traumatisante possible.

-Eviter l'anesthésie intra ligamentaire, intra papillaire.

La dernière prise du bevacizumab était avant 15 jours avant l'extraction et repris après 1semaine.

-Protocole opératoire :

-Asepsie du champ opératoire.

-Anesthésie locale para apicale sans vasoconstricteur (3%).

-Syndesmotomie.

-Luxation

-Avulsion.

-Curetage alvéolaire.

-Hémostase locale. (On a utilisé 24 compresses, le temps de saignement était 17 min)

-Sutures hermétiques. (6 points de suture)

-Prescription médicamenteuse :

- Antibioprophylaxie (clamoxylye) : la vielle à poursuivre jusqu'à la fin de la cicatrisation
- Antalgiques (doliprane).
- Bains de bouches à base de chlorhexidine.

1^{er} extraction de la 46 :



Figure 1 : vue préopératoire

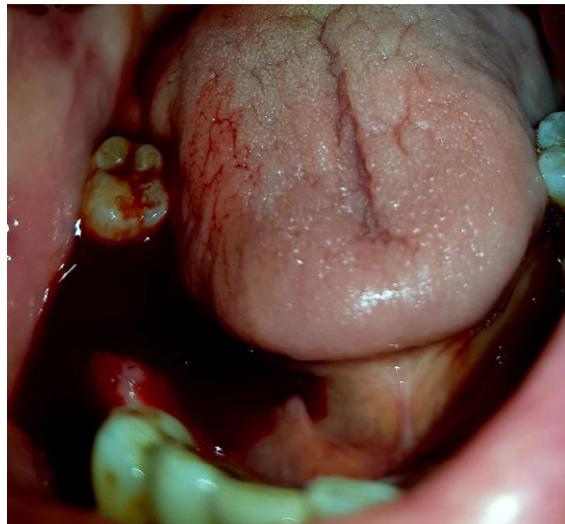


Figure 2 : avulsion de la 46



Figure 23 : sutures hermétiques

2^{ème} extraction d la 23 :



Figure 1 : vue préopératoire



Figure 2: avulsion de la 23



Figure 24 : sutures hermétiques

Conseils post opératoires :

- Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- Eviter les bains de bouche pendant les 48h qui suivent l'extraction.
- Proscrire les AINS et l'aspirine.
- Prendre le paracétamol en cas de douleurs.
- Informer le patient de consulter en cas d'hémorragie post-extractionnelle.

Contrôle et suivi :

Le 1er contrôle a eu lieu une semaine après l'extraction pour l'ablation des fils de sutures.

❖ Cas clinique N° 2 :

Il s'agit de madame Ben T. S, âgé de 25 qui s'est présentée à notre consultation le 19/02/2020 munie de sa fiche de renseignements et un bilan sanguin correct pour l'extraction de la 38.

-Sur le plan général : A l'interrogatoire la patiente a révélé qu'elle est atteinte d'un ADK rénal TNM : (T3 N1 M0) traité par chimiothérapie anticancéreuse (première cure : le 23/01/2019).

-L'examen exobuccal : ne révèle aucune anomalie.

-L'examen endobuccal a révélé :

- Une mauvaise hygiène buccodentaire,
- Gingivite,
- Un indice CAO de 6.

-La dent causale (38) était cariée.

L'attitude thérapeutique a été la suivante :

- Préparation psychologique de la patiente.

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire et enseignement de méthode de brossage.

- bilan biologique : travailler loin de la phase d'hypoplasie médullaire au moins 10 jours après la dernière cure de chimiothérapie.

-L'extraction doit être réalisée avec une technique adaptée et être la moins traumatisante possible.

-Eviter l'anesthésie intra ligamentaire, intra papillaire.

Protocole opératoire :

-Asepsie du champ opératoire.

-Anesthésie locale para apicale sans vasoconstricteur (3%) :

-Syndesmotomie :

-Luxation :

-Avulsion :

-Curetage alvéolaire.

-Hémostase locale. (On a utilisé 4 compresses, le temps de saignement était 1min et 41sec)

-Sutures hermétiques (4 points de sutures)

-Prescription d'antibioprophylaxie (CLAMOXYL) et antalgique.

A l'attention du médecin traitant

Cher confrère

Permettez-moi de vous adresser Mlle. Mme. Mr. Ms. Tehedjeur âgée de 45 ans
 Qui s'est présentée pour une prise en charge bucco-dentaire.
 Nous sollicitons votre collaboration pour de plus amples informations concernant sa pathologie générale et ses
 affaiblis (diabétiques).
 Nous vous remercions d'avance de votre collaboration.

Diagnostique de la pathologie: ANK

Classification TNM: T₁N₀M₀

Type de traitement

1. Chimiothérapie: 1 bis

De: 23/01/2020

Molécule de chimiothérapie: 1 bis

Observations particulières:

4. Thérapie ciblée:

- Nom de la molécule:
- Date de la première cure:
- Date de la dernière cure:
- Nombre de cures:
- La dose:
- Fréquence des cures (seul):
- Observations particulières:

4. Radiothérapie:

De: 23/01/2020

Type: 1 bis

1. Thérapie anti-coagulant:

2. Hémostase:

3. Autres traitements:

Dr. M. Zerrouk

Figure 1 : fiche de renseignement remplie par le médecin traitant

WILAYA DE BLIDA BLIDA, le 13/02/2020

Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte Contre le Cancer ZABANA - BLIDA

ORDONNANCE

Delivrée par le Docteur [Redacted]

A Mr. [Redacted] 26 ans

Domicile: [Redacted]

Clamoxyle 1g pspbj
1cp 2x/j

Doliprane 1g 1bis
1cp 2x/j

Eladrile DIB 1PLC
1cp 3x/j (48h après l'extraction)

Ne laisser jamais les médicaments à la portée des enfants

Figure 2 : prescription médicamenteuse (ATB+antalgique)

A l'attention du médecin traitant

Cher confrère

EPSP de Chellalet et al.
ID - 2144
Heure: 2020-02-18 09:59

GB	6.1 x 10 ⁹ /L	
Lymph	2.7 x 10 ⁹ /L	
Mid	0.4 x 10 ⁹ /L	
Gran	3.0 x 10 ⁹ /L	
%lymph	44.1 %	H
%mid	6.6 %	
%gran	49.3 %	L
HGB	12.1 g/dL	
GR	4.83 x 10 ¹² /L	
HCT	38.9 %	
VGM	80.7 fL	
TMH	25.0 pg	L
CCMH	31.1 g/dL	L
IDR-CV	14.6 %	
IDR-DS	42.1 fL	
PLT	213 x 10 ⁹ /L	
VMP	7.7 fL	
IDP	16.2	
PCT	0.164 %	

Salutations

Signature + griffe du médecin dentiste

Figure 3 : examen biologique

Conseils post opératoires :

- Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- Eviter les bains de bouche pendant les 48h qui suivent l'extraction.
- Proscrire les AINS et l'aspirine.
- Prendre le paracétamol en cas de douleurs.
- Informer le patient de consulter en cas d'hémorragie post-extractionnelle.

Contrôle et suivi :

Le 1er contrôle a eu lieu une semaine après l'extraction pour l'ablation des fils de sutures et contrôle de la cicatrisation.

❖ Cas clinique N° 3 :

Il s'agit de madame D.T , âgé de 42, qui s'est présentée à notre consultation le 11/03/2020 munie de sa fiche de renseignements et un bilan sanguin correct pour l'extraction de la 25.

-Sur le plan général : A l'interrogatoire la patiente a révélée qu'elle est diabétique et atteinte d'un cancer de l'ovaire (TNM :T3 N0 M0) traitée par chimiothérapie anticancéreuse(première cure: 18/11/2019 - dernier cure :02/03/2019) et bévacisumab à une dose de 645 mg.

-L'examen exobuccal : ne révèle aucune anomalie.

-L'examen endobuccal a révélé :

- Une mauvaise hygiène buccodentaire,
- Gingivite,
- Dyschromie de la muqueuse buccale,
- Un indice CAO de 31.

-La dent causale (25) était nécrosée.

L'attitude thérapeutique a été la suivante :

- Préparation psychologique de la patiente.

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire et enseignement de méthode de brossage.

- bilan biologique : travailler loin de la phase d'hypoplasie médullaire au moins 10 jours après la dernière cure de chimiothérapie.

-L'extraction doit être réalisée avec une technique adaptée et être la moins traumatisante possible.

-Eviter l'anesthésie intra ligamentaire, intra papillaire.

Protocole opératoire :

-Asepsie du champ opératoire.

-Anesthésie locale para apicale sans vasoconstricteur (3%) :

-Syndesmotomie :

-Luxation :

-Avulsion :

-Curetage alvéolaire.

-Hémostase locale. (On a utilisé 9 compresses, le temps de saignement était 10min)

-Sutures hermétiques (4 points de sutures)

-Prescription d'antibioprophylaxie (CLAMOXYL 1g deux fois par jours) et antalgique.



Figure 1 : vue préopératoire

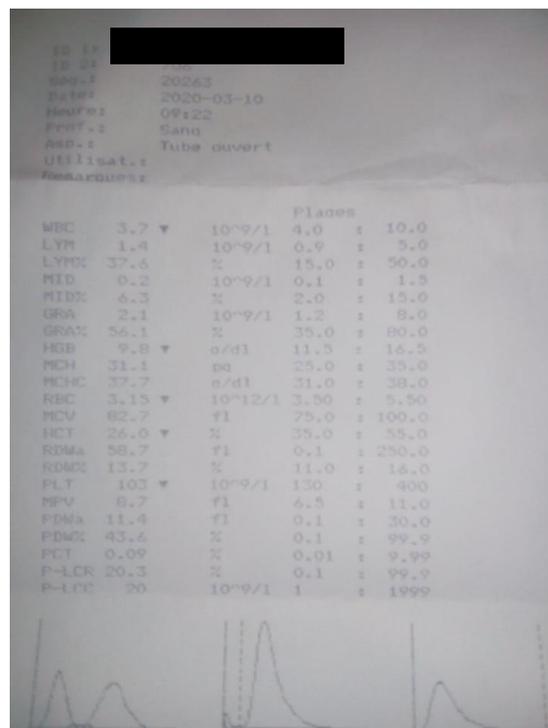


Figure2 : examen biologique



Figure 3 : anesthésie para apicale sans vasoconstricteur



Figure 4 : avulsion de la 25



Figure 5 : avulsion de la 25



Figure 6 : curetage alvéolaire / hémostase locale



Figure 6 : sutures hermétiques

Conseils post opératoires :

- Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- Eviter les bains de bouche pendant les 48h qui suivent l'extraction.
- Proscrire les AINS et l'aspirine.
- Prendre le paracétamol en cas de douleurs.
- Informer le patient de consulter en cas d'hémorragie post-extractionnelle.
- **Contrôle et suivi :**

Le 1er contrôle a eu lieu une semaine après l'extraction pour l'ablation des fils de sutures et contrôle de cicatrisation.

❖ Cas clinique N° 4 :

Il s'agit de madame I.H, âgée de 42, qui s'est présentée à notre consultation le 17/03/2020 munie de sa fiche de renseignements et un bilan sanguin correct pour l'extraction de la 15.

-Sur le plan général : A l'interrogatoire la patiente a révélé qu'elle est atteinte d'un ADK comique droit (TNM : T4 N1 M1) traitée par chimiothérapie anticancéreuse. (première cure :23/09/2019- dernière cure :16/03/2020).

-L'examen exobuccal : ne révèle aucune anomalie.

-L'examen endobuccal a révélé :

- Une mauvaise hygiène buccodentaire,
- Gingivite,
- Un indice CAO de 13.

-La dent causale (15) étaient nécrosées (dent à l'état de racine)

L'attitude thérapeutique a été la suivante :

- Préparation psychologique de la patiente.

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire et enseignement de méthode de brossage.

- bilan biologique : travailler loin de la phase d'hypoplasie médullaire au moins 10 jours après la dernière cure de chimiothérapie.

-L'extraction doit être réalisée avec une technique adaptée et être la moins traumatisante possible.

-Eviter l'anesthésie intra ligamentaire, intra papillaire.

Protocole opératoire :

- Asepsie du champ opératoire.
- Anesthésie locale para apicale sans vasoconstricteur (3%).
- Syndesmotomie.
- Luxation.
- Avulsion.
- Curetage alvéolaire.
- Hémostase locale. (On a utilisé 5 compresses, le temps de saignement était 5min et 30s)
- Sutures hermétiques. (2points de sutures)
- Prescription d'antibioprophylaxie (CLAMOXYL) et antalgique

Figure 1 : fiche de renseignement remplie par le médecin traitant

Paramètres	Résultats	Unité	Valeurs de référence
FORMULE NUMERATION SANGUINE			
Leucocytes	5.6	10 ⁹ /μl	4.5 - 10.5
Hématies	4.37	10 ¹² /μl	4.5 - 5.2
Hémoglobine	12.0	g/dl	11.5 - 17.5
Hématocrite	38.7	%	36 - 54
V.G.M.	84.8	fL	82 - 100
T.C.M.H.	27.7	pg	27 - 31
C.C.M.H.	150	10 ¹² /μl	100 - 400
Plaquettes			
Plaquettes	42.6	%	20 - 40
FORMULE LEUCOCYTAIRE APPROCHEE			
LYMPHOCYTES%	5.5	%	< 10
ANDN	51.9	%	45 - 70
NEUTROPHILES %	2.4	10 ⁹ /μl	2.0 - 4.0
LYM	0.3	10 ⁹ /μl	< 0.8
MXD	2.9	10 ⁹ /μl	4.0 - 11.0
NEUT	49.3	%	
RDW_SD	15.4	%	
RDW_CV	14.3	%	
PDW	11.5	%	
P_LCR	31.9	%	

Figure 2 : examen biologique



Figure 1 vue préopératoire



Figure 2 : avulsion de la 15/sutures hermétiques

Conseils post opératoires :

- Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- Eviter les bains de bouche pendant les 48h qui suivent l'extraction.
- Proscrire les AINS et l'aspirine.
- Prendre le paracétamol en cas de douleurs.
- Informer le patient de consulter en cas d'hémorragie post-extractionnelle.
- **Contrôle et suivi :**

Le 1er contrôle a eu lieu une semaine après l'extraction pour l'ablation des fils de sutures et contrôle de la cicatrisation.

NB : tous les malades ont été pris en charge sans interruption de traitement anti-angiogénique, avec contrôle rigoureux de bon déroulement d'hémostase primaire (1heure) et secondaire (48 heure).

Conclusion

Conclusion :

Les thérapies ciblées sont de plus en plus utilisées en cancérologie en raison de leurs efficacités et leurs moindre toxicités que la chimiothérapie classique. Nous avons vu que malgré la spécificité de cette nouvelle thérapeutique la survenue d'effets odonto-stomatologiques indésirables, souvent d'une gravité faible à modérée, est inévitable notamment l'hémorragie post-extractionnelle. Et ils ont une influence sur la qualité de vie des patients cancéreux. D'où d'importance de rôle des médecin-dentistes dans la prise en charge de ces patients avant, pendant et après l'arrêt d'administration des médicaments anti-angiogéniques. De ce fait le médecin-dentiste doit être capable de gérer les différentes complications qui peuvent être rencontrées chez les patients sous thérapie ciblée dans leurs pratiques quotidiennes. L'odontologiste s'implique dans la prise en charge des patients sous thérapie ciblée avant même de commencer le traitement par la prévention et l'éducation à l'hygiène bucco-dentaire rigoureuse qui ont un rôle primordial dans le maintien de la santé oral. Également pour la période au cours de traitement, le praticien doit avoir les connaissances nécessaires pour intervenir en cas de survenue des effets bucco-dentaires secondaire et établir les mesures adéquates afin de diminuer ses intensités et ses gravités. Et il doit aussi chercher et traiter le plus tôt possible les atteintes secondaires éventuelles. Un suivi de patient en phase post thérapie est important pour contrôler les atteintes secondaires à l'usage des molécules anti angiogéniques, et des précautions doivent être effectuées par le médecin-dentiste qui visent à améliorer la qualité de vie des patients et leurs bien être.

En effet les thérapies ciblées de nos jours est devenues incontournables et la gestion de ses effets odonto-stomatologiques dépend de la relation patient – médecin-dentiste traitant.

Références

- (1) THARIAT, Juliette, et al. Dent et irradiation : denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer/Radiothérapie*, 2010, 14.2 : 128-136.
- (2) BEZEAUD, Annie ; GUILLIN, Marie-Claude. *Physiologie de la coagulation*. EMC-Hématologie, 2001, 11.1 : 1-7.
- (3) BELLUCCI, Sylvia. *Physiologie de l'hémostase primaire*. EMC-Hématologie, 2002, 1-9.
- (4) NIZAMALDIN, Yassin, et al. Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 2012, 18.2 : 119-127.
- (5) Trzeziok MC et Bondet. Exploration de l'hémostase primaire. EMC. Hématologie ; 2002 : 13-019-A-10, 5p.
- (6) RERHRHAYE, Mariam, et al. Le bilan biologique en odontostomatologie : intérêt et interprétation. *Actualités odonto-stomatologiques*, 2010, 250: 117-135.
- (7) HAFIAN, Hilal ; FURON, Vincent ; MAUPRIVEZ, Cédric. Orientation diagnostique devant les anomalies du temps de saignement, du temps de céphaline activé, du temps de Quick et de l'international normalized ratio. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 2003, 9.3 : 185-190.
- (8) AITCHEIKH, Mohamed. Hémostase et grossesse : de la physiologie à la pathologie. 2016. PhD Thesis.
- (9) SAMAMA, C.-M. Les troubles graves de l'hémostase. *Réanimation*, 2007, 16.7-8 : 673-677.
- (10) Frère.C, Aillaud.M-F et Allesi.M-C. Exploration de la coagulation. EMC. Hématologie ; 2017 : 13-019-A-25, 6p.
- (11) ROUSSELET, M., et al. Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). Copyright AFECAP, 2005, 1-75
- (12) DANOWSKI, R. Inflammation en rhumatologie. In : *Annales de kinésithérapie*. 1991. p. 00233-00240.
- (13) AMLER, Melvin H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1969, 27.3 : 309-318.
- (14) TOUNY, Marion. Enquête sur la prise en charge des patients sous antithrombotiques en chirurgie orale en France. 2019.
- (15) La rousse Médical. Édition 2006.
- (16) DESTERNES, Evrard. Les matériaux et les médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale. 2008. PhD Thesis.
- (17) professeur TARIGHT Souad Sabiha. la prévention en médecine dentaire. 89-92
- (18) NIZAMALDIN, Yassin ; SAMSON, Jacky. Hémostase locale en Chirurgie orale. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 2012, 18.3 : 193-210.
- (19) Vianney Descroix et al , 2009 , pharmacologie et thérapeutique en médecine bucco-dentaire et chirurgie orale , 2ème édition,

- (20) EMILIE, PETIT. LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS : EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE. 1990. PhD Thesis. UNIVERSITE DE STRASBOURG.
- (21) SCULIER, J.-P. Classification TNM du cancer bronchique. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2014, 6.4: 388-394.
- (22) Institut national du cancer.
- (23) Institut de radioprotection et de santé nucléaire.
- (24) GRANIER, C., et al. Immunothérapie des cancers: rationnel et avancées récentes. *La revue de médecine interne*, 2016, 37.10: 694-700.
- (25) *Journal dentaire du Québec*, le dépistage précoce du cancer buccal, le dentiste peut faire une différence, février 2004 page 33.
- (26) LAURENT ZELEK ET DAVID KHAYAT *Guide pratique de cancérologie*, 2 éditions, Page 22.
- (27) A.THYSS, X.PIVOT, *Traitements médicaux des cancers*, octobre 1998 page 25-26.
- (28) BILLION-REY, F. *Suivi médical du patient traité pour un cancer. De l'annonce du traitement au suivi à long terme en médecine de ville*, N. Daly-Schweitzer. Elsevier Masson, Paris (2008). 302 pp., 39€, ISBN: 978-2-294-70540-3. 2009.
- (29) LE TOURNEAU, C. *Grandes classes thérapeutiques et différents modes d'action*. *La Lettre du cancérologue*, 2010, 19.9: 508-511.
- (30) FOLKMAN, Judah. *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease*. *Nature medicine*, 1995, 1.1: 27-30.
- (31) PEPPER, Michael S. *Angiogenèse et morphogenèse de l'arbre vasculaire: de la biologie cellulaire à la clinique*. 2000.
- (32) LINDAHL, Per, et al. *Endothelial-perivascular cell signaling in vascular development: lessons from knockout mice*. *Current opinion in lipidology*, 1998, 9.5: 407-411.
- (33) GALE, Nicholas W.; YANCOPOULOS, George D. *Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development*. *Genes & development*, 1999, 13.9: 1055-1066.
- (34) FERRARA, Napoleone; GERBER, Hans-Peter; LECOUTER, Jennifer. *The biology of VEGF and its receptors*. *Nature medicine*, 2003, 9.6: 669-676.
- (35) DVORAK, H. F., et al. *Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis*. In: *Vascular Growth Factors and Angiogenesis*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999. p. 97-132.
- (36) PEPPER, M. S., et al. *Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro*. *Biochemical and biophysical research communications*, 1992, 189.2: 824-831.
- (37) VEIKKOLA, Tanja; ALITALO, Kari. *VEGFs, receptors and angiogenesis*. In: *Seminars in cancer biology*. Academic Press, 1999. p. 211-220.

- (38) HATANAKA, Kunihiro, et al. Fibroblast growth factor signaling potentiates VE-cadherin stability at adherens junctions by regulating SHP2. *PLoS One*, 2012, 7.5: e37600.
- (39) MANDRIOTA, Stefano J.; PEPPER, Michael S. Regulation of angiopoietin-2 mRNA levels in bovine microvascular endothelial cells by cytokines and hypoxia. *Circulation research*, 1998, 83.8: 852-859.
- (40) MANDRIOTA, Stefano J., et al. Hypoxia-inducible angiopoietin-2 expression is mimicked by iodonium compounds and occurs in the rat brain and skin in response to systemic hypoxia and tissue ischemia. *The American journal of pathology*, 2000, 156.6: 2077-2089.
- (41) HANAHAN, Douglas. Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science*, 1997, 277.5322: 48-50.
- (42) HANAHAN, Douglas; FOLKMAN, Judah. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *cell*, 1996, 86.3: 353-364.
- (43) PEPPER, Michael S. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine & growth factor reviews*, 1997, 8.1: 21-43.
- (44) DAVIS, S.; YANCOPOULOS, G. D. The angiopoietins: Yin and Yang in angiogenesis. In: *Vascular Growth Factors and Angiogenesis*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999. p. 173-185.
- (45) FRAINEAU, Sylvain. Effets cellulaires et voies de signalisation activés par le facteur anticoagulant, la protéine S, sur les cellules endothéliales : implication lors de l'angiogénèse. 2012. PhD Thesis. Poitiers.
- (46) MERLIN, Jean-Louis. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie. *Lett. pharmacol*, 2008, 22.2 : 51-62.
- (47) EMILIE, PETIT. LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS : EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE. 1990. PhD Thesis. UNIVERSITE DE STRASBOURG.
- (48) LIÈVRE, Astrid ; LAURENT-PUIG, Pierre. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancero digest*, 2010.
- (49) NEUZILLET, C., et al. Inhibition de la voie de MEK. *Lettre du Cancérologue*, 2012, 21: 334-344.
- (50) VEILLON, R. ; GUIBERT, N. ; MAZIÈRES, J. Indication et utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cancer bronchique non à petites cellules. *La Lettre du pharmacologue* (Boulogne), 2012, 26.3 : 93-97.
- (51) BENNIS, Youssef, et al. Intérêts thérapeutiques des médicaments antiangiogéniques disponibles en oncologie. *Thérapie*, 2010, 65.2 : 95-105.
- (52) Institut National de Cancer.
- (53) Pr R. Lattafi, Dr H. Meskine, Dr M. Naam, Dr MM. Nouar, Pr A. Kabir, Pr B. Saari, Pr Z. Boudaoud. Le traitement du cancer, par les anti-angiogéniques : leurs effets, sur la cavité orale ;
- (54) DE, POUR LE DIPLOME D'ETAT. THERAPIES CIBLEES INDUISANT DES OSTEOCHIMIONECROSES DES MAXILLAIRES : REVUE DE LA LITTERATURE ET PROTOCOLE DE SOINS.

- (55) GALAUP, Ariane ; GERMAIN, Stéphane. Les anticorps anti-PIGF. *M/S-Medecine Sciences*, 2010, 24.5 : 459.
- (56) FRUGIER, Mickaël. TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGENIQUES : SURVEILLANCE DES TOXICITES CARDIO-VASCULAIRES ET PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE. 2013. PhD Thesis.
- (57) DE, POUR LE DIPLOME D'ETAT. THERAPIES CIBLEES INDUISANT DES OSTEOCHIMIONECROSES DES MAXILLAIRES : REVUE DE LA LITTERATURE ET PROTOCOLE DE SOINS.
- (58) TANDIA, Mahamadou. INTERACTIONS ENTRE THERAPIES CIBLEES ANTI-ANGIOGENIQUES (BEVACIZUMAB, SORAFENIB) ET TRANSPORTEURS D'EFFLUX. 2017. PhD Thesis.
- (59) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3885>.
- (60) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/226>.
- (61) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/227/smpc#>.
- (62) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1263>.
- (63) www.emc.com
- (64) DHYEVRE, Marion. Education thérapeutique des patients atteints de cancer : les thérapies ciblées, le diagnostic moléculaire et les essais cliniques d'individualisation thérapeutique expliqués à l'officine. 2014. PhD Thesis. Université de Lorraine.
- (65) THIBAUT, Frédéric. Aspects pratiques de la prescription du sunitinib. *Progrès en Urologie-FMC*, 2010, 20.1 : F6-F12.
- (66) DURAND, Aurélie ; LEROY, Vincent. Gestion des effets indésirables du sorafénib. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue*, 2011, 14.3 : 116-121.
- (67) LIÈVRE, A. ; TOURNIGAND, C. Le régorafénib et l'aflibercept : nouvelles molécules efficaces (études de phase III positives) dans les cancers digestifs. *La Lettre du cancérologue*, 2013, 22.5 : 184-188.
- (68) HALIMI, Jean-Michel, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Néphrologie & thérapeutique*, 2008, 4.7 : 602-615.
- (69) TILLEMENT, Manon. Pathologies malignes traitées par biothérapies : implications et risques en odontologie. 2017. PhD Thesis. Université de Lorraine.
- (70) FRANCK, Etienne. Manifestations buccales et prise en charge odontostomatologique des patients sous thérapies ciblées. 2017. PhD Thesis. Université de Lorraine.
- (71) RETORNAZ, Cédric. Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie: moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir. 2015. PhD Thesis. Université de Lorraine.

Annexes :

Annexe 1 : L'évaluation de l'impact des anti-angiogénique sur l'hémorragie buccale après un geste chirurgicale en médecine dentaire

Fiche clinique

Centre hospitalo-universitaire de blida frantz fanon

Département de chirurgie dentaire/oncologie médicale

Service de pathologie et chirurgie buccale

Dossier N :

Nom : prénom : sexe : F M

Né (e) le : à :

Profession :

Motif de consultation :

Date de la première consultation :



Bilan

Diagnostic de la pathologie du patient (type du cancer) :

Classification :

Antécédents médico-chirurgicaux :

Pathologies générales associées (facteurs de comorbidité) :

- diabète :
 - obésité : poids : Kg , Taille : M
 - maladies systémique inflammatoire :
 - Autre :
- Allergie médicamenteuse :

Antécédents médicaux chirurgicaux familiaux :

Néoplasique :

Autre :

Habitudes alcoolo-tabagique :

Alcool :

Tabac : - à fumer - à chiquer depuis quand :

Autres :

Protocole du traitement anti-cancéreux :

Date de début du traitement : date du dernier cycle : / /

Traitement concomitant :

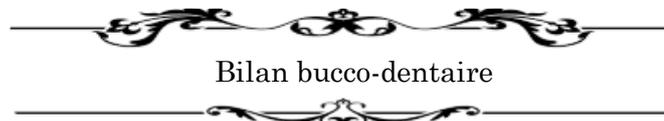
Thérapeutique ciblée :

Type (DCI) : Dose :

Nombre de cycle reçu :

Date du premier cycle : / /

Date du dernier cycle : / /



Date de reprise de la chimiothérapie : / /

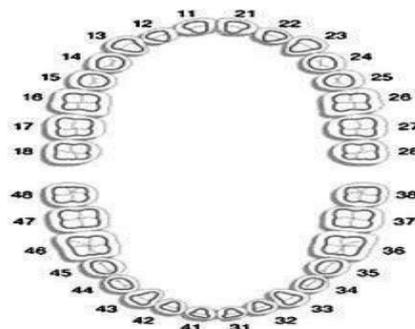
Date de reprise des anti-angiogéniques : / /

Examen exobuccale : ATM : ADP :

Examen endobuccale :

Hygiène buccale : bonne moyenne mauvaise

Formule dentaire :



Indice CAO :

Etat de la denture :

Etat du parodonte :

Examen de la muqueuse buccale :

Lèvres :

Joue :

Langue :

Palais :

Mucite : oui : non : Degré :

Examens complémentaires :

-Radio rétro alvéolaire oui non

-Le panoramique dentaire



GB:

GR:

HB:

PLT:

TS:

TC:

Glycémie : urée/creat:

Avulsion :

-numéro de la dent :

-avulsion : simple multiple

Anesthésie : avec vasoconstricteur sans vasoconstricteur

Evaluation de l'hémorragie :

Le début du travail :

L'arrêt du travail :

Temps jusqu'à l'arrêt du saignement :

Le nombre des compresses utilisées :

Sutures : oui non nombre de points de suture :

Produits hémostatique : oui non lequel ? :

Bakhti Hayet, Metehri Chahrazad, Belhadj Kaouthar, Talbi Ahlam, Cherifi Imene, Tablaoui Fatiha. L'évaluation de l'Impact des Antiangiogéniques sur l'hémorragie après extraction dentaire Mémoire. Médecine dentaire : Blida, 2020.

Résumé : Les tumeurs constituent un enjeu de santé publique majeur nécessitent la recherche de nouveaux traitements. Les tumeurs ont besoins de nouveaux vaisseaux pour se développer et se disséminer, en exergue le concept d'angiogenèse tumorale. De fait ces néovaisseaux laissent de larges plages hypoxiques au sein de la tumeur, l'hypoxie tumorale est reconnue depuis longtemps comme un facteur péjoratif car elle rend la tumeur plus résistante aux traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie) pour cela l'utilisation de la thérapie ciblée prend sa place, plus précisément les anticorps antiangiogéniques pour le traitement de certains cancers. Le problème se pose de façon d'autant plus aigüe que les antiangiogéniques ne sont pas dépourvus d'effets secondaires comme les autres médicaments, (retard de cicatrisation, oseochemionécrose, retard de cicatrisation, mucites, dyschromie ...) et surtout le problème que nous étudions qui est l'hémorragie. Le médecin dentiste joue donc un rôle primordial dans la prise en charge et la prévention du risque hémorragique des patients sous antiangiogénique.

Les mots clés : Thérapie ciblée. Antiangiogéniques, hémorragie, cicatrisation, hémostase, avulsion dentaire.

Bakhti Hayet, Belhadj Kaouther, Cherifi Imene, Mettahri Chahrazad , Tablaoui Fatiha., Talbi Ahlem .

Evaluation of the antiangiogenic effect on the hemorrhage after tooth extraction.

Dentistry: Blida, 2020.

Summary:

Tumors are a major public health issue requiring research into new treatments. Tumors need new vessels to grow and spread, highlighting the concept of tumor angiogenesis. In fact, these neovessels leave wide hypoxic ranges within the tumor, tumor hypoxia has long been recognized as a harmful factor because it makes the tumor more resistant to anticancer treatments (chemotherapy, radiotherapy), therefore, the use of therapy targeted has been adopted instead the, specifically the antiangiogenic antibodies for the treatment of certain cancers. The problem is all the more acute since anti-angiogenic agents are not without side effects like other drugs (delayed healing, osteochemionecrosis, delayed healing, mucositis, dyschromia ...) and mainly the issue that we are studying which is hemorrhage. The dentist therefore plays a key role in the management and prevention of the hemorrhagic risk of patients on anti-angiogenic agents.

The key words:

Targeted therapy. Antiangiogenic, hemorrhage, scars, hemostasis, dental avulsion

Abstract:

Tumors are a major public health issue requiring the search for new treatments. Tumors need new vessels to grow and spread, highlighting the concept of tumor angiogenesis

Indeed these neovessels leave broad hypoxic beaches within tumour, the hypoxic tumour is acknowledged as a pejorative mailman for a long time because it makes the tumour more resistant to the anticancerous treatments (chemotherapy, radiotherapy) for it the use of directed therapy takes its place, more precisely antibodies antiangiogenic for the treatment of certain cancers which are new molecules which oppose to neo vascularization.

Currently these therapeutic agents act according to different approaches either by preventing the binding of VEGF to their receptors; either by inhibiting the tyrosine kinase activity of VEGFR. The interest of antiangiogenics is based on blocking tumor growth while curbing pathological angiogenesis.

Two large families can be individualized:

1- Pure anti-angiogenics:

- Monoclonal antibodies like Bevacizumab
- Tyrosine kinase inhibitors such as sunitinib, sorafenib, pazopanib.

2- Anti-angiogenic molecules:

- BPs (biphosphonates).
- Anti-RANK-L.
- Anti-EGF.
- Anti-TNF α .

The problem is all the more acute because antiangiogenics are not devoid of side effects like other medications:

1 Gastrointestinal conditions: Anorexia, Nausea and vomiting and Diarrhea.

2 Dermatological conditions: hand-foot syndrome, skin Rash, skin pigmentation disorder

3 the hormonal abnormalities: hypothyroidism .

4 Asthenia.

Université de Blida \ Faculté de Médecine \ Département de Médecine Dentaire.

5 High blood pressure .

6 neutropenia , Lymphopenia and Thrombocytopenia .

7 Disorders of healing .

8 mucites and stomatites .

9 Geographical language

10 Disgeusie

11 Osteonecrosis of the jaws

And especially the problem we are studying which is post-extractional hemorrhage that requires effective hemostasis in order to avoid further complications after the surgical procedure. The dentist therefore plays a key role in the management and prevention of the hemorrhagic risk of patients on antiangiogenic drugs. Their role is involved in three periods:

1. Before the treatment is put in place:

involves conducting clinical and radiological examinations for the detection of infectious outbreaks; Patients' motivation on oral hygiene and the condition of the oral cavity in order to prevent all pathologies.

2. During treatment:

Dental care can be performed in the city or in the hospital. The dentist must ensure that the patient is properly informed of the risk of NMO and the need to maintain good dental hygiene. Depending on the targeted therapies, the patient may be at risk of infection, hemorrhagic risk and a risk of osteonecrosis of the jaw. The management of these risks during odontological care must be known by the operator and implemented.

3. After anti-angiogenic treatments :

follow-up of the patient, by the odontologist, after treatment is important. Hygiene education and control of its proper application must be monitored by the practitioner. The latter must control that mucous diseases secondary to therapeutics disappear. It must also take precautions with regard to the risk of osteonecrosis ...