

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA

Faculté de Médecine

Département de Médecine Dentaire

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE**

**Thérapie ciblée et chirurgie buccale**

Présenté et soutenu par :

Abd el Samed Haroun

Behiri Hania

Bensalem Fella

Bal Riadh

Imousaine Yasmine

Devant le jury composé de :

Kh.ZEGGAR

R. TAIBI

H.AMMAR BOUDJELLAL

A.MELZI

Maitre assistant en patho

Maitre assistante en patho

Maitre assistante en patho

médecin oncologue

Présidente

Examinatrice

Promotrice

co-promoteur

Blida / Juillet 2018



# Remerciements

***A notre président de jury : Pr.zeggar.kh.***

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Nous vous remercions pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité, et transmettre combien la médecine dentaire est une discipline noble et passionnante. Nous vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

***A notre examinatrice : Dr.Taibi.***

Nous vous sommes très reconnaissantes de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail. Nous vous remercions pour votre bienveillance, votre pédagogie et vos valeurs de travail que vous nous avez transmises dans vos cours ou en clinique. Votre expérience est une véritable source d'estime et de respect

Que ce travail témoigne de notre considération, de notre reconnaissance et du profond respect.

*A notre promoteur :*

***DR .MELZI MOHAMED AIMENE .***

Nous vous sommes reconnaissants pour votre extrême gentillesse et vos conseils qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous vous prions de voir dans cette thèse, l'expression de notre estime et de notre reconnaissance.

*A notre promotrice :*

*Dr.AMMAR BOUJELAL .H.*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'y avoir apporté votre expérience et vos compétences. Nous vous remercions du temps que vous nous avez consacré, de votre disponibilité, de votre patience et de vos encouragements tout au long de ce travail.

Un grand merci pour tout ce que vous nous avez apporté durant nos études aussi bien dans vos cours qu'en clinique.

Nous vous sommes reconnaissants pour votre extrême gentillesse et vos conseils qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous vous prions de voir dans cette thèse, l'expression de notre estime et de notre reconnaissance.

# Sommaire

<b>Remerciements.....</b>	<b>2</b>
<b>Introduction :.....</b>	<b>10</b>
<b>Première partie : le cancer et ses traitements.....</b>	<b>11</b>
<b>A. CANCÉROLOGIE.....</b>	<b>11</b>
<b>1. Histoire et origine .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Définition et mécanisme de cancérisation .....</b>	<b>11</b>
<b>3- Traitements anticancéreux .....</b>	<b>14</b>
<b>B- nouvelle approche thérapeutique contre le cancer : thérapie ciblée.....</b>	<b>23</b>
<b>1-Introduction.....</b>	<b>23</b>

2-Histoire et origine .....	24
4-Définition thérapie ciblée : Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? .....	25
5-Marqueurs déterminants l'accès à la thérapie ciblée .....	25
6-Classification des molécules de la thérapie ciblée .....	25
7-les différents types de cancer traités par la thérapie ciblée .....	31
8-Combinaison des traitements des antiangiogénique avec la chimiothérapie .....	32
9-Avantages/inconvénients des traitements antiangiogénique .....	33
<b>Deuxième partie : Effets indésirables buccodentaires de la thérapie ciblée.....</b>	<b>34</b>
<b>Les conséquences Sur les tissus mous de la cavité buccale .....</b>	<b>34</b>
1-La muqueuse buccale .....	34
<b>B) Les conséquences au niveau des tissus durs de la cavité buccale .....</b>	<b>47</b>
1)-effet dentaire .....	47
2)- effet osseux .....	47
<b>C. Effets indésirables généraux ayant une répercussion endobuccale .....</b>	<b>53</b>
1*Toxicité hématologique .....	53
2* trouble de la cicatrisation.....	57
<b>Troisième partie : prise en charge en odontostomatologie des patients traités par la thérapie ciblée et leurs effets secondaires.....</b>	<b>60</b>
<b>A - La prise en charge du patient avant la mise en place d'une thérapie ciblée.....</b>	<b>60</b>
1-Bilan bucco-dentaire .....	60
2-Mise en état de la cavité buccale .....	60
<b>B - Précautions à prendre lors de la prise en charge du patient en cours de la thérapie ciblée. ....</b>	<b>62</b>
1-Précaution lors de soins non chirurgicaux .....	62
2-précaution lors de soins chirurgicaux .....	62
3-Prise en charge de l'ostéonécrose de la mâchoire .....	68
<b>C) - Prise en charge du patient après traitement par la thérapie ciblée .....</b>	<b>72</b>
1- Conduite à tenir et traitement des complications endobuccales dues à la thérapie ciblée.....	72
<b>Etude épidémiologique .....</b>	<b>77</b>
1-Résultat .....	77
2-Discussion.....	84
<b>Cas cliniques .....</b>	<b>85</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>101</b>

<b>Listes des figures .....</b>	<b>102</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>102</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>104</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>106</b>
<b>Références.....</b>	<b>107</b>

## **Introduction :**

Le cancer est une maladie redoutée qui touche tout le monde jeunes et vieux, homme, femme et enfants et constitue une charge énorme pour les malades, les familles et les sociétés : il s'agit de l'une des premières causes de mortalité dans le monde.

Donc, Une fois le diagnostic de cancer est posé, un traitement sera proposé à la personne malade dont il existe trois modalités principales de traitement : la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie. Pour certains types de cancer, il est également possible de faire appel à l'hormonothérapie, à l'immunothérapie ,ou à la récente « thérapie ciblée »qui grâce à l'avancée des connaissances en biologie moléculaire a vu le jour en 1990.Cette dernière, cible une ou plusieurs des caractéristiques acquises par la cellule cancéreuse et permet ainsi d'agir de manière plus spécifique contre chaque cancer ,son avènement représente une grande avancée pour la prise en charge des cancers, ce qui nécessite un accompagnement de qualité de la part des différents acteurs de santé, mais aussi une étroite collaboration entre eux, à la fois au sein d'un même centre de cancérologie, mais également avec les professionnels de santé de l'extérieur « médecins traitants, pharmaciens , infirmières libérales et l'odontologiste qui est actuellement de plus en plus mené à prendre en charge les séquelles induites par la thérapeutique ciblée anticancéreuse .

Ce travail est donc destiné aux odontologistes omnipraticiens dans le but de guider leur pratique quotidienne.

Dans un premier temps, après une présentation générale du cancer (histoire, épidémiologie, traitement du cancer,...), le traitement anticancéreux par la thérapie ciblée sera détaillé, en mettant l'accent sur sa classification (mode d'action).

Dans un deuxième temps, nous traiterons les effets indésirables buccodentaires de la thérapie ciblée à savoir les conséquences sur le tissu mou et dur de la cavité buccale, sans oublier les effets généraux ayant une répercussion endobuccale.

Enfin, nous tenterons à synthétiser les précautions particulières à prendre en odontologie et la prise en charge des patients traités par cette thérapie ciblée.

## **Première partie : le cancer et ses traitements**

### **A. CANCÉROLOGIE**

#### **1. Histoire et origine (1.2.3)**

Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie puisque des traces de cette maladie ont été retrouvées sur des squelettes datant de la préhistoire. Les premières descriptions connues ont été faites à l'antiquité vers 2800 ans avant J.-C. (Dans le papyrus chirurgical découvert par Edwin Smith). C'est Hippocrate (460-377 av. J.-C.), célèbre médecin grec, qui nomme le cancer en utilisant le terme « karkinos » en grec qui signifie crabe en faisant référence à l'aspect de sa propagation ressemblant à des pattes de crabe, notamment via l'observation de certains cancers de la peau : les mélanomes (1, 2).

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

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

Un cancer est une tumeur maligne : c'est-à-dire un ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment de façon anarchique. A un certain stade de la maladie, les cellules cancéreuses primitives peuvent se répandre dans l'organisme, envahissant et détruisant soit des tissus voisins, soit des tissus situés à distance, c'est ce que l'on appelle métastases ou tumeurs malignes secondaires.

##### **a) Quelques notions sur la cancérogenèse (1, 2, 4, 5)**

Une cellule en division va devoir répliquer son ADN pour pouvoir le transmettre aux cellules filles : c'est lors de cette étape de réplication que des erreurs peuvent être induites, ce qui modifie le code génétique de la cellule fille. Ces erreurs peuvent être des mutations, des translocations, des amplifications ou des délétions/insertions de brin d'ADN. La plupart du temps cette variation génétique induite est minime et sans conséquences : c'est une mutation silencieuse. Malheureusement, aléatoirement et d'autant plus lorsque le sujet est exposé à un ou plusieurs carcinogènes, cette lésion au niveau de l'ADN se révèle majeure, ce qui modifiera le fonctionnement cellulaire. Plusieurs gènes ont pu être identifiés, qui une fois altérés peuvent avoir des conséquences importantes sur la cellule.

-gènes oncogènes ou « proto-oncogènes » : leur rôle est de favoriser la prolifération cellulaire. Une altération (comme par exemple une amplification) de ce gène peut avoir comme conséquence une surexpression de ce gène et donc stimulation excessive de la prolifération cellulaire.

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

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

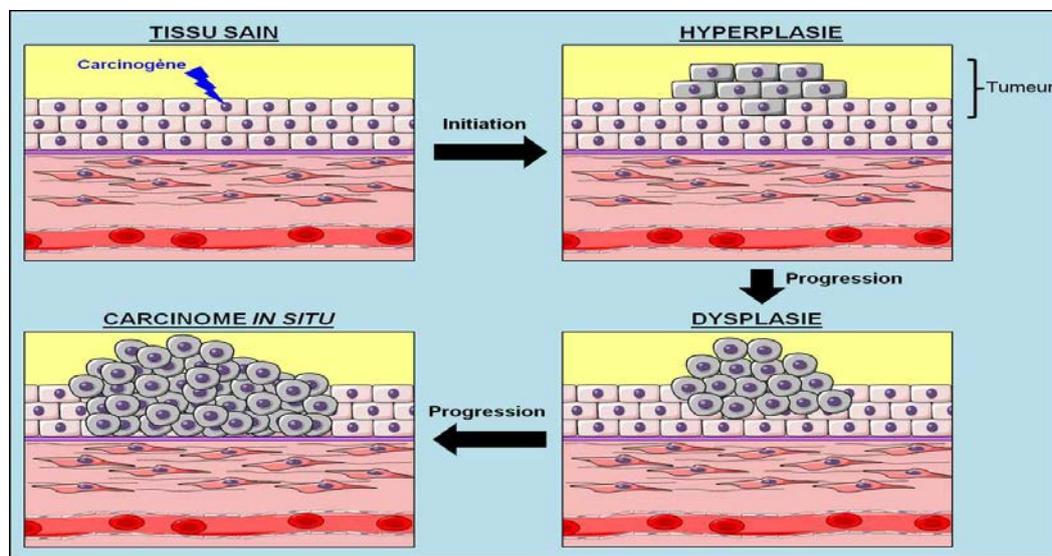
niveau du code génétique de la cellule vont être à l'origine de perturbations au sein de cette cellule : elle devient alors initiée ou transformée. Celle-ci va se développer et proliférer pour former un amas de cellules identiques ; cela forme la lésion précancéreuse. En continuant leur prolifération,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

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

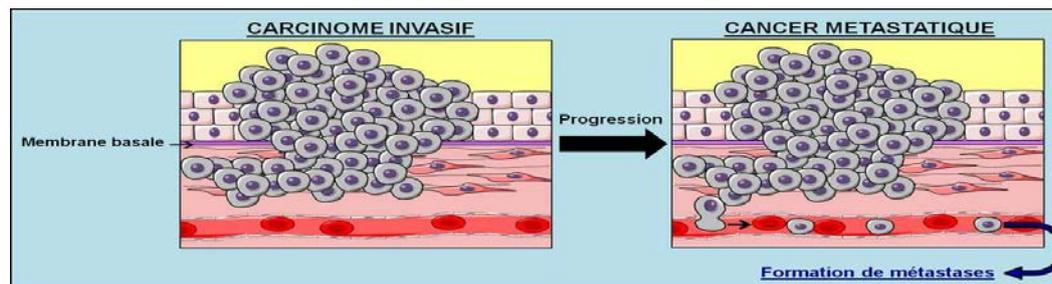
Le processus de cancérisation d'une cellule peut durer des dizaines d'années. Lors de son développement, la cellule cancéreuse acquiert plusieurs caractéristiques indispensables au phénomène de cancérogenèse :

- indépendance vis à vis des signaux de régulation.
- capacité à se diviser indéfiniment.
- capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée (apoptose).
- capacité à échapper à la sénescence (pour l'immortalité).
- capacité d'échapper au système de contrôle du cycle cellulaire (pour la croissance et la multiplication).
- capacité d'échapper au système immunitaire.
- capacité d'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).

**A : stades précancéreux(5).**



**B : stades cancéreux.**



**Fig 1 : les différentes étapes de la cancérogenèse :**

### c) Classification des tumeurs (2, 6,7)

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

Les cancers sont classés selon leur type histologique, c'est à dire en fonction de la nature du tissu dans lequel ils se développent :

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

Les examens oncologiques permettent de classer la tumeur selon la classification TNM. Cette classification internationale oriente sur le pronostic de la tumeur.

**T** : tumeur

**N** : ganglion

**M** : métastase

-La tumeur primitive est définie en fonction de sa taille et de son extension aux tissus avoisinants, elle est classée de **T0** à **T4**.

-Les ganglions sont classés en fonction de leur nombre, de la taille et de leur extension locale. Ils sont classés de **N0** à **N3**.

-Les métastases sont classées en fonction de leur absence ou de leur présence et se classent de **M0** à **M1**.

**T = Tumeur**

- Tx : tumeur non retrouvée.
- Tis : tumeur in situ.
- T1 : tumeur dont le grand axe est inférieur ou égal à 2 cm.
- T2 : tumeur dont le grand axe est compris entre 2 et 4 cm.
- T3 : tumeur dont le grand axe est supérieur à 4 cm.
- T4 : tumeur étendue à l'os, au plan cutané ou au muscle.

**N = Ganglion**

- Nx : extension non précisable.
- N0 : absence d'atteinte ganglionnaire visible ou palpable (n'exclut pas un envahissement histologique).
- N1 : adénopathie unique homolatérale, inférieure à 3 cm.
- N2a : adénopathie unique homolatérale, comprise entre 3 et 6 cm.
- N2b : adénopathies multiples homolatérales, comprises entre 3 et 6 cm.
- N2c : adénopathies bilatérales ou controlatérales, inférieures à 6 cm.
- N3 : adénopathies supérieures à 6 cm.

**M = Métastase**

- Mx : imprécisable.
- M0 : absence.
- M1 : présence.

### **3- Traitements anticancéreux :**

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** : vise 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** :vise 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 .

#### **A-La chirurgie (8-9) :**

Les cancers sont fréquemment traités par la chirurgie. Elle impose souvent d'enlever non seulement la tumeur ou l'organe atteint, mais aussi une marge de tissu sain autour de la tumeur et ganglions voisins. Cette exérèse large, destinée à ne laisser localement aucune cellule cancéreuse, est la condition essentielle de la guérison .les différentes modalités de chirurgie des cancers :

- A.1. La chirurgie au sein des démarches pré-thérapeutiques :

#### **La biopsie :**

La mise en œuvre d'un traitement anticancéreux ; quel qu'il soit exigé impérativement un diagnostic anatomo-pathologique préalable affirmant la malignité et précisant le type histologique de la tumeur.

Différents modes de prélèvements biopsiques peuvent être envisagés selon le siège et l'accessibilité tumorale comme :

- ❖ la biopsie chirurgicale :
- ❖ la biopsie transcutanée : également appelée ponction –biopsie ; guidée ou non par l'imagerie.
- ❖ la biopsie endoscopique.

La biopsie chirurgicale est devenue plus rare grâce au progrès et à la plus grande utilisation des procédés de biopsie transcutanée ou par endoscopie.

## Le bilan d'extension tumorale :

Le bilan d'extension pré-thérapeutique fait appel aux techniques d'imagerie ; aux marqueurs biologiques voire enfin ; dans certains cas à la chirurgie.

Cette appréciation du degré d'extension de la maladie conduit à l'établissement d'une classification internationale en stade (TNM).

### ➤ A.2. Chirurgie du cancer :

La chirurgie est un traitement local ou locorégional du cancer qui a pour objectif d'enlever la tumeur primitive .les éventuels ganglions correspondants et les métastases.

On parle aussi d'ablation ou d'exérèse de la tumeur.

#### ❖ Chirurgie d'exérèse à visée curative :

L'exérèse chirurgicale occupe une place majeure au sein de la stratégie thérapeutique de la plupart des tumeurs solides ; et procure leur guérison dans une forte proportion des cas. Une chirurgie d'exérèse carcinologiquement satisfaisante et avec une conception conservatrice ; est devenue de plus en plus courante.

Cette exérèse localisée doit cependant garder une bonne radicalité, c'est –à-dire que le plan de coupe chirurgicale doit passer en tissu avec une marge de sécurité est la garantie d'un contrôle locorégional satisfaisant. Et a pour but de limiter le risque de récurrence locale. Elle est imposée par le caractère habituellement irrégulier des limites des tumeurs malignes et la possibilité d'envahissements microscopiques en périphérie de la tumeur.la taille de la marge de sécurité varie selon le type histologique de la tumeur (les marges seront plus étendues pour un sarcome que pour un carcinome par exemple).

#### ❖ chirurgie de réduction tumorale ou cytoréductrice :

Elle entre dans le cadre de stratégie à visé curative bien qu'elle ne permette pas d'obtenir des marges de sécurité saines. Elle s'applique principalement aux tumeurs solides chimio et/ou radio sensibles (ovaire ; testicule) et a pour but de réduire au maximum le volume tumoral afin d'optimiser l'action des traitements adjuvants.

#### ❖ chirurgie des territoires de drainage lymphatique :

Les évidements ganglionnaires (ou curetage ganglionnaire ou encore lymphadénectomie) consistent à enlever en bloc des réseaux lymphatiques et des groupes de ganglions atteints, ou susceptibles d'être atteints par des cellules cancéreuses .On les distingue des biopsies ganglionnaires (adénectomies) : chirurgie limitée et destinée à préciser un diagnostic.

Le curage ganglionnaire peut être à visée thérapeutique ou prophylactique (préventive).

Le curage à visée thérapeutique est dit (de nécessité) : il s'adresse aux ganglions cliniquement envahis.

Le curage à visé prophylactique est dit (de principe) : il s'adresse à des ganglions présumés sains à l'examen clinique mais pouvant contenir des foyers microscopiques de cellules tumorales.

Par ailleurs ; on distingue les **lymphadénectomies extensives** touchant tous les groupes ganglionnaires drainant l'organe en cause et les **lymphadénectomies sélectives** touchant un ou des groupes ganglionnaires privilégiés.

❖ chirurgie des masses résiduelles ; chirurgie des métastases ; chirurgie de récidives :

Ces chirurgies sont très spécifiques .l'acte chirurgical prend place ici soit dans l'évolution au cours du traitement (chirurgie des masses résiduelles ; chirurgie de métastases synchrone).

Chirurgie des masses résiduelles :

On parle de masses résiduelles, lorsqu'il persiste après une chimiothérapie des images anormales dans les régions où existaient initialement des métastases ganglionnaires ou viscérales. L'exérèse chirurgicale de ces masses résiduelles fait partie intégrante du traitement initial et s'inscrit dans un protocole thérapeutique bien défini.

\*Chirurgie des métastases :

Elle est indiquée dans le cadre de métastases uniques ou en nombres limités ; localisées au niveau d'un seul organe et apparaissant en dehors de toute évolution locorégionale.

\*Chirurgie des récidives :

Aussi appelée chirurgie de rattrapage ; elle concerne les récidives localisées en l'absence de toutes métastases à distance.

❖ Chirurgie des complications et des séquelles :

Le chirurgien peut être amené à prendre en charge des complications iatrogènes engendrées par l'agressivité des thérapeutiques anticancéreuses (exemples : ostéochimionécroses ; ostéoradionécroses).

❖ Chirurgie de reconstructions :

Les séquelles morphologiques ou fonctionnelles occasionnées par la chirurgie radicale peuvent être réparées et/ou reconstruites par la chirurgie. Des techniques spécifiques utilisant le plus souvent du matériel prothétique, des lambeaux musculo-cutanés voire musculaires purs ; ou des transplants libres vascularisés sont mises en place. Grâce à cette chirurgie reconstructrice à distance (reconstruction différée) ; le patient retrouve son intégrité corporelle et une meilleure réinsertion sociale.

**B.La radiothérapie (10-11)**

Dans la lutte contre le cancer ; la radiothérapie est avec la chirurgie et la chimiothérapie ; une des méthodes de traitement les plus anciennes et les plus utilisées, apparue il y a plus de cent ans avec la découverte de la radioactivité ; elle s'est beaucoup développée au cours de ces 30 dernières années avec l'apparition des rayonnements de haute énergie et des accélérateurs de particules. Les progrès de l'information de l'imagerie médicale de radiothérapie passera par son association avec la biologie et du génie génétique.

Deux types de radiothérapies sont à distinguer :

❖ Radiothérapie externe : radiothérapie transcutanée.

❖ Radiothérapie interne : curiethérapie.

**1-Radiothérapie externe transcutanée :**

La radiothérapie est une thérapie locorégionale qui vise à détruire les cellules tumorales en utilisant des rayonnements ionisants .les rayons sont émis en faisceau par une machine située à proximité du patient, ils traversent la peau pour atteindre la tumeur.

**2-Curiethérapie**

La curiethérapie est une technique particulière de radiothérapie qui consiste à Introduire la source d'irradiation directement au contact ou à l'intérieur de la tumeur

(à l'intérieur du corps de la personne malade).

### **3-Radiothérapie métabolique :**

Elle consiste à administrer, par voie orale (boisson ou capsule) ou par injection intraveineuse, une substance radioactive, qui se fixe préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour les détruire.

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs :

- 1- Y guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses, on parle de radiothérapie curative.
- 2- -y freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant des symptômes (soulager la douleur ou consolider des lésions osseuses par exemple).on parle alors de radiothérapie palliative ou de radiothérapie symptomatique.

La radiothérapie peut être utilisée :

- ✓ Seule (radiothérapie exclusive) : en cas de cancer très radiosensible et limité.
  - ✓ En association avec la chirurgie.
  - ✓ En association avec un traitement médicamenteux (chimiothérapie ; hormonothérapie ou thérapie ciblée).
- On parle de :
- Radiothérapie néo-adjuvante ou préopératoire ; lorsqu'elle est réalisée avant la chirurgie : elle a pour but de réduire la taille de la tumeur ; faciliter l'intervention et/ou minimiser le risque de récurrence locale du cancer.
  - Radiothérapie adjuvante ou post-opératoire ; lorsqu'elle est réalisée après la chirurgie, elle complète la chirurgie en détruisant les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles dans le but de diminuer le risque de récurrence locale.
  - Radiothérapie per opératoire;lorsqu'elle est réalisée au cours d'une intervention chirurgicale, elle a pour but d'exposer directement la tumeur résiduelle ou la zone où se trouvait la tumeur à une dose unique élevée de rayons, ce qui réduit l'irradiation des tissus sains.).

### **C-Chimiothérapie (12-13)**

La chimiothérapie est une thérapeutique relativement récente qui utilisée depuis les années 1940 et qui s'est beaucoup développée à partir des années 1970 grâce à la découverte de nouveaux médicaments.

#### **Définition**

La chimiothérapie utilise des substances médicamenteuses qui vont empêcher la croissance et le développement des cellules cancéreuses que sur certaines cellules saines (particulièrement les cellules à division rapide).

#### **Indication**

\*\*Chimiothérapie néo-adjuvante : avant un acte chirurgical et/ou radiothérapie, elle permet de diminuer le volume tumoral facilitant ainsi l'opération et permettant une chirurgie plus conservatrice ou d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie .Elle permet enfin d'évaluer l'efficacité des médicaments sur la tumeur.

**\*\*Chimiothérapie adjuvante** : après une chirurgie pour prévenir l'apparition d'une récurrence locale ou à distance sous forme de métastases.

**\*\*Radio-chimiothérapie** : pour potentialiser l'effet des radiations ionisantes.

**\*\*Chimiothérapie métastatique des phases disséminées** : curatif ou palliatif.

**\*\*Chimiothérapie intensive** : associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour intensifier les doses sans toxicité hématologique létale.

## **Le déroulement de la chimiothérapie**

### **Bilan pré-thérapeutique**

La chimiothérapie ne débute qu'après un bilan pré-thérapeutique (examens biologiques ; examens d'imagerie ; un bilan cardiaque) permettant de contrôler l'état de santé du patient. L'oncologue établit ensuite un calendrier avec le patient selon le protocole établi par l'équipe médicale.

### **Les séances de chimiothérapie**

Les séances de chimiothérapie ont lieu dans la majorité des cas à l'hôpital ou en clinique ; en ambulatoire. Pour certains médicaments ; une hospitalisation d'un ou deux jours voir plus est nécessaire à chaque cure. Certains cas particuliers autorisant la chimiothérapie à domicile.

### **Prescription et préparation de la chimiothérapie**

Le médecin prescrit les médicaments de chimiothérapie adaptés au patient ; puis le pharmacien vérifie l'ordonnance et prépare les produits qui sont ensuite acheminés jusqu'à la salle de chimiothérapie où ils sont administrés. Les médicaments ne sont pas préparés à l'avance ; mais au début de chaque séance.

### **L'administration de la chimiothérapie**

Les médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés de trois manières différentes :

\*Par voie intraveineuse.

\*Par voie intra-musculaire.

\*Par voie orale.

Pour une administration par voie intraveineuse continue fréquente ou prolongée ; plusieurs systèmes peuvent être mis en place chirurgicalement dans le système vasculaire afin d'y maintenir un accès. Ces systèmes sont appelés cathéters.

Un cathéter est un tuyau stérile très fin ; introduit le plus souvent dans une veine à la base du cou, il facilite les perfusions de chimiothérapie en évitant de piquer dans le bras à chaque cure et permet ainsi d'administrer les médicaments en toute sécurité. Il en existe deux types : le cathéter veineux central et le cathéter à site d'injection implantable (appelé Port-à-cath ou encore PAC).

Le cathéter est posé lors de la première cure de chimiothérapie ; reste en place entre les cures et est retiré à la fin de la dernière séance de chimiothérapie ou plus tard.

### **Les molécules cytotoxiques et cytostatiques de chimiothérapie**

La plupart des substances de chimiothérapie ciblent les acides nucléiques (ADN ; ARN) et les protéines ; affectent la synthèse et la fonction de l'ADN ou la mitose.

Les principaux médicaments utilisés en plusieurs catégories :

- Les agents alkylants et apparentés inhibent la réplication de l'ADN et induisent la morte cellulaire.
- Les agents anti métabolites bloquent ou détournent une ou plusieurs voies de synthèse de l'ADN.
- Les antibiotiques cytotoxiques inhibent la division cellulaire.
- Les agents tubulo-affines et apparentés troublent la mitose en agissant sur le fuseau mitotique.

Les antimétabolites	Les modificateurs de l'ADN
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les analogues pyrimidiques 5-FU, tégafur, capécitabine, cytarabine, azacitidine, gemcitabine</li> <li>-Les analogues des purines Mercaptopurine, fludarabine, azathioprine, cladribine, pentostatine, cytarabine, nélarabine, clofarabine</li> <li>-Les analogues de l'acide folique Méthotrexate, pémétréxed, pralatrexate, raltrexed, trimétrexate, piritrexine</li> <li>-Les autres molécules Décitabine, sapacitabine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les inhibiteurs des topo-isomérases I Irinotécan, topotécan</li> <li>-Les inhibiteurs des topo-isomérases II</li> <li>-Les anthracyclines (intercalants) : doxorubicine, daunorubicine, epirubicine...</li> <li>-Les anthracènediones</li> <li>-Les épidothylotoxines : étoposide, téniposide</li> <li>-Les autres produits comme l'amsacrine, la bléomycine</li> </ul>
Les agents alkylants	Les poisons du fuseau
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les moutardes azotées Melphalan, chlorambucil, estramutine</li> <li>-Les oxazaphosphorines Cyclophosphamide, ifosfamide</li> <li>-Les triazènes et hydrazines Procarbazine, dacarbazine, témozolomide</li> <li>- Les éthylènes iminés Aziridines, thiotépa et la mitomycine C</li> <li>-Les nitrosourées BCNU, CCNU, fotémustine, streptozotocine</li> <li>-Les alkyles alcanes sulfonates Busulfan</li> <li>-Les organoplatines Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine</li> <li>-Les nouvelles familles Trabectédine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les vinca-alcaloïdes (vincas) Vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindésine, vinflumine</li> <li>-Les dolastatines, romidepsine</li> <li>-Les taxanes, stabilisateurs du fuseau mitotique, paclitaxel, nab-paclitaxel, docétaxel, carbitaxel</li> <li>-Les épithilones, ixabépilone</li> </ul>

**Tableau 1 : les quatre grandes familles de la chimiothérapie (13)**

## D- L'hormonothérapie(14)

### **Définition**

L'hormonothérapie est un traitement qui empêche la production ou l'action d'hormones nature.

Elle est susceptible de stimuler la croissance des cellules cancéreuses.

Elle concerne les cancers dits hormono-dépendants ou hormono-sensibles qui sont surtout les cancers du sein et de la prostate.

### **Mode d'action**

Certaines cellules cancéreuses expriment des récepteurs hormonaux ; spécifiques et les hormones en se fixant à ces récepteurs engendrent des divisions cellulaires et donc une croissance tumorale.

L'hormonothérapie agit :

\*Soit en bloquant la production et la sécrétion hormonale :

Par des traitements non médicamenteux comme la chirurgie ou la radiothérapie (castration physique). Ou par des traitements médicamenteux (castration chimique) : anti-aromatisés et médicaments analogues agonistes de la LH-RH.

\*Soit en bloquant l'action des hormones au niveau des récepteurs des cellules cancéreuses par traitements médicamenteux systémiques : anti-androgènes pour les cancers de la prostate ; anti-estrogènes pour les cancers du sein.

### **Les indications**

L'hormonothérapie est indiquée comme :

\*Traitement adjuvant de la maladie résiduelle infra clinique ; chez des patients à risque d'évolution métastatique secondaire.

\*Traitement curatif de cancers évolués et métastatiques.

\*Traitement préventif chez des patients à risque de cancer hormono-dépendant.

## E-Les biphosphonates et autres anti-résorbeurs osseux (15-16)

### **Définition et structure des biphosphonates**

Sont des molécules synthétiques ; dont la structure est analogue aux pyrophosphates inorganiques. Les biphosphonates sont caractérisés par une liaison phosphonate de type P-C-P leur conférant une grande affinité pour le tissu osseux et une résistance à l'hydrolyse enzymatique. Les propriétés des biphosphonates sont déterminées par deux radicaux. R1 et R2 ; liés à l'atome de carbone central.

➤ Le radical R1 influence l'affinité de la molécule avec l'os .celle-ci est augmentée si R1 est constitué d'un groupe hydroxyle (OH).

➤ Le radical R2 détermine la puissance de la molécule, en fonction de la nature de R2.

-les biphosphonates sont classés par générations :

✓ Les biphosphonates non aminés ; de première génération ; appelés biphosphonates simples ; ils ne contiennent pas d'atome d'azote.

✓ Les biphosphonates aminés de deuxième générations appelés aminobiphosphonates ; contenant un atome d'azote appartenant à une amine primaire ; secondaire ; tertiaire ou

cyclique. Les aminobisphosphonates sont 10 à 20000 fois plus puissants que les molécules de 1<sup>ère</sup> génération.

### Modes d'action des biphosphonates :

L'effet principal des biphosphonates est d'inhiber la résorption osseuse : ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la matrice minérale du tissu osseux ; puis sont phagocytés par les ostéoclastes et entraînent leurs apoptose.

Les biphosphonates préviennent également les calcifications des tissus mous grâce à leurs action sur le cholestérol ; l'élastine et le collagène des parois artérielles.

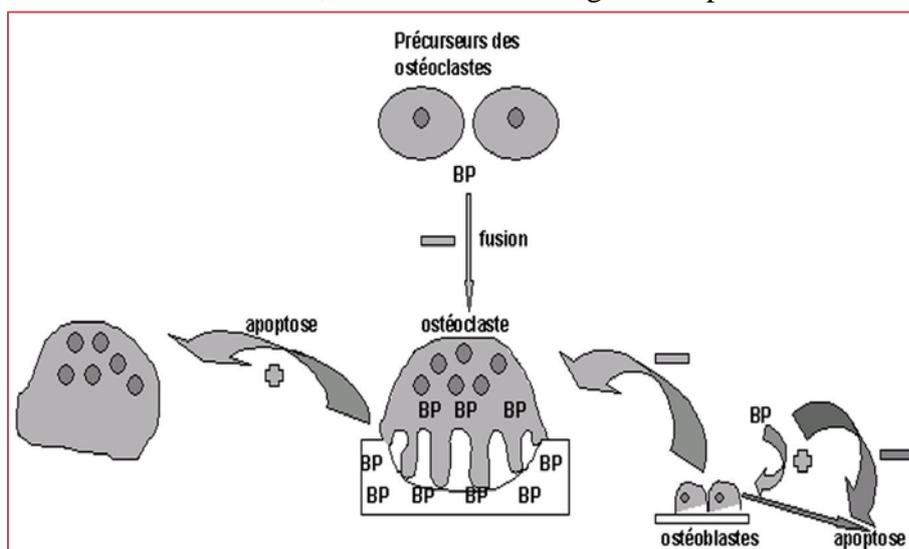


Fig 2 : Effets des Bps sur les ostéoclastes(15)

DCI	Nom commercial	Voies d'administration	Indications
<b>Bps de 1ere génération</b>			
Étidronate	Didronile	Orale	Ostéoporose, M de Paget, hypercalcémie
Tiludronate	Skélid	Orale	M de paget
Clodronate	Clastoban	Orale/IV	Onco-hématologie
<b>Bps de 2eme génération</b>			
Pamidronate	Aredia, Ostepam	IV	Onco-hématologie et M de paget
Alendronate	Fosama, Fosavance, Adrovan e	Orale	Ostéoporose
<b>Bps de 3eme génération</b>			
Risedronate	Actonel	Orale	Ostéoporose, M de paget
Zoledronate	Zometa, Aclasta	IV 1inj/mois IV 1inj/an	Onco-hématologie, ostéoporose, M de paget
Ibandronate	Bonviva, Bondronat	Orale/IV	Ostéoporose, onco-hématologie

Tableau 2 : Les différentes molécules de biphosphonates et leurs indications(16)

## Voie d'administration et indication des Bps commercialisés

Les biphosphonates permettent de traiter diverses affections ostéolytiques bénignes ou malignes :

### **Bps et pathologies malignes.**

\*Myélomes multiples.

\*Hypercalcémies malignes.

\*Métastases osseuses et complications associées (fractures pathologiques ; compressions médullaires ; douleurs...).

Dans ces indications ; l'administration des biphosphonates se fait par voie intraveineuse (IV) ; à fortes doses et pour des durées prolongées.

### **Bps et pathologies bénignes**

\*Ostéoporoses (post-ménopausique masculine ou cortico –induite) et prévention des fractures.

\*Maladie de Paget.

\*Dysplasies fibreuses des os.

\*Nécrose aseptique de la hanche.

\*syndrome SAPHO (Synovite ; Acné ; Pustulosepalmo-plantaire ; Hyerostose et Ostéite).

Ils sont dans ces indications principalement administrés par voie orale mais peuvent l'être également par voie intraveineuse en cas des tumeurs malignes.

Par ailleurs ; ils peuvent être indiqués dans le traitement de certaines affections calcifiantes comme la myosite ossifiante ou la calcinos.

## **F-Les thérapies ciblées**

### **-Définition**

Les thérapies ciblées –ou médicaments ciblés – sont une nouvelle classe de médicaments contre le cancer ; dont le mécanisme d'action est différent de celui des chimiothérapies anticancéreuses classiques .leur dénomination « thérapie ciblées » (targeted thérapies en anglais ; de Target= cible) fait référence à ce mécanisme d'action plus spécifique. Les thérapies ciblées sont l'aboutissement de nombreuses années de recherche fondamentale en cancérologie ; dont les résultats ont été traduits en application pratique grâce à la recherche transrationnelle et clinique. C'est un domaine en constante évolution ; et de nouvelles thérapies ciblées sont régulièrement découvertes .cette brochure n'abordera que les plus connues.

Les thérapies ciblées sont très couteuses ; de même que les tests nécessaires pour identifier la présence de « cibles ».leur remboursement fait donc objet de critères très stricts.

### **-Mode d'action**

Une thérapie ciblée est capable de reconnaître spécifiquement certains éléments « cibles » des cellules cancéreuses. Elle permet de ralentir leur croissance et leur propagation ; sans provoquer trop de dommages aux cellules saines. Cela se traduit généralement par des effets secondaires moins marqués qu'avec les autres traitements contre le cancer. Mais ces traitements ciblés ne sont pas pour autant toujours exempts d'effets secondaires indésirables. Les thérapies ciblées ont également la particularité d'être prescrites « sur mesure ».En effet ; toutes les tumeurs n'ont pas forcément les mêmes cibles.

Le médecin doit donc effectuer des tests spécifiques afin de déterminer le traitement le plus efficace. Ces tests permettent d'identifier des gènes ; des protéines et d'autres éléments propres à la tumeur ; susceptibles d'être ciblés par le traitement.

On peut classer les thérapies ciblées dans deux grands groupes :

\*Les petites molécules : elles ont un nom qui se termine par « ib » inhibiteur ; ces petites molécules peuvent traverser la membrane cellulaire et venir inhiber des cascades d'activation des processus cancéreux à l'intérieur de la cellule, quelques exemples : imatinib ; erotinib ; vismodegib ; etc.

\*Les grandes molécules : elles ont un nom qui se termine en « -mab ». Il s'agit d'anticorps monoclonaux. Ces molécules sont capables de reconnaître sélectivement les cellules cancéreuses et de s'y fixer ; mais elles ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire. Les anticorps monoclonaux peuvent toucher leur cible selon un ou plusieurs des mécanismes suivants en interagissant avec des récepteurs présents sur la surface cellulaire, en véhiculant des molécules toxiques qui vont ensuite pénétrer au sein de la cellule ; contre les cellules cancéreuses.

Les thérapies ciblées peuvent être prescrites à différents stades du cancer ; dans l'espoir de :

- guérir le cancer.
- Freiner son développement ; le maintenir sous contrôle ; mais sans le guérir définitivement.
- Tuer des cellules cancéreuses ayant migré vers une autre partie du corps (métastases).

## **B- nouvelle approche thérapeutique contre le cancer : thérapie ciblée**

### **1-Introduction**

Les thérapies ciblées font partie de ce qu'on appelle la « **médecine de précision** ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs. En très peu de temps, un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a été observé en cancérologie, passant d'une cancérologie « d'organe » à une cancérologie « stratifiée » et qui pourrait demain devenir une cancérologie « personnalisée ».

Actuellement, la prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient car il n'existe pas un cancer par organe, mais une multitude de sous-types de cancers présentant chacun des anomalies particulières au sein des cellules cancéreuses et de leur environnement.

Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses.

## 2-Histoire et origine (17-18-19-20)

Au début du XXe siècle, les travaux d'Hertwig sont les premiers à rapporter la notion d'angiogenèse, via le terme «d'angiogenesis», pour décrire le phénomène de remodelage et de croissance des vaisseaux sanguins, chez le singe macaque.

1971 : Le professeur Judah Folkman est le père fondateur de l'angiogenèse. C'est le premier qui a proposé l'inhibition de l'angiogenèse, comme stratégie thérapeutique potentielle, pour le traitement des cancers. Il a formulé une hypothèse, qui a conduit au développement de la thérapie anti-angiogénique : «les vaisseaux sanguins permettent le développement de la tumeur, en lui apportant toute la nourriture dont elle a besoin ; si on bloque cette vascularisation, on la fait mourir de faim». (17)

Depuis cette hypothèse, des avancées importantes, dans ce domaine ont été réalisées, grâce à une meilleure compréhension de la régulation de l'angiogenèse.

En 1989, c'est l'isolation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Ce facteur pourrait être à l'origine de l'angiogenèse. A la fin de cette année, le docteur Napoléon Ferrara affirme l'hypothèse émise, sur ce VEGF. (18)

En 1993, Kim et ses collègues étaient les premiers à démontrer que l'inhibition du VEGF était capable de réduire la croissance tumorale, in vivo, chez les souris. Ces dernières ont été traitées par un anticorps monoclonal, dirigé contre le VEGF.

Ce traitement antiangiogénique a entraîné une diminution de la croissance tumorale de 50 à 70%, associée à une diminution de la densité vasculaire et à un ralentissement de la croissance de xénogreffes sous-cutanées et de la réduction de la formation de métastases.

En 2004, le Bévacicumab, un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre le VEGF, a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché (AMM), en France, pour le cancer du côlon en phase métastatique, commercialisé par le laboratoire Roche, sous le nom d'Avastin R. Ce médicament a ensuite, été autorisé, pour le cancer du rein, du sein et du poumon.

En 2006, la petite liste des anti-angiogéniques a été allongée par l'apparition de Sunitinib et le Sorafenib. Ces deux médicaments portent le nom scientifique d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

En 2010, un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase est apparu, c'est le Pazopanib. Il est disponible aux Etats-Unis ; puis, en Europe après une autorisation conditionnelle de mise sur le marché, le 14 juin 2010.

En 2016, plusieurs autres AAG sont à l'heure actuelle en cours de développement et d'évaluation et qui n'ont pas, encore obtenus l'autorisation de mise sur le marché (AMM), tels que : Axitinib, Cediranib, Tivozanib, Dovitinib, Lenvatinib, Regorafenib. (19,20)



**Tableau 3 : chronologie de l'apparition des antiangiogéniques (19)**

#### **4-Définition thérapie ciblée : Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ? (21)**

Une thérapie ciblée est un médicament "sélectif" qui s'attaque aux cellules cancéreuses en repérant chez elles une cible précise (récepteur, gène ou protéine) et en épargnant au maximum les cellules saines contrairement aux médicaments anticancéreux classiques dits « cytotoxiques » qui détruisent les cellules qui se divisent rapidement (comme les cellules cancéreuses, mais aussi des cellules saines), les thérapies ciblées s'attaquent à des mécanismes (gènes, protéines, récepteurs...) spécifiques au développement des cellules cancéreuses. Il existe différents types de médicaments ciblés, chacun agit différemment selon la molécule (gène ou protéine) ciblée par le médicament. Le traitement est choisi en fonction des types de molécules fabriqués par la tumeur. Certains médicaments ciblés ciblent des protéines spécifiques dans les cellules cancéreuses qu'on ne trouve pas dans les cellules normales. D'autres médicaments ciblés ciblent des protéines mutées ou des gènes mutés dans les cellules cancéreuses. Cela permet aux médecins d'adapter le traitement du cancer à chaque personne. Le traitement ciblé est une composante importante de la médecine personnalisée, ou de précision, qui utilise des renseignements sur les gènes et les protéines d'une personne pour prévenir, diagnostiquer et traiter le cancer.

#### **5-Marqueurs déterminants l'accès à la thérapie ciblée(22)**

Les thérapies ciblées ont la particularité d'être prescrites sur mesure .En effet toutes les tumeurs n'ont pas forcément les mêmes « cibles » .Le médecin doit donc effectuer des tests spécifiques afin de déterminer le traitement le plus efficace. Chaque patient se voit ainsi proposer un schéma de traitement spécifiquement adapté à sa tumeur.

Un test moléculaire est une analyse des altérations moléculaires dans un échantillon de tumeur (par biopsie, prélèvement sanguin par exemple), réalisée par des plateformes de génétique moléculaire, des laboratoires de biologie médicale ou des laboratoires d'anatomopathologie. Ces tests permettent d'identifier des gènes, des protéines et d'autres éléments propres à la tumeur, susceptibles d'être cibles par le traitement.

A la suite de dépistage moléculaire, deux résultats sont possibles :

- ❖ Aucune des cibles d'un médicament de thérapie ciblée n'est trouvée dans la tumeur, le médecin proposera le traitement le plus approprié à la pathologie.
- ❖ La cible d'un médicament de thérapie ciblée est trouvée dans la tumeur, le médecin pourra proposer ce médicament de thérapie ciblée.

#### **6-Classification des molécules de la thérapie ciblée(23-24-25-26-27-28-29-30)**

De nombreuses molécules ayant des cibles et des mécanismes pharmacologiques variés , font l'objet de recherche préclinique et d'essais de phase précoce .La recherche dans ce domaine suit une ascension exponentielle .Les thérapies ciblées actuellement utilisées peuvent être classées en fonction de leurs natures pharmacologiques (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase ) et en fonction de la voie de signalisation avec laquelle elles interfèrent (voie de l'EGFR,voie du VEGF,voie de l'IGF,voie de mTOR....).

## A-Classification pharmacologique :

### I\*Anticorps monoclonaux

#### ➤ Définition (23)

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

#### ➤ Mode d'action (24)

Leur stratégie repose sur le blocage des cibles de localisation extracellulaire : récepteurs membranaires ou molécules du milieu extracellulaire, ils peuvent être dirigés :

- Contre le ligand circulant, empêchant ainsi sa fixation aux récepteurs (ex : bévacizumab, Ac anti-VEGF).
- Contre la partie externe d'un récepteur transmembranaire (ex : trastuzumab, Ac anti-HER2).

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

### ii\* Les inhibiteurs de tyrosine kinase

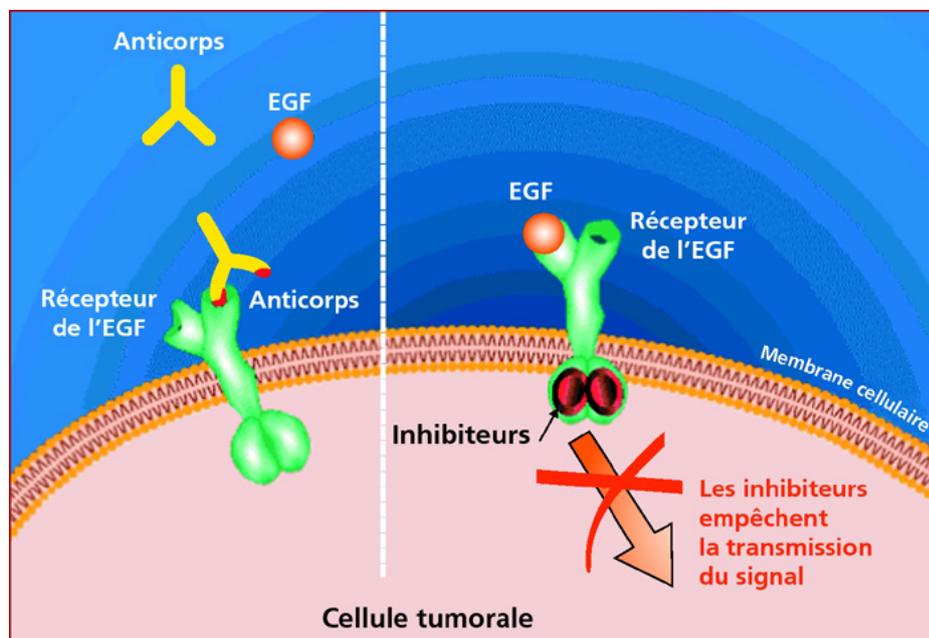
#### ➤ Définition(25)

Leur nom se termine par le suffixe « -nib », ce sont des molécules de bas poids moléculaire (enzymes), administrées par voie orale, capables de diffuser en intracytoplasmique .Qu'ils s'agissent de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur.

#### ➤ Mode d'action

Les tyrosines kinases 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. L'activation de ces protéines, récepteurs ou protéines intracellulaires, permet d'induire la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose, et de promouvoir l'angiogénèse et la diffusion métastatique.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Par conséquent, la signalisation cellulaire 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.



**Fig 3 : Ciblage thérapeutique de l'EGFR : inhibition par Ac (domaine extracellulaire du récepteur) ou par inhibiteur tyrosine kinase (domaine Intracellulaire du récepteur) (25)**

**B-Les thérapies ciblant les voies de signalisation cellulaire d'une cellule cancéreuse (26):**

Les thérapies ciblées peuvent être classées en fonction de la voie de signalisation avec laquelle elles interfèrent, en ciblant spécifiquement la molécule impliquée dans la cascade de signalisation tel qu'un récepteur, ligand, un facteur de transcription. L'impact sur la cellule tumoral sera important.

**1-Récepteur**

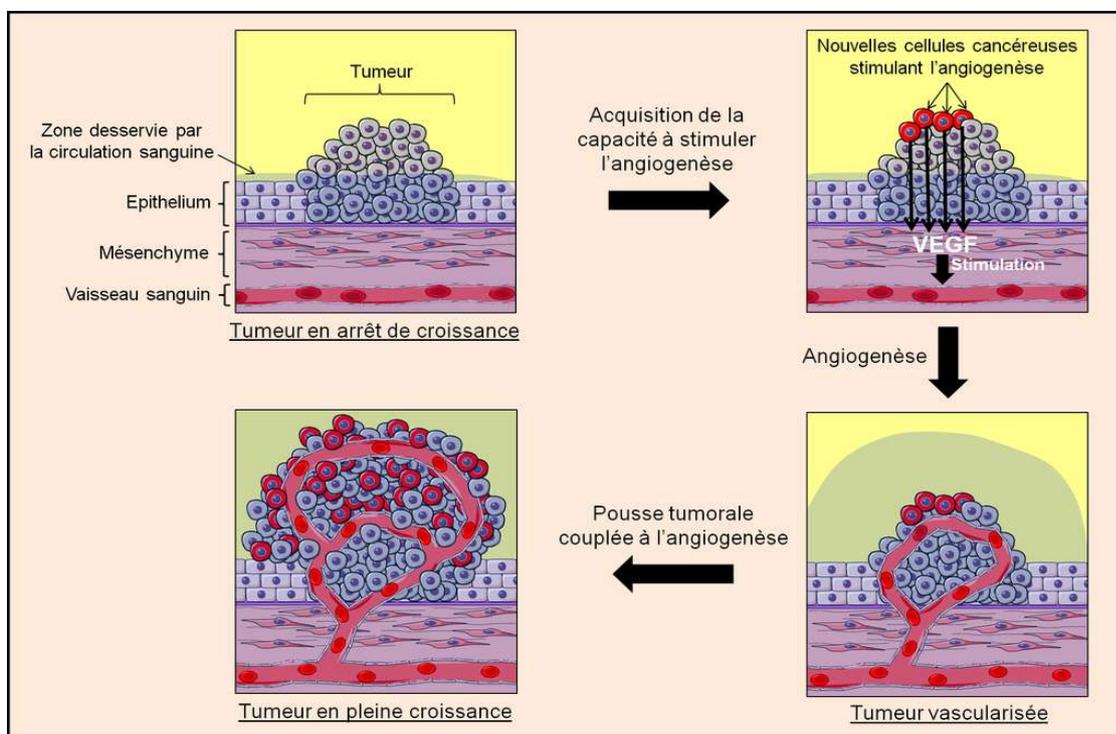
- Inhibiteur du RecepteurEGFou HER1 (epidermal growth factor receptor).
- Inhibiteur du Recepteur HER2 (human epidermal growth factor receptor).
- Inhibiteur du RecepteurALK(Anaplastic lymphoma kinase).
- Inhibiteur du RecepteurSMO(smoothened).

## 2-Protéine

- Inhibiteur de la protéine kinase BRAF.
- Inhibiteur des protéines MEK1 et MEK2.
- Inhibiteur de la protéine mTOR.

## C-Les thérapies ciblant l'angiogenèse (27-28-29)

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



**Fig 4 : Les différentes étapes de l'angiogenèse tumorale Ségala ,2012(28)**

Les thérapies ciblées vont se fixer soit aux signaux d'angiogenèse, soit empêcher leur fixation au niveau des récepteurs des cellules endothéliales, comme :

- Les inhibiteurs du récepteur VEGF.
- Les inhibiteurs du ligand VEGF.

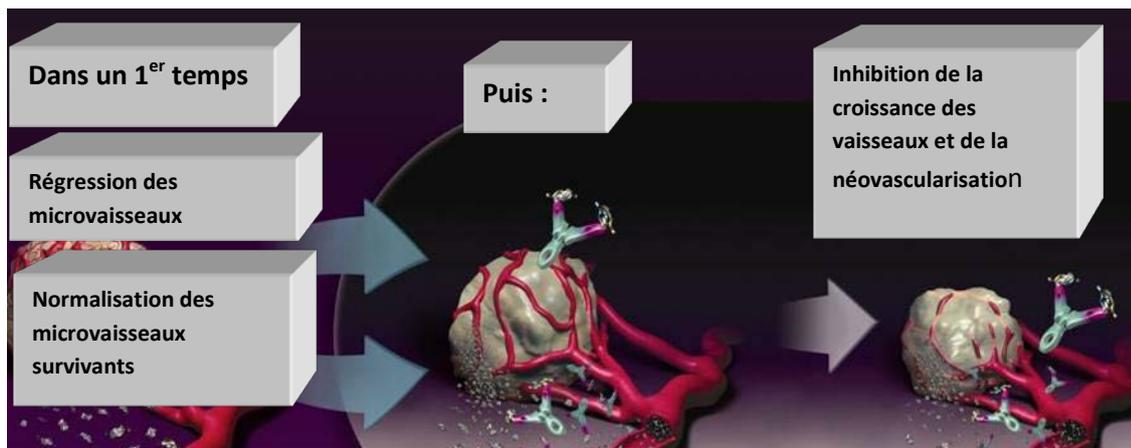
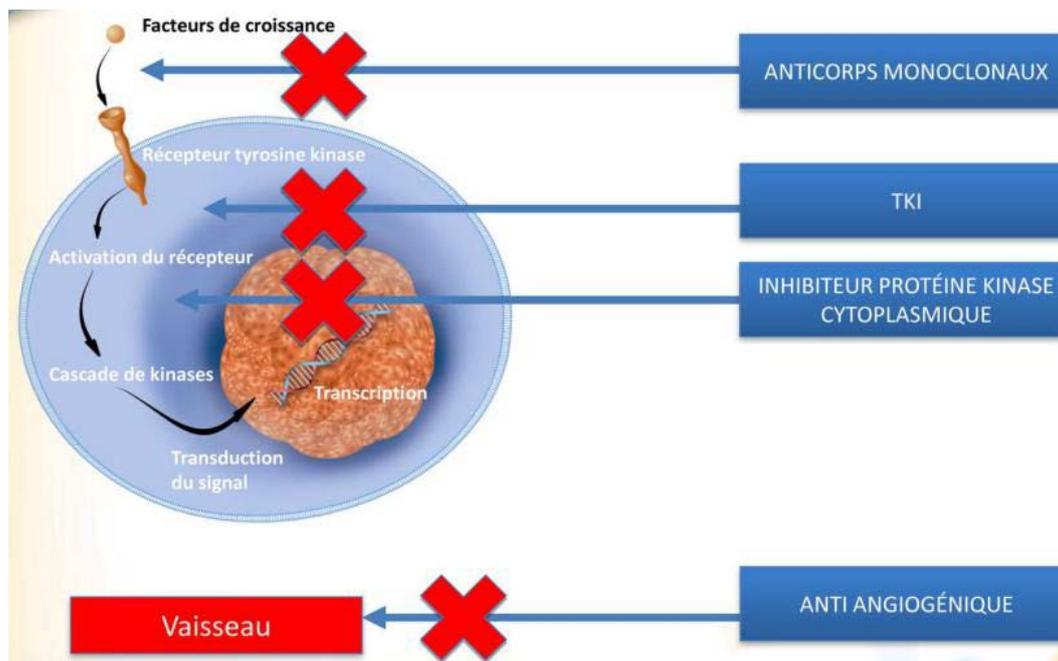


Fig 5 : la voie VEGF(29)

		Cibles	molécules	Indications
les thérapies ciblant les voies de signalisation cellulaire d'une cellule cancéreuse	Récepteurs membranaires	EGFr	Afatinib	Cbcnp métastatique
			Cetuximab	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
			Erlotinib	Cancer du pancréas métastatique
			Gefetinib	Cbcnpmétastatique
			Panitumumab	Cancer colorectal métastatique
		HER2	Lapatinib	Cancer du sein métastatique
			Pertuzumab	Cancer du sein métastatique, récidivant et non respectable
			trastuzumab	Cancer du sein précoce, cancer de l'estomac métastatique
		ALK	Certinib	Cbcnp avancé
			Crizotinib	Cbcnp avancé
		SMO	Vismodegib	Carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique

	Les proteines cytoplasmiques	BRAF	Dabrafenib	Mélanome non resecable ou métastatique
			Vemurafenib	
		MEK	Trametinib	
		Bcr-Abl	Bosutinib	Leucémiemyéloïde chronique
			Nilotinib	
			Dasatinib	Lmc,lal
			Imatinib	Lmc,lal
		mTOR	Temsirolimus	Carcinome rénal
			Everolimus	Cancer du rein avancé
		Ba	Ibrutinib	Llc,lymphome
Les thérapies ciblant l'angiogenèse	Recepteur membranaire	VEGFr	AXITINIB	Cancer du rein avancé
			SORAFENIB	Carcinome rénal avancé
			PAZOPANIB	Sarcome des tissus mous avancé
			SUNITINIB	TSGI non resecable
	Ligand	VEGF	Aflibercept	Cancer colorectal métastatique
			Bévacizumab	Cancer colorectal métastatique, Cancer de l'ovaire, colmétastatique
Les thérapies ciblant l'atteinte des tissus osseux		RANK-L	DENOSUMAB	TO a cellules géantes non resecable, complications osseuses des tumeurs solides

Tableau 4 : les différentes molécules des T.C, leurs cibles et leurs indications(30)



**Fig 6 : les principales classes de la thérapie ciblée(27).**

### **7-les différents types de cancer traités par la thérapie ciblée :(31-32-33-34)**

Les thérapies ciblées peuvent être prescrites à différents stades du cancer, dans l'espoir de :

- ❖ Guérir le cancer.
- ❖ Freiner son développement, le maintenir sous contrôle, mais sans le guérir définitivement.
- ❖ Tuer les cellules cancéreuses ayant migrées vers une autre partie du corps (métastases).

#### **a-Cancer des voies aéro-digestives supérieures (31-32)**

- ✚ Dans le cas du carcinome épidermoïde responsable des cancers des voies aéro-digestives supérieures notamment des voies de passage communes de l'air et des aliments (lèvres, bouche, oro- et hypo pharynx, partie supérieure du larynx), le principal médicament utilisé est le cétuximab, cela :
  - ❖ Chez les patients atteints d'une tumeur localement avancée de la tête et du cou, le Cétuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Le traitement par le Cétuximab débute une semaine avant la radiothérapie et se poursuit de façon hebdomadaire jusqu'à la fin de la cure de radiothérapie.
  - ❖ Chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou récidivant ou métastatique, le Cétuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie systémique à base de sels de platine et est suivi d'un traitement d'entretien par le Cétuximab, pour freiner la progression de la maladie.

- Dans le cas de carcinome spinocellulaire à un stade avancé, le Cétuximab est utilisé aussi en association avec la chimiothérapie. Quand un patient récidive ou a développé des métastases, nous administrons la chimiothérapie pour prolonger sa durée de vie. La chimiothérapie est généralement arrêtée après six cures parce que l'organisme ne supporte plus les effets secondaires. Par contre, quand il est associé au Cétuximab, le traitement peut être poursuivi plus longtemps.

### **b-Autres types de cancer (33-34)**

Plusieurs pathologies cancéreuses peuvent faire l'objet d'une thérapie ciblée : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie aigue lymphoblastique, le Gist (cancer digestif très rare), le cancer du sein, le cancer gastrique métastatique, le cancer colorectal métastatique, le cancer du poumon et le mélanome .Une thérapie ciblée peut être indiquée en thérapie principale ou en thérapie adjuvante.

### **8-Combinaison des traitements des antiangiogénique avec la chimiothérapie (31-35)**

Dans certains cas, la combinaison de la thérapie ciblée avec la chimiothérapie rend le traitement plus efficace pour certains types de cancer comme :

- ❖ Chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou récidivant ou métastatique, le Cétuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie.
- ❖ Chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), la chimiothérapie avec adjonction de Rituximab est avantagée en termes de survie en comparaison avec ceux sous chimiothérapie seule.

	Association avec la chimiothérapie	exemples	Indications
Anticorps monoclonaux	Oui  Synergie ou additive	Trastuzumab,pertuzumab  Bevacizumab  CetuximabPanimumumabramucirumab	Sein, estomac  Colon,poumon,seinColon,ORL,peau,  colon  Estomac
TKI	Rarement  toxicité	Lapatinib	Sein

**Tableau5 : les molécules de thérapies ciblées en association avec la chimiothérapie et leurs indications(35).**

## **9-Avantages/inconvénients des traitements antiangiogénique**

### ➤ Avantages des antiangiogénique (36-37)

Dans la mesure où le développement tumoral est en grande partie dépendant de l'angiogénèse, des stratégies visant à inhiber ce processus angiogénique ont été mises en œuvre afin de faire régresser les tumeurs. Le ciblage de l'angiogénèse, et en particulier du VEGF, est donc apparu comme une option thérapeutique intéressante et beaucoup plus utilisée en cancérologie.

De plus, par rapport aux traitements anti tumoraux classiques, les thérapies anti angiogéniques offrent un certain nombre d'avantages théoriques que nous allons décrire :

- 1- Leur cible d'action est plus facilement accessible. En effet, les cellules endothéliales bordent les vaisseaux tumoraux, donc leur accès est plus facile par une administration systémique simplifiée contrairement à l'utilisation des thérapies traditionnelles où il est plus difficile d'accéder au tissu tumoral du fait de pressions interstitielles.
- 2- Les thérapies ciblées sont généralement bien supportées. Elles affectent peu les cellules saines grâce à leur action centrée sur les cellules cancéreuses, donc une bonne tolérance de ces traitements.
- 3- La thérapie ciblée agit à tous les stades de la carcinogénèse et on peut espérer une efficacité sur la plupart des tumeurs, car elle pourrait être utilisée pour traiter l'ensemble des vaisseaux tumoraux, quel que soit le type de cancer concerné, alors que la chimiothérapie est individualisée en fonction du type de tumeur.
- 4- Elle peut agir d'une façon complémentaire et synergique.
- 5- Le dernier avantage et non des moindres, repose sur une meilleure tolérance.

L'effet thérapeutique étant basé sur la pharmacologie et non sur une toxicité Comme pour la chimiothérapie ou la radiothérapie, ce type de traitement aura moins d'effets secondaires.

### ➤ Inconvénients de l'anti -angiogéniques (38)

Les antiangiogéniques sont perçus comme des médicaments révolutionnaires dans le domaine du traitement anti cancéreux par de nombreux chercheurs. Il est vrai que leur apport dans la thérapeutique a été d'un bénéfice important pour la survie des malades.

Cependant, tous les points positifs que l'on peut attribuer à ces médicaments, la thérapie antiangiogénique a aussi des inconvénients potentiels.

En effet, en plus des effets secondaires qui sont non seulement nombreux nouveaux et mal connus, On peut observer notamment des risques de perforation digestive, hémorragiques ou encore un retard de cicatrisation ainsi une des événements thromboemboliques artériels qui peuvent être dangereux et qui nécessitent des précautions d'emploi strictes de ces antiangiogénique.

D'autre part, les effets de ces molécules restent uniquement cytostatique et ne permettent pas la destruction totale de la tumeur d'autant plus que les bénéfices de ces thérapies sont assez limités en monothérapie.

## **Deuxième partie : Effets indésirables buccodentaires de la thérapie ciblée**

La thérapeutique ciblée a de nombreuses effets secondaires sur la cavité buccale et peut aggraver des pathologies préexistantes .A l'inverse, celles-ci peuvent se manifester au cours du traitement anti cancéreux et engendrer des complications .Les deux disciplines oncologique et odontologie sont donc étroitement liées.

### **Les conséquences Sur les tissus mous de la cavité buccale**

#### **1-La muqueuse buccale**

##### **a)Les mucites buccales :**

#### **I -Définition :(39)**

C'est une inflammation de la muqueuse orale due à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent. Elle débute par un érythème, avec des desquamations de certaines plages, qui se transforment en véritables ulcérations, provoquant une dégradation de la qualité de vie.

Les molécules les plus fréquemment impliquées sont : leSunitinib (20-38%), le Sorafenib et plus rarement, le Bévacicumab, et le Pazopanib (surtout, en monothérapie).

#### **II -Physiopathologie (40)**

##### **Phase 1 : Initialisation**

- Altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous-muqueuse.
- Génération de radicaux libres (Réactive Oxygen Speciesou ROS) jouant un rôle médiateur pour les événements biologiques des phases ultérieures (dommages directs sur la muqueuse et indirects par l'activation des facteurs de transcription).

##### **Phase 2 : Réponse primaire**

- Production de cytokines pro-inflammatoires, Stimulation de plusieurs voies menant à des lésions ou à la mort des cellules basales par apoptose.

##### **Phase 3 : Amplification du signal**

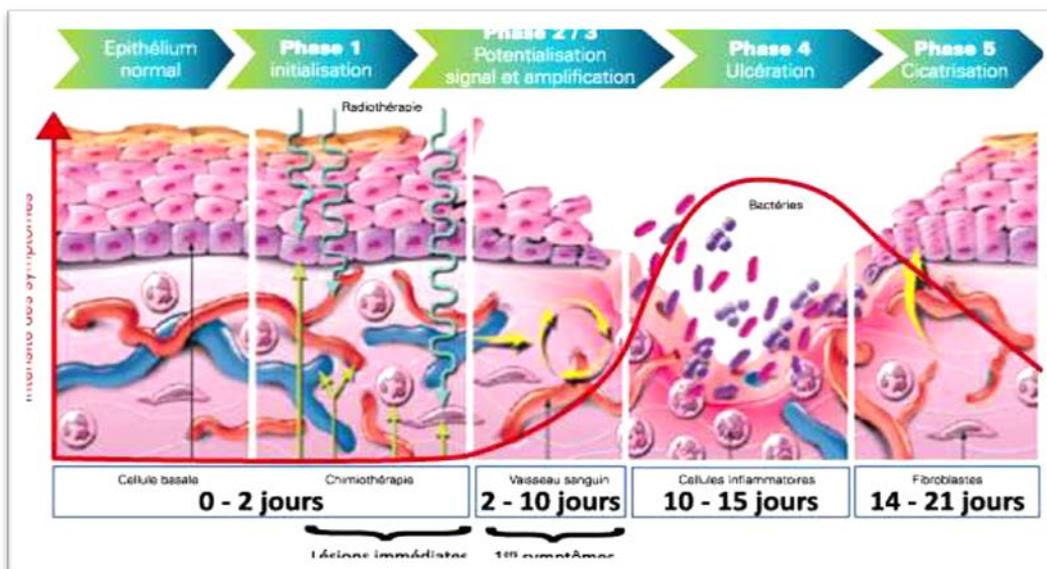
- Cellules endommagées.
- Feedback positif.

##### **Phase 4 : Ulcération**

- Lésions douloureuses, sujettes à la colonisation bactérienne.
- Nouveaux dommages tissulaires.
- Production et libération de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires par les cellules mononucléaires infiltrantes.

##### **Phase 5 : Cicatrisation**

- La mucite est généralement un événement aigu disparaissant progressivement après l'arrêt du traitement anticancéreux.



**Fig 7 : physiopathologie de la mucite,les cinq étapes du processus (d'après soins,2004)**

### **III -Signes cliniques et évaluation de la sévérité de la mucite(41)**

#### **❖ Signes cliniques**

La mucite affecte plus particulièrement les muqueuses non kératinisées : face interne des joues et des lèvres, plancher buccal, voile du palais, face interne, ventrale et bords de la langue.

L'aspect clinique de la mucite est peu spécifique et est fonction de son importance .Au départ, la muqueuse est érythémateuse puis elle s'atrophie, devient fine, fragile et luisante. Par endroits, des érosions ou des ulcérations se développent : celles-ci peuvent être minimes, superficielles, peu étendues et peu sensibles ou bien étendues, profondes et très douloureuses.

#### **❖ Evaluation de la sévérité :(42)**

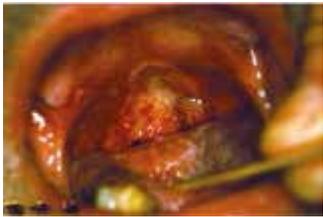
Il existe de nombreuses classifications plus au moins complexes visant à évaluer la sévérité de la mucite buccale .Les plus utilisées en pratique clinique sont :

#### **1-Échelle OMS (1)**

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

**Tableau 6 : classification des mucites selon l'OMS**

## 2-Échelle américaine NCI-CTC

<b>Grade</b>	<b>Signes cliniques CTCAE v3.0</b>	<b>Signes fonctionnels CTCAE v3.0</b>	<b>Signes Fonctionnels</b>
0	Pas de mucite		Pas de mucite
1 	Érythème de la muqueuse	Symptômes minimes, alimentation normale	Asymptomatique ou symptômes légers ; pas de prise en charge nécessaire
2 	Ulcérations isolées ou pseudomembranes	Symptomatique mais peut s'alimenter avec une diététique adaptée	Douleur modérée ; absence d'interférence avec une prise orale adaptation du régime alimentaire indiquée
3 	Ulcérations confluentes, pseudo-membranes, hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte	Douleur sévère ; interfère avec une prise orale
4 	Nécrose, hémorragie Spontanée	Symptomatique avec menace du pronostic vital	Pronostic vital engagé ; intervention en urgence indiquée
5	Décès	Décès	Décès

**Tableau 7 : classification des mucites selon le NCI-CTC**

### **IV -Facteur de risque (43-44)**

Les mucites bucco-pharyngées et gastro-intestinales font partie des effets indésirables fréquents et limitant des différents traitements anticancéreux : radiothérapie, chimiothérapie et thérapie ciblée.

Certains patients seraient plus à risque de présenter des mucites, notamment s'ils présentent certains des facteurs de risques suivants :

– âge.

- problèmes buccaux ou antécédents personnels de mucite.
- mauvaise hygiène buccale.
- tabagisme.
- alcoolisme.
- diabète.

### **V -Conséquences (45-46-47)**

- Les mucites peuvent avoir un impact négatif sur la mise en œuvre du traitement anticancéreux (diminution, et/ou espacement des doses, mauvaise observance) et donc sur le pronostic vital du patient.
- Elles peuvent engendrer des difficultés à s'alimenter et dégrader l'état nutritionnel du patient.

### **VI -Mucite induite par la thérapie ciblée**

La toxicité muqueuse induite par les thérapies ciblées peut avoir des présentations cliniques très variables et même parfois spécifiques, en fonction des familles thérapeutiques. Il peut s'agir simplement d'un érythème diffus ou d'ulcérations symptomatiques plus ou moins bien limitées, ces dernières étant moins profondes, moins sévères et moins symptomatiques que lors des mucites chimio-induites.

#### 1-Mucite induite par les antiangiogéniques (48.49.50.51.52.53)

L'atteinte endobuccale est également fréquente avec les antiangiogéniques. Elle peut même être parfois assez caractéristique, elle s'observe aussi bien avec le Bévacicumab (Avastin®) qu'avec les inhibiteurs multi-cibles de tyrosine kinase comme le sorafénib . Son incidence varie en fonction des molécules. Si elle apparaît relativement fréquente avec le sunitinib (20-38 %) et à un degré moindre avec le sorafénib, elle est en revanche beaucoup plus rare avec le pazopanib (Votrient®: anti-VEGFR ) et le Bévacicumab. Son incidence reste à déterminer pour le regorafénib (Stivarga®: anti-VEGFR1) mais elle n'apparaît pas nulle . En fonction des séries, elle a été rapportée à la fois sous le terme générique de « stomatite » ou de « mucite », le plus souvent sans examen endobuccal systématique associé **(49-50)**. La présentation clinique n'a donc pas été vraiment caractérisée. Cependant, elle diffère là encore clairement de la mucite chimio-induite .Des lésions ulcérées, aphtoides, ont également été décrites, mais leur incidence n'a pas été évaluée comme avec les inhibiteurs mTOR et elles apparaissent de toute façon plus rares Parfois, les patients ne rapportent qu'une hypersensibilité diffuse de la muqueuse, sans lésion objective individualisée. Avec le sunitinib, le développement de fissures linguales hyperalgiques a été exceptionnellement noté .Nous l'avons également observé avec le sorafénib chez un patient **(51-52)**.

En général, les lésions se développent rapidement en quelques jours ou semaines après l'introduction du traitement pour s'atténuer progressivement ensuite. Les formes sévères sont très peu fréquentes (1 à 3 % de grade 3 avec le sunitinib et ne sont que rarement à l'origine d'une adaptation posologique ou d'un arrêt du traitement anticancéreux .Dans notre pratique clinique, la gêne fonctionnelle reste le plus souvent très modérée et la gestion de cette atteinte n'est qu'exceptionnellement problématique, elle repose avant tout sur des mesures préventives communes à celles préconisées pour la chimiothérapie.**(53)**

Enfin, une corrélation statistique entre la survenue d'une stomatite et d'un syndrome mains-pieds de grade élevé a été récemment suggérée, à la fois pour le sorafenib et le sunitinib.



**Fig 8 : ulcération induite par le sunitinib(54)**



**Fig 9 : Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induite par le cétuximab(55).**

### 2-Mucites sous inhibiteurs de mTOR(56.57)

Elles correspondent quasi exclusivement à des ulcérations de type aphtoïdes, arrondies, de petite taille (le plus souvent < 1 cm), avec ou sans halo érythémateux péri-lésionnel (caractéristique des aphtes).

Elles sont localisées préférentiellement au niveau de la muqueuse non kératinisée, sans atteinte du tractus digestif.

- Apparition en général dans les 5 à 15 jours suivant l'instauration du traitement.
- La physiopathologie de ces mucites sous inhibiteurs de mTOR pourrait être liée à un effet direct de l'inhibition des voies impliquées dans la croissance cellulaire et la réparation tissulaire.
- Les mucites disparaissent en général en 2 à 3 semaines avec une prise en charge adaptée.



**Fig 10 : ulcérations aphtoïdes multiples sous inhibiteurs mTOR (everolimus et temsirolimus) (56)**

3-En association avec la radiothérapie (58-59-60-61)

L'association « radiothérapie-cétuximab » représente aujourd'hui le traitement de référence de nombreux cancers ORL localement avancés. Dans l'étude pivotale de Bonner et al, l'incidence de la mucite paraissait élevée dans les deux groupes de traitement, sans différence significative entre les groupes : 94 % dans le groupe cétuximab + radiothérapie versus 93 % dans le groupe radiothérapie seule, dont 56 % versus 52 % de grades élevés. Depuis, la plupart des études contredisent ces résultats initiaux. On peut aujourd'hui considérer que le cétuximab augmente très probablement la toxicité de la radiothérapie sur la muqueuse buccale.

Lors de leur méta-analyse, Tejwani et al ont estimé l'incidence globale des mucites de haut grade à 47,5 % avec cette association thérapeutique, avec un risque relatif de 1,8 (IC95 %, 1,5—2,0 ;  $p < 0,001$ ) par rapport à la radiothérapie seule. Ce surcroît de risque pour les mucites paraissait cependant moins élevé que celui des radiodermites de haut grade.



**Fig 11 : Mucite de grade  $\geq 3$  induite par l'association de la radiothérapie de la tête et du cou et du cetuximab(58)**

**b) Hyposialie et asialie /xérostomie**

**I-Définition(62)**

- ✓ L'hyposialie : est une diminution quantitative et qualitative de la production de la salive.
- ✓ L'asialie : est une absence totale de la salive résultant d'une rétention salivaire liée à une obstruction.

✓ La xérostomie : définit un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires .Elle se traduit par des lésions objectives au niveau des muqueuses buccales et des dents.

## **II -L'étiopathogénie (63, 64,65)**

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

Cette atteinte est plus sévère si la thérapie ciblée est associée à la radiothérapie.

Selon plusieurs études ,5 à 20% des patients traités par sorafenib ou sunitinib et 6 % des patients par cetuximab et panituximab rapportaient une xérostomie, par exemple une diminution de la sécrétion salivaire est reportée chez les patients traités par inhibiteurs de mTOR ; une prévalence de 8% chez les patients traités par everolimus.

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

## **III -Les signes cliniques de la xérostomie (66,67)**

L'évaluation clinique est basée sur l'examen clinique (examen de la cavité buccale ; signes fonctionnels) ; des questions standardisées ; et sur la mesure objective du flux salivaire (tests diagnostiques et autres examens complémentaires).

-glandes salivaires sclérosées dures à la palpation et parfois visibles sous la peau.

-lèvres gercées, des perlèches ou chéilites angulaires.

-stomatites érythémateuse ou érythémateux-pultacée marquée par une muqueuse buccale sèche avec un aspect rouge ; vernissé et dépoli. Lors de l'examen endobuccal, le miroir ou même les doigts collent aux muqueuses.

- une salive rare ; épaisse, visqueuse, mousseuse ; voir gluante ; filante ; blanche à grisâtre. Elle devient impropre à humecter et à lubrifier les aliments secs.

-sécheresse buccale ressentie par le patient avec une sensation de brûlures, de cuisson de la langue (glossodynie) et impérieuse nécessite de boire souvent pour humidifier la muqueuse.

-les patients se plaignent également de mauvaise haleine (halitose).

-Le rétablissement et l'augmentation de la susceptibilité des pathologies buccales causées par l'hyposialie /asialie a été démontrée :

Les patients deviennent plus susceptibles aux infections orales, aux caries dentaires et maladies parodontales. En effet ; l'absence de nettoyage mécanique de la cavité buccale par la salive aboutit à l'accumulation de débris alimentaires, à la formation de la plaque dentaire et favorise ainsi le développement de lésions carieuses et parodontales. De plus ;la flore microbienne locale se modifie et a donc pour effet d'augmenter la susceptibilité aux infections buccales .

## **IV -Répercussion bucco-dentaire (68-69-70-71) :**

Comme nous l'avons vu précédemment la salive a de nombreuses fonctions et elle est essentielle pour maintenir l'homéostasie orale .C'est pour cette raison qu'il y a de nombreuses répercussions bucco-dentaire lors du développement d'une hyposialie.

### a-Conséquence fonctionnelle :

Les patients qui présentent une hyposialie ; n'ayant pas une lubrification des muqueuses buccales suffisante ; vont avoir une bouche sèche ; avec une salive rare ; épaisse et collante. La mastication sera difficile ainsi que la déglutition et plus particulièrement lors de l'ingestion d'aliments secs ou durs avec une augmentation de besoin de boire de fréquentes gorgées d'eau avant d'avaler, les patients peuvent avoir des problèmes d'élocution mais aussi l'apparition d'un enrouement et d'une toux chronique(69).

Diminution de la perception de goût (dysgueusie) peut aussi être présente, les patients vont se plaindre de douleurs buccales et de sensations de brûlures constantes exacerbées par les aliments épicés et/ou acides .Ils peuvent également se plaindre d'halitose.

De fait de cette sécheresse buccale les patients pourront aussi avoir du mal à supporter leurs prothèse adjointe et il y aura également des problèmes de rétention.

### b-manifestations dentaires et muqueuses :(70-71)

La baisse du pouvoir tampon de la salive et la diminution de la capacité à inhiber la colonisation bactérienne va entraîner l'apparition de caries dentaires rampantes à progression rapide. Elles auront tendance à se situer au niveau du collet des dents, des bords incisifs et des pointes cuspidiennes.

Le manque de salive va entraîner l'augmentation du risque de développer des infections orales et plus particulièrement des candidoses.

Les muqueuses peuvent avoir un aspect érythémateux, il peut y avoir l'apparition de mucites caractérisées par l'inflammation et l'ulcération de la muqueuse orale.

La langue peut être rouge, vernissée, voir fissurée avec une atrophie des papilles filiformes (dépapillation). La langue aura tendance à coller au palais .Les lèvres sèches et craquelées avec la présence de chéilite angulaire (perlèche).Celle-ci correspond à la colonisation du coin des lèvres par les candidats(72).

Une hypertrophie des glandes salivaires peut également être vue si les glandes salivaires sont injectées ou obstruées .Un élargissement de glandes parotides va déplacer le lobe de l'oreille et s'étendre vers le bas au niveau de l'angle mandibulaire .l'élargissement de la glande sub-mandibulaire peut être palpée en dedans de la frontière postéro-inferieur de la mandibule.

<b>Dentaire</b>	↓ <b>Du biofilm de protection +stase alimentaire→</b> <b>Caries dentaires</b>
<b>Parodontale</b>	Dépôts de tartre++++ → gingivites ou parodontopathies
<b>Infectieuse</b>	↓ <b>Candidas albicanscandidoses</b> buccales,kératose,muguets,stomatitesérythémateuses.
<b>Fonctionnelle</b>	Dysphagie,dysgueusie,difficulté de mastication et d'élocution

**Tableau 8 : les conséquences de la xérostomie(73)**

c) -dysgueusie

**I -Définition de la dysgueusie(74)**

Une dysgueusie, c'est-à-dire une perte du goût laissant un goût métallique déplaisant, peut apparaître quelques semaines après l'injection d'agents cytotoxiques. Cet effet secondaire a son importance, en effet il peut interagir avec l'appétit du patient. La dysgueusie est réversible au bout de quelques semaines.

**II -Étiopathogénie (75, 76, 77,78-79)**

Les causes principales d'altération du goût sont classées comme suivant :

<b>D'origine neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Lésions des nerfs crâniens (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie): nerf facial, corde du tympan, nerf lingual, nerf glosso-pharyngien, nerf laryngé supérieur .</li> <li>•Lésions du système nerveux central : bulbo-protubérantielles, thalamus ventro-postéro-médian, syndrome de brûlure buccale (glossodynie). (75)</li> </ul>
<b>D'origine non neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Lésions de la langue (chirurgie, neurochirurgie, radiothérapie).</li> <li>•Endocrinienne ou métabolique : déficit en vitamine D ou A ou en zinc, hormones sexuelles, hypertension artérielle.</li> <li>•Syndrome dépressif.</li> <li>•Buccodentaire :             <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infectieuse ou inflammatoire : mucites infectieuses ou non infectieuses, RGO (reflux gastro œsophagien).</li> <li>➤ Salivaire.</li> </ul> </li> <li>•Médicamenteuse ou consécutives à une exposition toxique : les antimicrobiens les antifongiques, les antiviraux, les corticostéroïdes, les médicaments psycho actif, tabac, alcool, ...</li> <li>•Chimiothérapie.</li> <li>•Radiothérapie en particulier tête et cou.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• la thérapie ciblée :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ elle concerne avant tout le sunitinib, ou elle est notée chez près de 50% des patients traités, mais peut également s'observer avec le sorafenib, les anti-EGFR. Elle peut être isolée ou survenir dans le cadre d'une stomatite ou d'une langue géographique induite (80-81).</li> <li>➤ L'Avastin ou bévacizumab engendre très fréquemment la dysgueusie mais cela en combinaison avec les médicaments de chimiothérapie.(82)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

**Tableau 9 : les causes principales d'altération de goût**

### III -Conséquences(83).

La dysgueusie n'est pas une affection bénigne car elle peut entraîner, particulièrement chez les personnes âgées, des carences graves et alourdir certaines pathologies (hypertension, diabète) . Cette altération du goût peut amener à des problèmes comme **l'inappétence**, avec comme conséquence la **perte de poids** et des **carences nutritionnelles**. Et dans les cas plus sévères, elle entraîne souvent une **augmentation du stress**, de **l'anorexie** ainsi que de la **dépression**, c'est pourquoi il ne faut pas négliger cette affection.

#### d) Langue géographique (84, 85, 86,87)

La **langue géographique** (ou **glossite migratoire bénigne**) se caractérise par des lésions de la surface de la langue présentant plus ou moins un aspect de carte géographique. Avec des aires décapillées roses entourées d'une bordure blanchâtre légèrement surélevée.

Les molécules à activité antiangiogénique, c'est-à-dire ciblant le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou ses récepteurs, peuvent favoriser le développement d'une glossite migratoire bénigne. Le diagnostic est souvent fortuit, découvert par le patient lui-même devant une modification de l'aspect de sa langue ou l'apparition de symptômes fonctionnels (picotements, brûlures...).

Cette langue géographique « induite » a été initialement décrite avec l'anticorps monoclonal bévacizumab (Avastin®). Nous l'avons ensuite rapportée avec les thérapies ciblées multicibles comme le sunitinib (Sutent®), le sorafénib (Nexavar®), l'axitinib (Alimta®) ou encore le pazopanib (Votrient®).

L'incidence n'est pas connue mais c'est une situation clinique assez fréquente dans notre pratique quotidienne. Cet effet indésirable est probablement sous-estimé du fait de l'absence d'examen endobuccal systématique chez les patients traités par la thérapie ciblée. La présentation clinique est tout à fait comparable à celle de la langue géographique idiopathique, c'est-à-dire avec des aires de décapillation cernées par une bordure serpigineuse surélevée, et donc élément capital pour le diagnostic . La topographie se modifie dans le temps. La prise en charge repose simplement sur la réassurance du patient quant à la stricte bénignité de ces lésions. Le traitement anticancéreux peut être maintenu.



**Fig12 : Langue géographique induite par bévacizumab(87)**

**e) Pigmentation palatine (88, 89,90)**

La prise prolongée de certains médicaments peut être à l'origine de troubles de la pigmentation de la peau et de la muqueuse buccale, l'apparition progressive de pigmentations au niveau de la muqueuse orale est un phénomène classique avec de nombreuses chimiothérapies (ex : capécitabine, doxorubicine, cyclophosphamide...). Cela ne concerne qu'exceptionnellement les thérapies ciblées.

❖ ***Pigmentation palatine et imatinib(89)***

Il a été rapporté une pigmentation « gris-bleutée » du palais dur chez quelques patients traités par imatinib. L'origine de cette dyschromie n'est pas établie. Elle ne nécessite pas de traitement particulier.



**Fig 13 : Coloration bleu-gris du palais dur(90)**

❖ ***Coloration muqueuse et sunitinib***

Encore plus exceptionnellement, on peut observer avec le sunitinib une coloration jaune vif au niveau de la muqueuse buccale.



**Fig 14 : Pigmentation jaune du palais mou avec le sunitinib**

## f) Les Lésions lichenôides (91, 92, 93,94)

### I -Définition

Ensemble d'affections cutanées de causes variables définies par un aspect clinique de lésions papuleuses et une image histologique comportant un infiltrat inflammatoire en bande dans le derme superficiel avec atteinte des couches basales de l'épiderme évoquant un lichen plan.

Les lésions lichenôides buccales sont localisées principalement sur la muqueuse buccale, la langue, la gencive et les lèvres, elles peuvent être subdivisées en six formes différentes : réticulaire, papuleuse, en plaques, érythémateuse, ulcérée et bulleuse.

Ces réactions lichenôides peuvent être consécutives de la prise médicamenteuse (les antihypertenseurs, anticonvulsivants, les AINS) mais aussi les médicaments utilisés en thérapie ciblée notamment l'imatinib (**Glivec®**). En effet, ces lésions lichenôides apparaissent le plus souvent après quelques mois de traitement par imatinib. En outre, elles semblent dépendantes de la dose et selon l'atteinte, elles nécessitent parfois l'arrêt ou le réajustement du traitement. Elles peuvent survenir isolément sur la muqueuse buccale ou être associées à des lésions licheniennes cutanées. Leur présentation clinique est variable, associant des zones atrophiques ou ulcérées délimitées par un liseré blanc sur un fond érythémateux, volontiers symptomatiques à des lésions réticulées blanches plus caractéristiques. Elles se localisent sur la face dorsale de la langue, mais les lèvres ou la muqueuse jugale peuvent également être concernées. **(91-93)**

• Beaucoup plus récemment, nous avons observé des réactions similaires avec les nouveaux *immune checkpoint inhibitors* comme les anti-PD-1 ou PD-L1.

Et avec la prise médicamenteuse de l'anticorps monoclonal « le rituximab », les réactions lichenôides orales apparaissent 3 mois après 4 injections de ce dernier : les muqueuses jugales, labiales et linguales présentent des réticulations blanches et des érosions de 5mm à 40mm de diamètre sur un fond érythémateux.



**Fig 15 : Atteinte lichenoïde de la langue induite par imatinib(92).**

Principaux symptômes	Thérapies ciblées inductrices
<b>Mucites et ulcérations aphtoïdes</b>	<b>Inhibiteurs mTOR</b> évérolimus, temsirolimus <b>Inhibiteurs EGFR/HER</b> cétximab, erlotinib, géfitinib, panitumumab, afatinib, pertuzumab <b>Inhibiteurs MEK</b> trametinib, cobimetinib, selumetinib <b>Inhibiteurs tyrosine kinase à activité antiangiogénique</b> sorafénib, sunitinib, axitinib, pazopanib
<b>Lésions hyperkératosiques</b>	<b>Inhibiteurs BRAF</b> vemurafenib, dabrafenib, encorafenib
<b>Réactions lichénoïdes</b>	Inhibiteurs BCR ABL imatinib Anti-CD20 rituximab Immune checkpoint inhibitors (anti-PD1, anti-PDL-1) nivolumab, pembrolizumab
<b>Langues géographiques</b>	Anti-VEGF bévacizumab <b>Inhibiteurs tyrosine kinase à activité antiangiogénique</b> sorafénib, sunitinib, axitinib, pazopanib
<b>Dyschromies</b>	Inhibiteurs BCR ABL Imatinib (pigmentation « bleu-gris » du palais dur) <b>inhibiteurs tyrosine kinase à activité antiangiogénique</b> sunitinib (coloration jaune de la muqueuse)
<b>Dysgueusie</b>	Sunitinib, sorafenib <b>Anti-EGFR</b> Bevacizumab
<b>Xérostomie/hyposialie/asialie</b>	<b>les inhibiteurs de l'EGFR, anti-angiogéniques inhibiteurs de mTOR.</b> sorafenib ou sunitinib, cetuximab et panituximab, inhibiteurs de mTOR ,everolimus

**Tableau 10 : Principales toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses(94)**

## **B) Les conséquences au niveau des tissus durs de la cavité buccale**

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

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

### **1)-effet dentaire :(95-96)**

#### **❖ coloration dentaire**

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

### **2)- effet osseux :**

#### **a- Ostéonécrose des mâchoires (97-104-105-106-107-108):**

C'est au niveau du tissu osseux que l'on a la plus grave complication pouvant être engendrée par les thérapeutiques anticancéreuses, à savoir l'Ostéonécrose des maxillaires associée aux traitements médicamenteux (ONMTMs).

Les agents médicamenteux en cause ne se limitent plus aux biphosphonates;ainsi, le nombre de molécules incriminées dans la pathogénèse des ONMTMs ne cesse d'augmenter.

Ces Ostéonécroses s'élargissent aujourd'hui à plusieurs biothérapies ciblées sur des facteurs précis visant à limiter l'émergence et freiner la progression de métastases osseuses d'un cancer.

### **I -Définition (97-98)**

La définition initiale d'une ONM a été proposée par Marx et al. En 2003 était en rapport avec les BP. Elle était donc définie comme une exposition d'os nécrosé localisée dans la région maxillo-faciale persistant depuis au moins 8 semaines chez un patient traité ou ayant été traité par BP et n'ayant pas d'antécédent d'irradiation cervico-faciale. En 2014, l'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons (AAOMS) a étoffé cette définition pour être en accord avec les données acquises de la science. Aux BP, viennent s'ajouter ces nouvelles thérapeutiques et le terme d'OCNM due à des médicaments prend la place des ONM-BP (ostéo- chimionécrose dues aux Biphosphonates).

Le diagnostic d'une Ostéonécrose de la mâchoire induite par les médicaments peut être posé lorsque :

- Le traitement actuel ou passé est un agent anti-résorptif(Bps) ou un agent antiangiogénique (bévacizumab,sunitinib,sorafenib,denosumab).
- Présence d'une exposition osseuse ou d'une fistule extra- ou intra –orale communicant avec l'os au niveau de la région maxillo-faciale, depuis plus de 8 semaines.

- Absence d'antécédents de radiothérapie ou métastases osseuses de la mâchoire.
- Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM.

## **II -Classification des Ostéonécroses de la mâchoire :(99)**

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

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Catégorie à risque : pas de nécrose osseuse apparente chez les patients traités par biphosphonates oraux ou intraveineux.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stade 0 : pas d'évidences clinique de nécrose osseuse ; mais symptômes cliniques non spécifiques et modifications d'imagerie radiographique.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stade 1 : os nécrosé et exposé ou fistule osseuse chez patients asymptomatiques et sans signe d'infection.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stade 2 : os nécrosé et exposé ; ou fistule osseuse ; associée à des signes d'infection comme douleur ou érythème dans la région ou l'os est exposé avec ou sans drainage purulent.</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stade 3 : os nécrosé et exposé ; ou fistule osseuse ; infection ; et un des signes suivants : os nécrosé et exposé s'étendant sous la région de l'os alvéolaire et provoquant une fracture pathologique ; fistule extra-orale ; communication oro-nasale ; ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule.</b></li> </ul>

**Tableau 11 : classification d'ONM proposée par l'AAOMS en 2014 (99)**

## **III -Signes cliniques des ONM(100)**

La lésion initiale est une ulcération de la muqueuse buccale avec les bords de la lésion déchirés sur un fond inflammatoire et érythémateux laissant apparaître des zones d'exposition osseuse. L'os sous-jacent est d'aspect rugueux, friable, nécrotique et irrégulier. Il peut former secondairement un séquestre osseux. Cette ONM est d'apparition spontanée ou consécutive à une avulsion dentaire. Elle peut être asymptomatique pendant plusieurs semaines sans exposition osseuse ou des signes peuvent être associés tels qu'une suppuration, une fistule muqueuse ou cutanée, et/ou une paresthésie de la zone des mobilités dentaires ou encore des pertes dentaires spontanées sont fréquemment retrouvées.



**Fig 16 : Ostéochemionécrose de la mandibule suite à des avulsions dentaires chez un patient traité par dénosumab(101).**

#### **IV -Évaluation des facteurs de risque(102) :**

Il n'existe pas à ce jour de moyen fiable pour prédire le risque de survenue d'OCNM chez un patient (tableau III). Cependant, la recherche de facteurs de risque est primordiale pour évaluer la balance bénéfique/risque, par une concertation entre le médecin prescripteur et le professionnel de santé orale afin d'établir au mieux un plan de traitement individualisé dans le but de prévenir la survenue de ces complications. La collecte de ces éléments permet de discuter et d'informer le patient sur le risque éventuel de survenue d'une OCNM même s'il est important de rappeler que le risque reste faible par rapport au bénéfice de cette thérapeutique pour le patient.

##### **a) Facteurs de risque liés à la molécule :**

L'association relativement fréquente de BP et d'antiangiogénique majorerait la survenue d'OCNM. Le dénosumab présenterait lui aussi un risque accru.

##### **b) L'indication du traitement :**

La survenue d'OCNM est plus fréquente pour les traitements anti-cancéreux (patients traités pour un myélome ou des métastases osseuses d'une tumeur solide) que pour les traitements contre l'ostéoporose.

##### **c) La durée, la dose cumulée, et la voie d'administration du traitement :**

Le risque augmente avec la durée et la dose cumulée dans la vie. Le risque est plus important et précoce pour un traitement administré par voie IV.

#### d) Facteurs de risque généraux :

La littérature rapporte de nombreux facteurs favorisant dont l'impact n'est pas encore déterminé. Les facteurs systémiques sont :

- les pathologies associées : cancer, diabète, anémie, coagulopathie, polyarthrite rhumatoïde, hypocalcémie, hypoparathyroïdie, carence en vitamine D.
- un âge supérieur à 65ans ;
- les traitements concomitants : chimiothérapie, corticothérapie, transplantation de cellules souches de sang périphérique autologue.
- les habitudes de vie : le tabac, l'alcool et l'obésité.

#### e) Facteurs de risque locaux :

##### ➤ Les pathologies orales

Une mauvaise hygiène bucco-dentaire est reconnue comme étant un facteur de risque prépondérant à la survenue d'OCNM. Un état bucco-dentaire dégradé engendre diverses pathologies de la dent et de ses tissus de soutien (parodontites, caries dentaires, abcès dentaires, etc.).

##### ➤ Les interventions dentaires

L'apparition d'une OCNM est fréquemment associée à une avulsion dentaire et de manière générale à une chirurgie invasive dans la cavité orale. Les prothèses dentaires mal-adaptées responsables de blessures peuvent entraîner une OCNM. Les traitements endodontiques et orthodontiques eux ne sont pas considérés comme à risque.

##### ➤ La localisation

Les maxillaires sont un lieu de stockage des BP et autres anti-résorptifs et le phénomène de remodelage osseux y est important. L'exposition aux bactéries y est plus aisée que dans d'autres zones anatomiques, ils sont donc un lieu privilégié de survenue d'OCNM. Les études ont montré que l'apparition d'une OCNM se fait de manière préférentielle à la mandibule (65 %) par rapport au maxillaire (28%), la zone la plus souvent atteinte est postérieure. Les tori (mandibulaire, maxillaire et mylohyoïdien) représentent des zones privilégiées tout comme les exostoses.

#### V -Les nouvelles thérapeutiques inductrices d'ONM (98-103-104-105-106-107):

En plus des biphosphonates, des différents agents antinéoplasiques, antiangiogénique sont considérés comme de nouvelles thérapeutiques inductrice d'ONM.

Classe pharmacothérapeutique	Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialité	Posologie et mode d'administration	Commentaires
Agents antinéoplasiques, antiangiogéniques	Bévacizumab (103-104)	Avastin®	Intraveineuse Toutes les 2 à 3 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas d'administration antérieure ou concomitante de BP.</li> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas de chirurgie dentaire invasive, Examen et soins dentaires recommandés avant mise en place du traitement par Avastin® Fenêtre thérapeutique à discuter avec le prescripteur (-1 injection)</li> </ul>
	Aflibercept	Zaltrap®	Intraveineuse Toutes les 2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas d'administration antérieure ou concomitante de BP.</li> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas de chirurgie dentaire invasive, Examen et soins dentaires recommandés avant mise en place du traitement par Zaltrap®</li> <li>✦ Fenêtre thérapeutique à discuter avec le prescripteur.</li> </ul>
	Sunitinib (105-106-107)	Sutent®	Per os	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas d'administration antérieure ou concomitante de BP.</li> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas de chirurgie dentaire invasive, Examen et soins dentaires recommandés avant mise en place du traitement par Sutent®.</li> <li>✦ Fenêtre thérapeutique à discuter avec le prescripteur Médicaments du traitement des maladies osseuses.</li> </ul>

Médicaments du traitement des maladies osseuses	Dénosumab	Xgeva®	Intraveineuse Toutes les 4 semaines (dans le traitement des tumeurs osseuses) : 3 injections le premier mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ En cas de chirurgie, interruption du traitement en accord avec le médecin prescripteur (fenêtre thérapeutique)</li> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas de durée d'exposition plus longue.</li> <li>✦ Risque d'OCN subsiste après arrêt du traitement.</li> <li>✦ Risque d'OCN augmenté en cas de chirurgie orale invasive, Examen et soins dentaires recommandés avant mise en place du traitement par Avastin®.</li> </ul>
		Prolia®	Intraveineuse Toutes les 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ En cas de chirurgie, geste à effectuer à distance des administrations en accord avec le médecin prescripteur,</li> <li>✦ Examen et soins dentaires recommandés avant mise en place du traitement par Prolia®</li> </ul>
	Romozosumab	Pas d'AMM à ce jour	Intraveineuse Tous les mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ À ce jour, ce traitement est toujours en cours d'étude, il n'existe pour l'instant pas d'AMM, on peut anticiper des précautions semblables à celle du Prolia®</li> </ul>

**Tableau 12 : les antiangiogéniques qui peuvent être à l'origine d'ONM(98)**



**Fig 17 : Ostéonécrose de la mâchoire induite par l'association de bevacizumab et de denosumab(103)**

### **C. Effets indésirables généraux ayant une répercussion endobuccale**

#### **1\*Toxicité hématologique**

##### **a) valeurs hématologiques normales (108)**

		Adulte (15 - 69 ans)		Adulte (70 - 80 ans)	
		Homme	Femme	Homme	Femme
<b>GR</b>	T/L	4.28 - 6	3.8 - 5.9	4.08 - 5.60	3.84 - 5.12
<b>Hte *</b>		0.39 - 0.53 0.39 - 0.49	0.34 - 0.53 0.34 - 0.45	0.38 - 0.49	0.35 - 0.45
<b>Hb *</b>	g/L	130 - 180 134 - 167	115 - 175 115 - 150	129 - 167	118 - 150
<b>VGM</b>	fl	78 - 98	76 - 96	83 - 97	83 - 97
<b>TCMH</b>	pe	26 - 34	24.4 - 34	27.8 - 33.9	27.5 - 33.2
<b>CCMH</b>	g/L	310 - 365	310 - 360	323 - 361	319 - 359
<b>Plaquettes</b>	G/L	150 - 400	150 - 445	140 - 385	177 - 379
<b>Leucocytes</b>	G/L	4 - 11	3.8 - 11.0	3.8 - 10.0	3.8 - 9.1
<b>PNN *</b>	G/L	1.4 - 7.7 1.8 - 6.9	1.4 - 7.7 1.7 - 7.5	1.6 - 5.9	1.9 - 5.7
<b>PNE</b>	G/L	0.02 - 0.63	0.02 - 0.58	0.03 - 0.5	0.04 - 0.52
<b>PNB</b>	G/L	0 - 0.11	0 - 0.11	0 - 0.09	0 - 0.09
<b>Lymphocytes</b>	G/L	1 - 4.8	1 - 4.8	1.07 - 4.10	1.07 - 3.90
<b>Monocytes</b>	G/L	0.18 - 1.0	0,15-1	0.23 - 0.71	0.17 - 0.56

**Tableau 13 : Tableau 13 : Travail de synthèse réalisé par Jean-Maxime GIRARD, Interne en Biologie, novembre 2014.**

### **b-classification des myélotoxicités selon OMS (109-110)**

La toxicité hématologique est liée à la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation. Cette toxicité est réversible non cumulative, et dose-dépendante. Le plus souvent, elle augmente avec le nombre de cures et l'âge en général, le patient récupère en Moins rapidement au fur et à mesure des cures.

Toutes les cellules sont plus ou moins atteintes :

- Neutropénie avec risque infectieux : apparaît en premier.
- Thrombopénie : risque hémorragique
- Anémie : inconstante.

Lymphopénie : immunosuppression et augmentation de risque.

Les thérapies ciblées ont souvent des effets secondaires sur le sang et la moelle osseuse. Ces effets se manifestent par une baisse du nombre de globules rouges (anémie), de globules blancs (leucopénie) et de plaquettes (thrombopénie). Des prises de sang régulières, au cours du traitement permettent de vérifier les taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes.

#### **I -La leuconeutropénie 110-111**

Les globules blancs protègent l'organisme contre les infections. Il en existe plusieurs types dont les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes. Leur diminution correspond respectivement à une neutropénie et à une lymphopénie et s'accompagne d'une plus grande sensibilité aux infections. Elle s'accompagne d'accidents infectieux lorsque la neutropénie chute en dessous de 1 G/L. la gravité de cette dernière dépendra de sa profondeur et sa durée (risque augmenté au-delà de 7 jours). La numération de PNN et la détermination du grade de neutropénie constituent l'un des paramètres majeurs dans la décision de débiter ou retarder une cure ou modifier des doses ; elle peut être prévenue par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF. GM-CSF).Les grades de l'OMS sont les suivants :

<b>Grades OMS</b>	<b>PNN G/L</b>
<b>1</b>	<b>1.5 à 1.9</b>
<b>2</b>	<b>1 à 1.4</b>
<b>3</b>	<b>0.5 à 0.9</b>
<b>4</b>	<b>&lt;0.9</b>

**Tableau 14 : grades de neutropénie selon l'OMS(111)**

Tous les agents infectieux peuvent être rencontrés (bactéries ; virus ; champignons ; parasites) mais les infections bactériennes demeurent de loin les plus fréquentes (90%).

La principale complication est la neutropénie fébrile nécessitant une prise en charge médicale urgente, elle est définie comme telle lorsque le patient neutropénique présente une fièvre > 38.3°C une seule fois, ou > 38°C deux fois à moins d'une heure d'intervalle, des frissons, un collapsus ou encore une hypothermie < 36° c.

Toutes les molécules cytotoxiques sont neutropéniantes, les nadirs et les délais de récupération des lignées cellulaires sont renseignés pour chacune et correspondent à un traitement en monothérapie à dose usuelle. Les associations ont un effet synergique sur la myélotoxicité. le sunitinib engendre fréquemment des neutropénie (> 50%) mais comme pour les autres thérapies ciblées, l'évolution fébrile reste très rare, mais il est à noter que cette

biothérapie est associée à un risque de neutropénie tardive, survenant en moyenne dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement. Cet effet secondaire est largement sous déclaré.

## **II -Lymphopénie 110-112**

Les lymphocytes sont les cellules intervenant dans tous les mécanismes immunitaires de l'organisme, une immunodépression induite par une lymphopénie peut intervenir parallèlement à la neutropénie mais elle reste moins sévère et plus brève. La profondeur de l'immunodépression est difficile à mesurer car elle n'est pas proportionnelle à la lymphopénie, la récupération après l'arrêt du traitement est lente : 10 à 12 mois.

<b>Grades OMS</b>	<b>Lymphocytes G/L</b>
<b>1</b>	<b>Jusqu'à 0.8</b>
<b>2</b>	<b>0.5 à 0.8</b>
<b>3</b>	<b>0.2 à 0.5</b>
<b>4</b>	<b>&lt;0.2</b>

**Tableau 15 : grades de lymphopénie selon OMS (110)**

Les manifestations de cette toxicité sont des infections opportunistes fongiques ; virale, ou parasitaires nécessitant parfois des traitements préventifs.

L'Alemtuzumab, le pazopanib , rituximab ;le sorafénib ; le sunitinib et l'Everolimus sont fréquemment lymphopéniants.

En cas de fièvre (plus de 38°C pendant plus de 6 heures) ou si vous ne vous sentez pas bien (frissons, mal à la gorge, sensation de brûlure en urinant, diarrhées ou vomissements importants) consultez immédiatement votre .médecin

### **Conseils pratiques pour limiter les infections**

- Prendre certaines précautions d'hygiène : prendre une douche ou un bain tous les jours ; se laver les mains plusieurs fois par jour, surtout après être allé aux toilettes et avant les repas ; maintenir une bonne hygiène de la bouche.
- Limiter les risques d'infections : éviter certains aliments tels que les crustacés, le lait cru et les fromages au lait cru, les légumes et fruits crus ; porter des gants de protection pour le ménage et le jardinage ; éviter les travaux qui soulèvent de la poussière ; limiter les coupures accidentelles ; laver abondamment une éventuelle plaie avec de l'eau et du savon avant de la désinfecter et mettre un pansement.

## **III -L'anémie 110-112-113**

L'anémie est définie par un taux anormalement bas d'hémoglobine, substance présente dans les globules rouges permettant de transporter l'oxygène. Le taux normal d'hémoglobine varie en fonction du sexe et de l'âge.

Les globules rouges ont une demi – vie plus longue (120jrs) que les globules blancs, ils seront moins affectés par la chimiothérapie et l'anémie n'apparaîtra qu'après le cumul de doses de plusieurs cures, les anémies causées par une hémolyse aigue sont rare et résultent d'une toxicité spécifique.

Grade OMS	Taux d'hémoglobine (G/dl)
1	9.5 à 10.9
2	8 à 9.4
3	6.5 à 7.9
4	< 6.5

**Tableau 16 : grades de l'anémie selon OMS (112)**

### Les causes les plus fréquentes

- Une production insuffisante de globules rouges du fait de l'effet du traitement sur la production et la libération de globules rouges par la moelle osseuse,
- Un manque de fer, de vitamine B12 ou B9, nutriments indispensables à la fabrication des globules rouges,
- Des pertes de sang (hémorragies, intervention chirurgicale...).
  - ✚ Le Sunitinib, lesorafénib et l'Everolimus provoquent une anémie dans les plus de des cas 50%. une méta-analyse a démontré que l'utilisation des thérapies ciblées en monothérapies augmentait le risque d'anémie.

### Les symptômes

- ✦ Pâleur, bien visible à l'intérieur des paupières
- ✦ Essoufflement
- ✦ Fatigue persistante
- ✦ Palpitations
- ✦ Étourdissements
- ✦ faiblesse en se levant d'une chaise
- ✦ sensation de tête qui tourne
- ✦ Maux de tête.

### IV -Thrombopénie (110-111)

La chute de taux de thrombocytes (ou plaquettes) est due à la toxicité cumulative des anticancéreux sur la lignée méga-caryocytaire ; le nadir est plus tardif que pour les PNN 2 à 4 semaines et la récupération des valeurs normales est plus lente jusqu'à 6 semaines. Le risque hémorragique est accru quand le taux de plaquettes est <20G/L ; ce risque est également majoré en cas de fièvre, de méningite chez les enfants. Cliniquement des épistaxis, ecchymoses, purpura, métrorragie, hématuries, ou hémorragies digestives ou du fond de l'œil peuvent être constatés. Les grades de toxicité sont définis par l'OMS selon le tableau :

<b>Grades OMS</b>	<b>Taux de plaquettes (G/L)</b>	<b>hémorragie</b>
<b>1</b>	<b>75 à 99</b>	<b>Pétéchies</b>
<b>2</b>	<b>50 à 75</b>	<b>modérée</b>
<b>3</b>	<b>25 à 50</b>	<b>Moyenne</b>
<b>4</b>	<b>&lt;25</b>	<b>Très élevée</b>

**Tableau 17 : grades de la thrombopénie selon OMS(110)**

Une thrombopénie est à noter dans 30%des cas lors d'un traitement par Sorafenib ou Sunitinib.

Ces baisses du nombre des cellules sanguines sont modérées et peuvent fréquemment être contrôlées par l'adaptation de la posologie du traitement. Dans de rares cas, une transfusion de globules rouges ou de plaquettes peut être réalisée en cas d'anémie ou de thrombopénie, parallèlement à l'adaptation du traitement.

- Les plaquettes sont responsables de la coagulation, leur diminution s'accompagne d'une augmentation du risque d'hématomes et de saignements.
- Les signes à surveiller sont à signaler à votre médecin.
- Les saignements de nez, les saignements anormaux des gencives lors du brossage des dents.
- Une apparition inhabituelle de petites taches bleues rouges ou mauves sur la peau.
- Plus rares : selles noires et d'odeur fétide, sang dans les urines ou dans les selles vomissements.

Au cours du traitement, des prises de sang régulières permettent de vérifier les taux de globules blancs, globules rouges et plaquettes.

<b>Imatinib</b>	<b>Neutropénie ; thrombocytopénie</b>
<b>Sunitinib</b>	<b>Neutropénie lymphopénie</b>
<b>Sorafénib</b>	<b>Lymphopénie, thrombopénie</b>
<b>Sunitinib</b>	<b>Anémie ; thrombopénie</b>
<b>Bevacizumab</b>	<b>Neutropénie ; thrombopénie, anémie, leucopénie</b>
<b>Pazopanib</b>	<b>Leucopénie thrombocytopénie, neutropénie</b>

**Tableau18 : les antiangiogénique qui induisent les troubles hématologiques(112)**

2\* trouble de la cicatrisation

#### a-Définition (113)

La cicatrisation est un phénomène naturel de reconstruction d'une zone lésée. Il peut s'agir de la régénération d'un tissu ou d'un organe, souvent la peau, ou de la consolidation d'un

élément séparé en deux, tels que dans le cas d'une fracture osseuse. La cicatrisation cutanée fait intervenir différentes phases qui entraînent la disparition d'une lésion et le remplacement des cellules atteintes par des cellules saines. En cas de fracture, l'os immobilisé se consolide pour former un os identique à l'origine. La durée de cicatrisation dépend de la nature et de la gravité de la lésion.

### *b-Molécules impliquées dans la cicatrisation(114)*

La cicatrisation est un processus physiologique complexe qui nécessite la coordination temporelle et spatiale de plusieurs événements. Elle se déroule habituellement en trois phases

#### 1-Phase initiale vasculaire et inflammatoire :

Elle dure 2 à 4 jours, pendant laquelle on observe une activation du complément et des plaquettes et un phénomène de phagocytose par les granulocytes et les macrophages. Cette activité est maximale au premier jour et peut s'étendre jusqu'au cinquième jour après la survenue d'une plaie.

#### 2-phase secondaire de réparation tissulaire :

Elle dure 10 à 15 jours, c'est la seconde phase de prolifération cellulaire avec formation du tissu de granulation. C'est au cours de cette phase que vont intervenir les mécanismes d'angiogenèse et de ré-épithélialisation, ainsi que la synthèse des Protéines constituant de la matrice extracellulaire (collagène, Fibronectine et protéoglycanes). Cette phase débute après la 24ème heure pour être prépondérante entre le troisième et le 15ème jour.

#### 3-Phase tertiaire dite de maturation :

C'est la phase de remodelage de la matrice extracellulaire qui peut durer de deux mois et se poursuivre pendant un an. Malgré tout, les cicatrices sont moins résistantes et moins élastiques que la peau normale, en partie à cause d'un certain déficit en élastine.

L'angiogenèse intervient donc très précocement dans le processus de cicatrisation avec un rôle majeur puisqu'elle induit la formation d'un nouveau réseau vasculaire à partir des vaisseaux préexistants, permettant l'apport en nutriments indispensable à la croissance cellulaire, à l'afflux de cellules effectrices au sein du tissu de granulation et l'élimination de ces débris cellulaires et de la fibrine. **(115)**

C'est le VEGF qui en est l'acteur central puisqu'il est exprimé massivement par les kératinocytes et autres cellules effectrices au niveau de la plaie cutanée. Le VEGF active l'endothélial-NO-synthase pour recruter les cellules souches épithéliales au niveau de la moelle osseuse. C'est par un phénomène de « homing » dans lequel SDF-1 joue un rôle pivot, que les cellules souches épithéliales seront redirigées vers la plaie pour y former le tissu de granulation. **(116-117)**

Plusieurs études récentes ont également mis en évidence le rôle de la voie moléculaire PI3K-Akt-mTOR dans la régulation de l'expression de protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, actine –muscle lisse) et l'inhibition de certains effecteurs cellulaires au niveau du tissu de granulation, comme les cellules des tissus cutanés par exemple.

Molécule	Demi-vie
<b>Sunitinib</b>	<b>40-60 h</b>
<b>Métabolite actif du sunitinib</b>	<b>80.110 h</b>
<b>Sorafénib</b>	<b>25-48 h</b>
<b>Bévacizumab</b>	<b>20.22 h</b>

**Tableau 19 : Demi-vie des molécules antiangiogéniques utilisées en urologie (118).**

Jonasch et al. Ont montré, dans un essai de phase II concernant le Bévacizumab en situation néo-adjuvante, qu'un retard de cicatrisation à la quatrième semaine postopératoire était observé dans 20,9 % des cas alors que ce taux n'était que de 2 % dans leur cohorte historique. Parmi eux, deux patients avaient eu une déhiscence pariétale justifiant une reprise chirurgicale. Dans cette série, le traitement était pourtant arrêté quatre semaines avant l'acte chirurgical et repris quatre semaines après.

Le taux de complications pariétales observées avec les inhibiteurs de tyrosine-kinases semblent moindres de l'ordre de 3,3 % pour le sorafénib en situation néo-adjuvante lorsque le traitement est arrêté deux à 21 jours avant l'acte chirurgical et repris au minimum quatre semaines après. Concernant le sunitinib en situation néo-adjuvante (une à trois cures) trois études prospectives récentes semblent montrer un faible taux de complications pariétales postopératoires, variant de 5,9 à 18,7 % Malgré le faible effectif de ces études et les différences de protocole (arrêt du traitement 24 heures avant pour deux d'entre elles, 14 jours avant pour la troisième ; reprise du traitement trois à quatre semaines après), les résultats semblent concordants.(119)

### **Quelle conduite à tenir en période peropératoire ?(119)**

Le risque de complications pariétales sous traitement antiangiogénique est soutenu par des bases moléculaires et des données de la littérature récente, notamment dans le cadre de stratégie néo-adjuvante. En pratique, la prise en charge péri opératoire de ces molécules doit tenir compte des effets propres de la molécule en question et de sa demi-vie.

Pour les inhibiteurs de tyrosine kinases, l'interférence avec le processus de cicatrisation semble rester faible avec un risque de complications pariétales mineur dans les études. Tenant compte de la demi-vie d'élimination de chaque molécule, l'arrêt du traitement doit se faire au minimum 24 heures avant l'acte chirurgical pour le sunitinib et au minimum 48 heures avant pour le sorafénib.

Le traitement devra être repris trois à quatre semaines ; après l'intervention et en l'absence de complications pariétales intercurrentes. La gestion peropératoire relativement simple des inhibiteurs de tyrosine kinases et la courte durée d'interruption requise en font une option thérapeutique particulièrement bien adaptée aux stratégies néo-adjuvantes.

## **Troisième partie : prise en charge en odontostomatologie des patients traités par la thérapie ciblée et leurs effets secondaires.**

### **A - La prise en charge du patient avant la mise en place d'une thérapie ciblée (120-121-122-123).**

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-Bilan bucco-dentaire (120-121)**

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

Le chirurgien-dentiste informe le patient quant aux risque de survenu d'effets indésirables bucco-dentaire 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 antiangiogénique.

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

#### **❖ Motivation à l'hygiène bucco-dentaire :**

- Utiliser une brosse à dents souple après chaque repas, qui sera rincée après chaque usage.
- Éviter les traumatismes : pas d'utilisation de brosse à dent électrique, ni de cure dents.
- Utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additifs.
- Hydrater les lèvres (application de lubrifiant gras tel que lanoline, vaseline ou beurre de cacao).
- Sucrer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau et des sorbets, des bonbons à la menthe.
- Prendre en charge la sécheresse buccale : augmenter l'hydratation (au moins 2 litres par jour) et l'utilisation de chewing-gums ou bonbons sans sucre, de substituts salivaires et de sialagogues peut être conseillée.

#### **# En cas d'appareils dentaires**

- L'appareil doit être retiré et nettoyé après chaque repas.
- Le nettoyage doit être réalisé dans une solution effervescente, antiseptique, renouvelée chaque jour.
- Les appareils mal ajustés pouvant irrité la bouche et les gencives ne doivent pas être utilisés.

#### **2-Mise en état de la cavité buccale (122-123)**

Selon la société française de chirurgie orale (SFCO).L'élimination de foyer infectieux d'origine dentaire et particulièrement recommandée avant la mise en place d'une thérapie ciblée pour éviter la survenue ultérieure de complications bucco-dentaire pendant le traitement.

L'objectif de la prise en charge pour ce groupe de patients est de minimiser le risque de développer l'ONM-médicament-dépendant. Bien qu'un petit pourcentage de patients traités par la thérapie ciblée développe spontanément l'ONM, la plupart des patients développent cette complication après une chirurgie dentoalvéolaire. Par conséquent, si les conditions systémiques le permettent, le début d'un traitement par antiangiogénique doit être retardé jusqu'à une santé bucco-dentaire optimale. Cette décision doit être prise de façon concertée entre le médecin traitant et le chirurgien-dentiste.

Une dent non-restaurable ou avec un pronostic défavorable doit être extraite. Les autres chirurgies dentoalvéolaire doivent être réalisées en même temps.

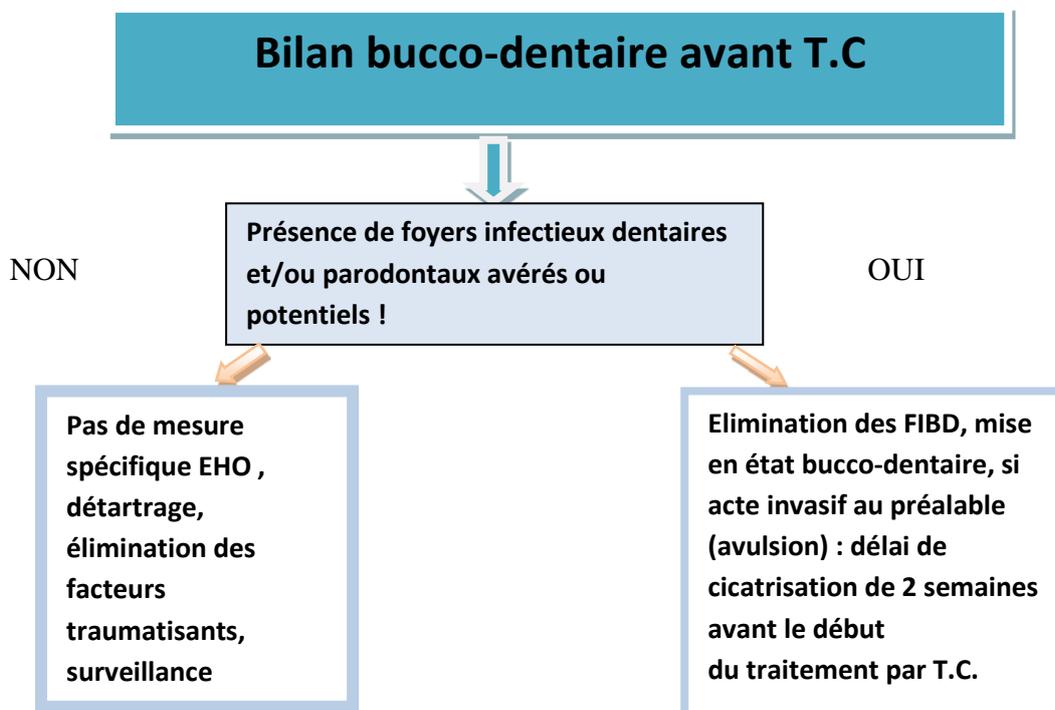
En s'appuyant sur les connaissances de l'ONM, il semble justifié que le traitement par anti-résorbeurs osseux ou le traitement antiangiogénique soit retardé, si les conditions systémiques le permettent, jusqu'à ce qu'au niveau du site d'avulsion une cicatrisation muqueuse se fasse (14-21 jours) ou jusqu'à la guérison osseuse adéquate.

La prophylaxie dentaire, le contrôle de carie et la dentisterie conservatrice sont nécessaires pour la maintenance fonctionnelle des dents saines.

Les patients avec des prothèses complètes et partielles amovibles doivent être examinés pour la recherche des traumatismes des muqueuses particulièrement dans la région linguale.

Le groupe de travail international sur l'Ostéonécrose de la mâchoire (The Task Force) donne ces recommandations pour réduire le risque de l'ONM :

- l'achèvement de la chirurgie buccodentaire et maxillaire est nécessaire avant l'initiation de la thérapie antiangiogénique,
- l'utilisation d'antibiotiques avant et/ou après la procédure,
- l'utilisation d'un bain de bouche antiseptique et la maintenance d'une bonne hygiène bucco-dentaire.



**Fig 18 : bilan et mise en état bucco-dentaire avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée(124).**

## **B - Précautions à prendre lors de la prise en charge du patient en cours de la thérapie ciblée (124-125).**

Les patients sous thérapie ciblée peuvent être assimilés à des patients immunodéprimés, car ils sont sujets aux infections et aux hémorragies. L'indication d'une antibioprophylaxie se réfère aux recommandations de l'AFSSAPS (désormais ANSM) de 2011, en attendant d'avoir des données publiées de pharmacovigilance plus documentées et dédiées aux complications infectieuses de ces traitements.

En principe la mise en état buccale préalable nous met à l'abri de soins importants à effectuer.

### **1-Précaution lors de soins non chirurgicaux (124-125)**

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 et il n'est pas nécessaire de moduler le traitement par thérapie ciblée.

#### **Actes invasifs non chirurgicaux : prescription d'une antibioprophylaxie recommandée chez les patients immunodéprimés sous TC.**

- ✓ Soins endodontiques (dents à pulpe vivante, nécrosée ou reprise de traitement avec ou sans LIPOE).
- ✓ Soins parodontaux ('détartrage, surfaçage, sondage).
- ✓ Soins prothétiques à risque de saignement.

### **2-précaution lors de soins chirurgicaux (125)**

Si des soins chirurgicaux sont envisagés chez ces patients, une attention particulière doit être portée sur la survenue potentielle d'hémorragies et d'infections post-opératoires, notamment d'ONM chez les patients sous antiangiogénique tels que le Bévacicumab (avastin) ou le sunitinib (Sutent). Il faut donc en informer le patient et être vigilant dans la conduite à tenir. Il est recommandé aussi de prendre contact avec le médecin prescripteur, et demander un bilan sanguin avec un dosage des plaquettes avant tout soin dentaire chirurgical.

### **I - Prise en charge du risque hémorragique (126-127-128)**

Si la réalisation de soin de risque de saignement s'avère nécessaire, une prise en charge particulière du patient est indispensable, celle-ci dépendra 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 mm) 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 supérieur à 3 mm) les interventions chirurgicales dans un contexte inflammatoire sont considérées comme des chirurgies à haut risque hémorragique.

Risque hémorragique	Soins dentaire
Absent	Soins conservateurs Soins endodontique Soins prothétique Anesthésie locale Détartrage supra gingivale
Modéré	Avulsion simple Avulsions multiples dans 1 même quadrant Chirurgie endodontique périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion inférieure à 3 cm) Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin) Chirurgie pré-orthodontiques d'une dent enclavée, incluse Implant unitaire Dégagement implant (s) (pilier de cicatrisation) Biopsie –exérèse muqueuse orale (lésion inférieure ou égale à 1 cm)
Elevé	Avulsions multiples dans plusieurs quadrants Avulsion de dents Implants multiples dans plusieurs quadrants Elévation du sinus (voie crestate, voie latérale) Greffe osseuse d'apposition (en onlay) Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidées Chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire) Chirurgie endodontique périapicale énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion supérieur à 3 cm) Fermeture d'une communication bucco-sinusienne Exérèse des pseudo tumeurs et tumeur bénignes de la muqueuse buccale (lésion supérieur à 3 cm)

**Tableau 20 : classification des soins dentaires selon le risque hémorragique SFCO(127)**

Le risque hémorragique semble favorisé par la survenue d'épisodes d'hypertension artérielle. Il est également accru en cas de thrombopénie liée au traitement.

✓ **La gestion du risque hémorragique repose sur certaines mesures préventives(124)**

Fenêtre thérapeutique :

Un arrêt des antiangiogénique **est recommandé** avant d'entreprendre tout geste chirurgical.

**Les modalités de suspension du traitement sont différentes selon la molécule :**

**-AC : arrêt 2 à 3 semaines avant l'intervention.**

**ITK : arrêt 5 à 7 jours avant l'intervention.**

**Le traitement reprend une fois la cicatrisation muqueuse obtenue et avec l'accord de l'oncologue.**

❖ **Protocole opératoire :**

**-sous couverture antibiotique :** ils sont débutés 48h avant l'intervention et poursuivies jusqu'à cicatrisation (15jrs).

**-désinfection** minutieuse du champ opératoire, irrigation à la Chlorhexidine.

**-anesthésie** locale ou locorégionale avec vasoconstricteur au plus près du site chirurgical :  
**éviter les anesthésies intra-ligamentaires.**

**-chirurgie atraumatique.**

-Régularisation des procès alvéolaires et curetage soigneux de tout le tissu de granulation.

**-Moyens locaux d'hémostase :**

Elle comporte d'abord une compression imbibée d'acide tranexamique à 5 % ( Exacyl ).  
Pendant 10 à 15 min .si le saignement persiste on peut avoir recours à l'utilisation de colle cyanoacrylate ou de colle de fibrine.si possible la réalisation d'une prothèse ou gouttières compressive.

**-sutures étanches.**

Composition	Nom commercial	Forme et présentation	Mécanisme d'action
<b>1. Techniques d'hémostase par compression</b>			
Cellulose oxydée régénérée	Surgicel® Curacel® Tabotamp®	Gaze	Elle assure une compression locale
Gélatine d'origine porcine	Gelfoam® Gelita® Curaspon®	Eponge	Le mode d'action de la gélatine n'est pas totalement élucidé. L'action est probablement plus mécanique que physiologique
Collagène d'origine bovine	Pangen® Collagene Z® Bleed-X® Antema® Curacoll® Biocollagen®	Compresse Eponge Poudre	Il assure une compression locale et stimule l'adhésion plaquettaire
<b>2. Colles chirurgicales</b>			
Gélatine-résorcine-formol	Colle GRF	Pansement	Le formol entraîne la polymérisation de la résorcine en chaîne stable, qui emprisonne la gélatine ; la polymérisation s'accompagne d'un durcissement

			du mélange Cyanoacrylates
Cyanoacrylates	Epiglu® Histoacryl® (n-butyl-2- cyanoacrylate)	Ampoule plastique	La polymérisation se fait au contact de la vapeur d'eau de l'air. L'adhésion aux tissus résulte de la combinaison de forces mécaniques et chimiques. L'humidité de la surface d'application accélère la polymérisation mais diminue l'adhérence.
Colles biologiques commercialisées	Tissucol® Beriplast® Hemaseel® Quixil® Bolheal® Biocol® ViGuard FS®	- Kit avec 2 solutions • Solution A - Fibrinogène humain - Fibronectine humaine - Aprotinine bovine - Facteur XIII - Plasminogène humain • Solution B - Thrombine humaine - Chlorure de calcium	Les colles de fibrine permettent de normaliser la phase finale de la coagulation.
<b>3. Autres</b>			
Antifibrinolytiques	Exacyl® Spotof Gé® (acide tranexamique) Amicar® (acide epsilon aminocaproïque)	Ampoule de 10 ml Solution buvable	Ils inhibent la fibrinolyse

**Tableau 21 : Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale (128)**

**Des conseils favorables post –opératoires** sont remis au patient :

- pas de consommation d'alcool ni de tabac pendant 48h.
- pas de bain de bouche pendant 48 h.
- alimentation semi-liquide et froide pendant 48h.
- En cas de saignement, le patient doit pouvoir joindre son praticien ou à défaut une structure d'urgence de proximité.

Le médecin dentiste doit refaire l'hémostase locale en procédant ainsi : après la réalisation d'une anesthésie locale, il élimine par curetage non agressif le caillot occupant l'alvéole, qu'il soit hypertrophique ou non, puis il refait les points de suture qui doivent être bien serrés.

Parfois, il persiste un saignement provenant le plus souvent du bord libre de la gencive ce qui peut arriver surtout s'il existe une inflammation gingivale. Dans ce cas l'odontologiste essaye de l'arrêt momentanément par compression au doigt ou en injectant de l'anesthésie à proximité du point de saignement (compression due au produit injecté et action des vasoconstricteurs) afin de pouvoir appliquer des cyanoacrylates.

- Le contrôle de la cicatrisation se fait à 7jrs et la dépose des sutures à 3 semaines.
  - Ces soins en général ne sont pas possible que lorsque le taux de leucocyte  $> 2000/\text{mm}^3$ , sous couverture d'un ATB à large spectre et que si le taux de thrombocyte  $> 75000/\text{mm}^3$ .
  - Pas d'extraction si  $< 50000$ , 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, transfusion plaquettaire).
  - les greffes gingivales avec prélèvement palatin et les greffes osseuses avec prélèvement symphysaire sont contre indiquées.
  - La période la plus favorable pour réaliser ces soins est les quelques jours précédant le début d'une cure et les premiers jours du traitement.

## **II - Prise en charge du risque infectieux (125)**

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

Les recommandations concernant les patients immunodéprimés sont appliquées aux patients sous thérapies ciblées immuno modulatrice tels que les agents antiangiogénique (sorafenib ,sunitinib, pazopanib, bevacizumab) et les inhibiteurs du CD-20 (obinutuzumab, ofatumumab , rituximab).

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 invasif

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 des sutures, la pose de prothèse amovible ou la prise de radiographies. 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 :**

Une neutropénie comprise entre 500 et 1500 PNN/mm et/ou lymphopénie comprise entre 200 et 800 lymphocytes / mm<sup>3</sup>.

Chez les patients immunodéprimé à cause d'une thérapie ciblée, l'AFSSAPS recommande une antibiothérapie flash lors de certains actes invasifs (soins endodontiques, soins prothétiques, et soins orthodontiques) et une antibioprofylaxie qui sera poursuite jusqu'à la cicatrisation(2g d'amoxicilline par jour pendant 8 jours.) lors des soins parodontaux, avulsion dentaire et toute acte chirurgical(chirurgie apicales, actes chirurgicaux en implantologie etc..) afin d'éviter toute complication infectieuse lors de la phase de cicatrisation. La réalisation des soins invasifs est déconseillée.

Situation	Antibiotique	adulte	Enfant
<b>Sans allergie aux pénicillines</b>	Amoxicilline	2g-v.o ou i.v	50mg/kg-v.o ou i.v
<b>En cas d'allergie aux pénicillines</b>	Clindamycine	600mg-v.o ou i.v	20mg/kg-v.o ou i.v
<b>Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention</b>			

**Tableau 22 : schéma d'administration préconisée pour l'antibiothérapie prophylactique(129)**

#### **\*\*\*Prise en charge d'une infection d'origine dentaire**

Dans le traitement d'une infection, comme par exemple une cellulite aigue, 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.

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

#### **III- prise en charge du retard cicatriciel(125)**

Les thérapies antiangiogénique provoquent un retard de cicatrisation, ce qui favorise la survenu de complication, 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 antiangiogénique.

Selon diverses études, un délai entre la chirurgie et la dernière injection de bévacizumab 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. 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 hermétique possible doivent être réalisées et une surveillance régulière de la cicatrisation doit être mise en place.

### **3-Prise en charge de l'ostéonécrose de la mâchoire (130-131-132)**

#### **a) Prévention des OCNM chez un patient candidat à un traitement antiangiogénique :(130-131)**

L'éducation thérapeutique du patient est primordiale. Il est du rôle du médecin prescripteur d'informer et de faire prendre conscience au patient des risques potentiels. Dans le cadre des OCNM, il faut que le patient soit en mesure d'informer systématiquement les autres professionnels de santé de la prise de ce médicament (y compris après arrêt du traitement du fait de l'aspect rémanent de ces thérapeutiques). Il doit également être recommandé au patient d'effectuer un bilan bucco-dentaire complet (clinique et radiographique) avant la mise en place du traitement afin d'éliminer les foyers infectieux bucco-dentaires(FIBD) pour limiter le risque d'OCNM. Le patient doit également être informé que devant une symptomatologie, il doit prendre contact avec son chirurgien-dentiste traitant rapidement pour une prise en charge la plus précoce possible. Le professionnel de la cavité orale doit éduquer le patient sur la nécessité d'entretenir une bonne hygiène bucco-dentaire et d'effectuer les traitements nécessaires dans la mesure du possible et des contrôles réguliers (tous les 4mois pour Campisi et al, deux fois par an selon la SFSCMFCO) sont toujours recommandés.

La concertation avec le médecin prescripteur est une des clés de la prise en charge afin d'établir la balance bénéfice/risque individuelle du patient et d'adapter la prise en charge. Pour cela, il faut prendre en compte les facteurs de risque associés.

Concernant les thérapeutiques dentaires et chirurgicales nécessaires, tous les soins sont possibles sans précaution particulière avant la mise en place du traitement. En cas de chirurgie, le geste devra être le moins traumatisant possible accompagné d'une régularisation osseuse attentive, il est préférable de bénéficier d'un temps de cicatrisation de 4 à 6 semaines avant mise en place du traitement. S'il est impossible d'effectuer tous les soins avant la mise en place du traitement, il faut établir une chronologie de traitement optimisée pour réaliser les actes les plus à risque à distance de la thérapie.

**b) prévention des OCNM chez un patient traité ou ayant été traité par un traitement antiangiogénique(132) :**

L'éducation thérapeutique du patient est toujours un pilier de la prise en charge. Le médecin prescripteur a la responsabilité d'informer le patient du risque d'OCNM. Il doit l'inciter à consulter un professionnel de la santé orale, à instaurer des contrôles réguliers et à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire. En effet, plusieurs études ont montré qu'une optimisation de la santé orale constituait une prévention efficace pour la réduction des risques d'OCNM. Des visites régulières tous les 4 mois sont recommandées afin de s'assurer du suivi de l'hygiène bucco-dentaire, remotiver le patient si besoin et d'anticiper la survenue d'infections. La mise en place d'un plan de traitement bucco-dentaire pouvant comprendre des actes invasifs sur l'odonte et le parodonte doit toujours répondre à la balance bénéfice/risque en accord avec le médecin prescripteur. Ce plan de traitement peut comprendre des anesthésies, des soins conservateurs, parodontaux, prothétiques ainsi que de la chirurgie.

	<b>Avant mise en place du traitement</b>	<b>Pendant et après mise en place du traitement</b>
<b>Parodontologie non chirurgicale</b>	Indiquée	indiquée (tous les 4 mois)
<b>Parodontologie chirurgicale</b>	Contre-indiquée (cancer) Possible (ostéoporose)	Contre-indiquée (cancer) Possible (ostéoporose)
<b>Soins restaurateurs</b>	Indiqués	Indiqués
<b>Traitements endodontiques</b>	Indiqués	Indiqués
<b>Chirurgie endodontiques</b>	Contre-indiquée (cancer) Possible (ostéoporose)	Contre-indiquée (cancer) Possible (ostéoporose)
<b>Prothèse fixée</b>	Possible	Possible (avec contrôle régulier)
<b>Prothèse amovible</b>	Possible	Possible (avec contrôle régulier)
<b>Chirurgie dento alvéolaire</b>	Indiquée : avulsion simple	Indiquée : avulsion simple
<b>Chirurgie osseuse</b>	Contre indiquée (cancer) Possible (ostéoporose)	Contre indiquée : cancer Possible ostéoporose
<b>Chirurgie implantaire</b>	Contre indiquée (cancer) Possible (ostéoporose)	Contre indiquée :cancer Possible : ostéoporose
<b>Orthopédie dentofaciale</b>	Possible	Possible

**TABLEAU 23 : Soins dentaires chez les patients bénéficiant d'un traitement antiangiogénique d'après Campisi et al(133).**

### **c) -Conduite à tenir devant une ONM(134)**

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

Face aux signes cliniques d'Ostéonécrose de la mâchoire, l'imagerie confirme le diagnostic et permet de définir précisément le stade de la pathologie : une panoramique dentaire est réalisée en première intention. L'étendue et le suivi de la pathologie osseuse seront plus précis si l'ONM est explorée par l'IRM, le PET-scan ou le CONE BEAM.

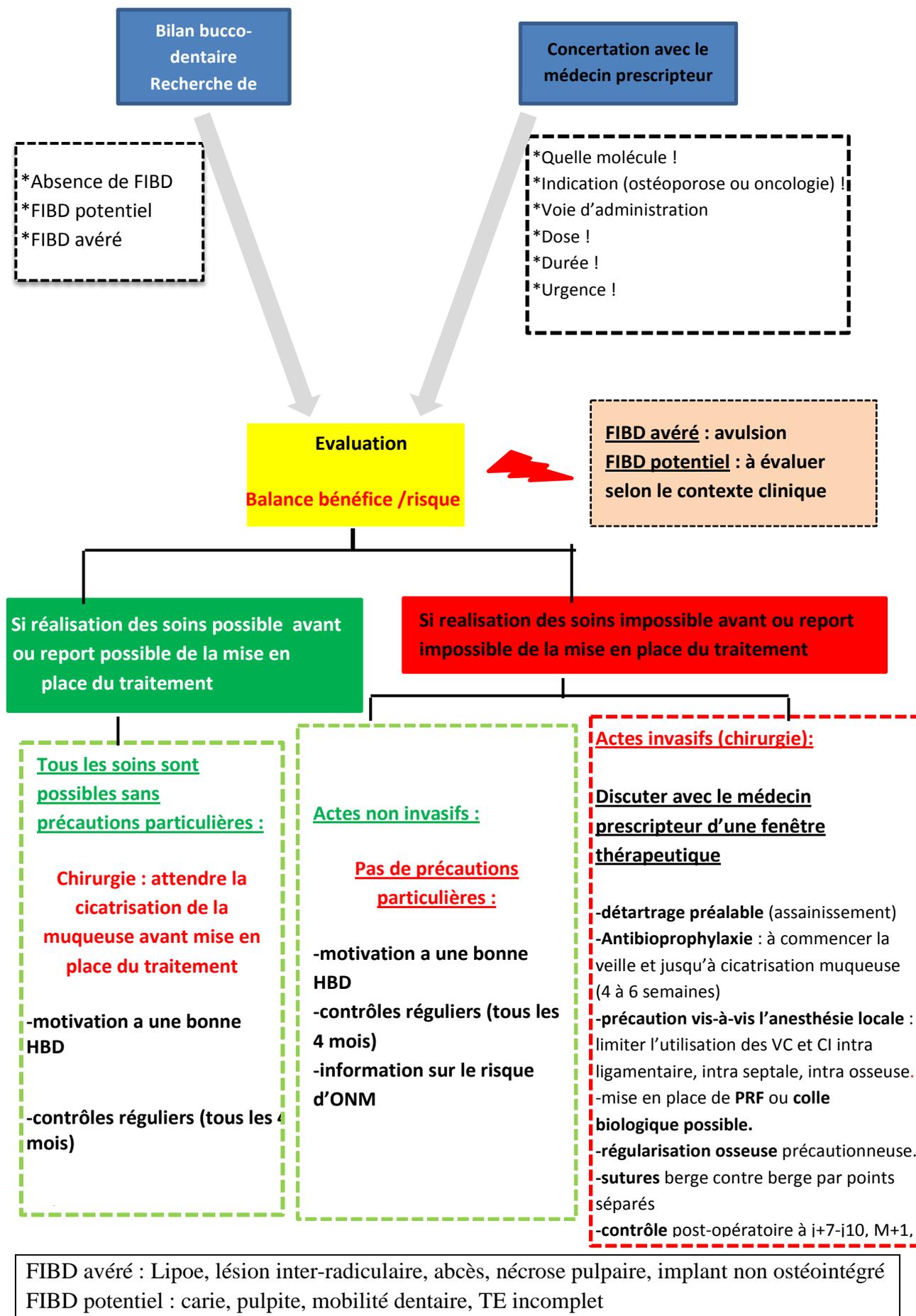
Selon l'ANSM, la prise en charge de l'ONM se fait en milieu hospitalier.

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

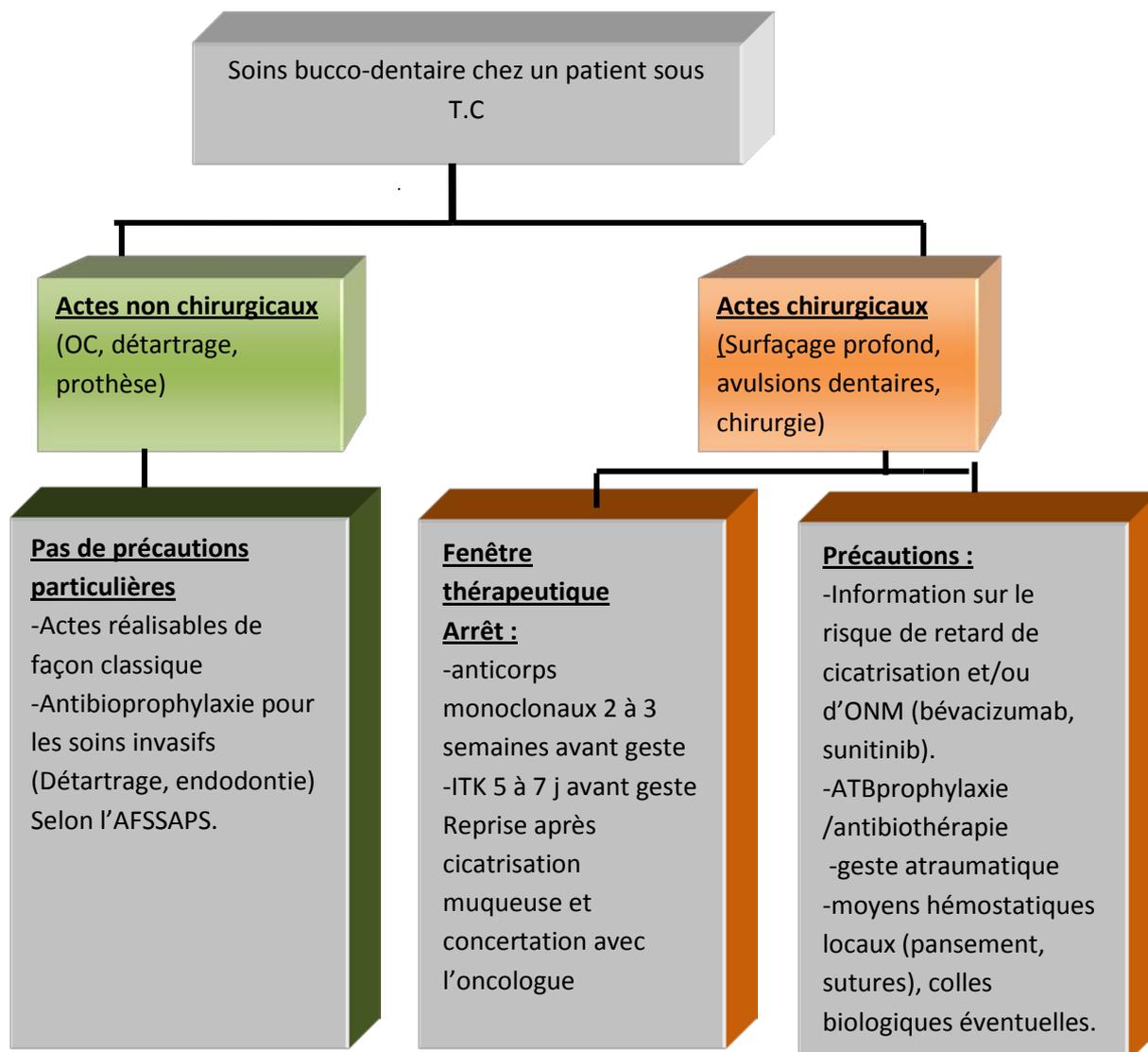
Aux stades 0, 1, 2, un traitement conservateur non chirurgical est recommandé. En cas d'échec de la thérapeutique conservatrice et/ou au stade 3, le recours à un traitement chirurgical par résection osseuse est souvent nécessaire.

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

- Stade 0 : prescription d'antalgiques et d'antibiotiques.
- Stade 1 : prescription de bain de bouche antiseptique, suivi clinique régulier et rapproché, éducation du patient et remise en cause des indications à la poursuite du traitement.
- Stade 2 : prescription de bain de bouche antiseptique, d'antalgiques et d'antibiotiques, débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et contrôler l'infection locale.
- Stade 3 : prescription des bains de bouche antiseptiques, d'antalgiques et d'antibiotique.



**Fig. 19 : prise en charge d'un patient candidat à un traitement inducteur d'ONM(134)**



**Fig 20 : précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires chez les patients sous T.C**

### **C) - Prise en charge du patient après traitement par la thérapie ciblée**

#### **1- Conduite à tenir et traitement des complications endobuccales dues à la thérapie ciblée**

##### **I - Stomatite et ulcération aphtoïdes(135-136-137-138-139-140-141-142)**

Le traitement dépendra du grade de la stomatite et de la douleur associée.

#### **1- Hygiène bucco-dentaire :**

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

- il est recommandé de réaliser un brossage des dents le plus atraumatique possible, 3 fois par jour après les repas, avec une brosse à dent souple .
- le rinçage de la bouche après le brossage doit être abondant.

- les dentifrices à base de menthol ou avec agents blanchissants sont à éviter puisqu'ils sont agressifs pour les muqueuses.
- l'utilisation du fil dentaire ou des bossettes inter-dentaires doit être le moins traumatique possible.
- entretenir régulièrement les prothèses dentaires amovibles : nettoyage après chaque repas.

## **2- Bains de bouche :**

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

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

Les bains de bouche à base de corticoïdes ou l'utilisation de protecteur des muqueuses (mysoprostol, Cytotec®) semblent avoir une action préventive dans le cas des thérapies ciblées .

## **3- Thérapie laser basse énergie et cryothérapie :**

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

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

## **4 -Agents protecteurs des muqueuses :**

- L'utilisation d'un sachet de sucralfate (Ulcars®) dilué dans un verre d'eau, en bain de bouche à recracher, permet un effet protecteur mécanique et stimulateur des facteurs de protection des muqueuses.
- Le misoprostol (Cytotec®) : 4 comprimés à dissoudre dans un verre d'eau) en bain de bouche à recracher présente un effet protecteur des muqueuses.

## **5- Antalgiques :**

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

Pour une stomatite de grade 1	les antalgiques de palier I et II peuvent être prescrits.
Pour une stomatite de grade 2	les antalgiques de palier II et III peuvent être prescrits.
Pour une stomatite de grade 3 ou 4	les antalgiques de palier III sont prescrits.

**Tableau 24 : la prescription des antalgiques selon la sévérité des stomatites(141)**

Le rinçage de bouche avec de la morphine mélangée à de l'eau stérile permet un soulagement des douleurs pour les stomatites de grade 3 et 4 .

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

### **6- Corticoïdes :**

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

### **7- Anesthésiants locaux :**

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

### **8- Ajustement du traitement :**

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

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

**Tableau 25 : l'ajustement du traitement ciblé selon la sévérité des stomatites**

### **9- Recommandations diverses :**

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

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

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

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

### **II - Les lésions lichenöides(143.144.145.146)**

Les lésions lichenöides s'accompagnent de douleurs qui peuvent empêcher le patient de s'alimenter correctement. Donc lors de l'apparition de telles lésions, il est important de prendre en charge et de prendre contact avec le médecin prescripteur de la thérapie ciblée, afin de convenir à une modulation du traitement si nécessaire.

### ❖ Les mesures préventives

La prévention primaire du lichen plan passe par l'éviction de tous les facteurs prédisposant à son développement, tel que la consommation de tabac et l'alcool, le stress, la mauvaise hygiène buccodentaire et le port d'appareil dentaire traumatisant.

En prévention secondaire, les facteurs irritants ou aggravants les lésions lichenöides doivent être évitées. Il sera donc recommandé au patient de limiter la consommation de tabac, d'alcool, d'aliments épicés ou acides.

### ❖ Traitements

#### **Corticothérapie**

Pour toutes les réactions lichenöides induites par l'imatinib ou retuximab, un traitement à base de corticostéroïdes a été administré soit sous forme locale, en application topique ou en bain de bouche, soit sous forme systémique, ou les deux.

L'application sur les lésions se fait à l'aide d'un spray à base de beclométasone (becotide), ou via l'application d'une crème à base de clobetasol (dermoval) 3 fois par jour.

L'utilisation de bain de bouche à recracher 3 fois par jour, se fait avec une préparation à une base de dexaméthasone ou de comprimé de 20 à 40mg de prednisolone (solupred) dilués dans un verre d'eau.

L'utilisation systémique de corticoïdes est de 20 à 30mg (et jusqu'à 1mg/kg) de prednisone (cortancyl) ou de prednisolone (solupred) en une seule prise par jour.

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

#### **III - Dyschromie(147.148.149)**

La coloration des muqueuses buccales induite par la thérapie ciblée est bénigne et n'évolue pas ; aucun traitement n'est nécessaire puisqu'elle est asymptomatique et réversible après l'arrêt du traitement.

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

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

#### **IV - Hyperkératose buccale (150-151)**

Aucun traitement n'est nécessaire, cependant il est important de mettre en place une surveillance rapprochée de l'évolution, tous les 3 à 6 mois, puisqu'elle est à risque potentiel de transformation maligne, estimé entre 1 à 5%.d'autant plus si d'autres facteurs cancérogènes sont associés, tels que le tabac ou une infection par HIV.

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

Dès l'arrêt de la thérapie ciblée en cause, la lésion hyperkératosiques bénigne régresse sans laisser de séquelles.

#### **V - Xérostomie (152.)**

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

### ❖ Mesures préventives

Il peut être recommandé au patient de boire d'avantage par petite quantité : de plus une hygiène buccodentaire irréprochable doit être appliquée pour prévenir le risque d'infections buccales (apport de fluor, bain de bouche bicarbonaté, fil dentaire, Brossette)

Un régime alimentaire peut être adapté au patient par une nutritionniste, permettant d'éviter les aliments peu épicés et peu acides.

### ❖ Traitement

La xérostomie induite par la thérapie ciblée est réversible à l'arrêt du traitement

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

L'utilisation de médicaments systémiques, appelés sialagogues, vont stimuler la sécrétion salivaire de façon significative .parmi eux, nous pouvons citer la pilocarpine (salagen), sa posologie dépend de la sévérité de la xérostomie .l'anetholrithione (sulfarlem) est également un sialagogue, mais son efficacité est moindre comparée à la pilocarpine.

Il existe aussi des substituts salivaires sous forme de gel ou de spray tels que l'aquasyal ou evodry, qui apportent un soulagement immédiat mais temporaire, puisqu'ils sont rapidement déglutis, et donc nécessitent un renouvellement fréquent.

### VI - Dysgueusie(153)

La prise en charge d'une Dysgueusie par un nutritionniste ou par un diététicien est essentielle et permet au patient de maintenir de bons niveaux de nutrition et d'hydratation. Des conseils sont donnés au patient sur les aliments à consommer (viandes marinées, aliments épicés...) et sur le recours aux exhausteurs de gout. En cas de gout métallique en bouche, les aliments se consomment froids.

### VII - Coloration dentaire(154)

La prise en charge de la coloration dentaire va dépendre de la sévérité de l'atteinte :

- En première intention et si la dyschromie est légère, une micro abrasion pourra être proposée.
- En cas de dyschromie modérée, on peut proposer un blanchiment externe. Cette thérapeutique peut être associée à une micro abrasion si nécessaire

En cas de dyschromie sévère, le recours à des résines composites peut être proposé.

### VIII - Langue géographique : (155)

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

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

Lors de douleurs associées, la consommation d'agents irritants tels que l'alcool, le tabac, et les aliments épicés ou acides, sont à proscrire pour éviter l'exacerbation des douleurs.

L'utilisation de dentifrice à base de menthol et de bains de bouche à base d'alcool n'est également pas recommandée car ils sont agressifs pour les muqueuses (picotements, brûlures).

Dans le cas de picotements ou brûlures, l'application locale d'un gel ou d'une crème contenant un antalgique ou un anesthésique peut être préconisée.

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

### **Etude épidémiologique :**

Afin d'évaluer le risque hémorragique induit par le bévacizumab suite à des actes bucco-dentaires invasifs, une étude épidémiologique a été effectuée par notre équipe d'internes, à partir d'une consultation bucco-dentaire des patients cancéreux au sein du service d'oncologie « Franz-Fanon Blida » durant les mois Mars et Avril/2018. Et orienter ceux qui sont sous traitement antiangiogéniques au service de pathologie bucco-dentaire « Zabana » pour une extraction dentaire.

#### **1-Résultat :**

Sur 282 patients cancéreux examinés, 30 malades sont éligibles. En effet, 21 patients n'étaient pas évalués dans notre étude vue qu'ils présentent un état général instable ou non coopératifs.

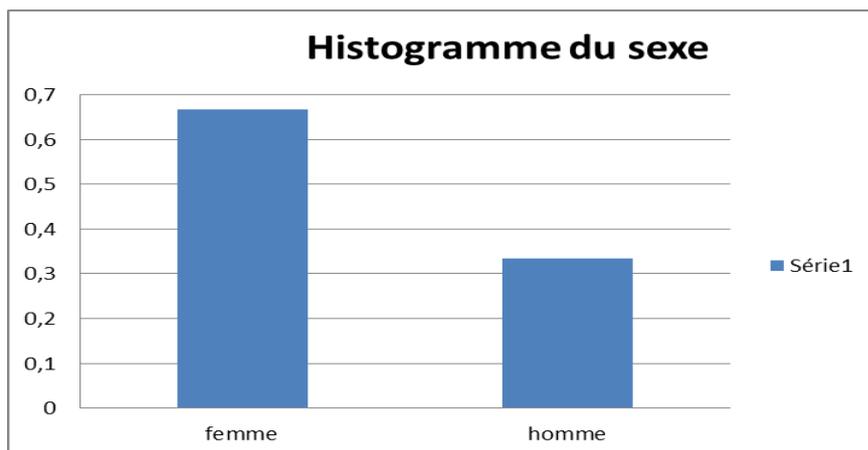
Donc, notre étude sera focalisée sur un échantillon de 9 malades qui se sont présentés à notre service de pathologie bucco-dentaire.

#### **❖ Caractéristique de la population d'étude :**

La population ciblée de notre étude est constituée des patients sous bévacizumab et des patients sous autres médicaments de la thérapie ciblée.

		<b>bévacizumab</b>	<b>Autre thérapie ciblée</b>	<b>total</b>
<b>Sexe</b>	Nb(H)	(33,3%) 2	1 (33,3%)	3(33.3%)
	Nb(F)	66,6% 4	(66,6%) 2	6 (66.6%)
<b>Age</b>	Moyenne âge (H)	44ans	67ans	55 ans
	Moyenne âge (F)	56ans	51 ans	53 ans
	Moyenne âge totale	50 ans	59ans	54 ans

#### **❖ Répartition selon le sexe :**



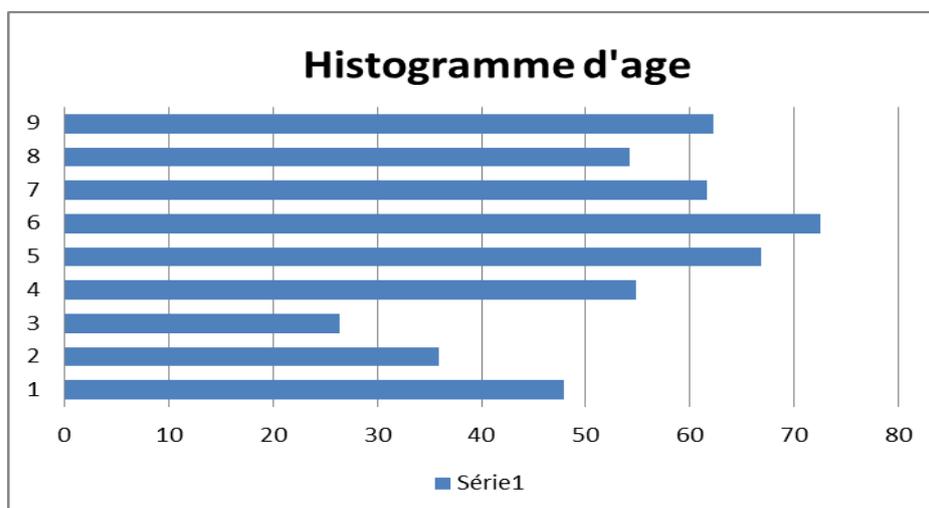
**Fig1**

Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objectif de l'étude :

- 6 patients sont de sexe féminin avec un pourcentage de 66,6% dont 66,6% sont sous bévacizumab et 33,3% sont sous autre antiangiogéniques.
- 3 patients sont de sexe masculin avec un pourcentage de 33,3% dont 33,3% de patients sont sous bévacizumab et 66,6% sont sous autre antiangiogéniques.

On remarque une nette prédominance féminine.

❖ **Répartition selon l'âge :**



**Fig2**

L'âge des patients s'étale sur un étendu de 26 ans à 72 ans ; avec une moyenne d'âge :

- 50ans Sous bévacizumab .
- 59 ans Sous autre antiangiogéniques.

L'âge moyens d'homme est de :

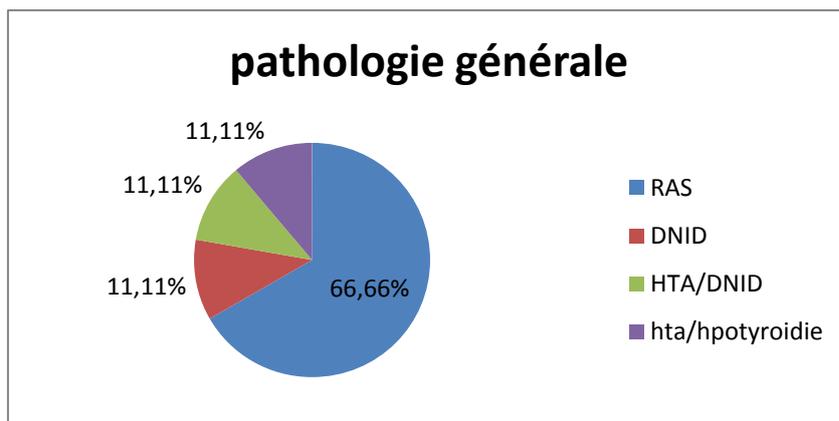
- 44 ans chez les patients sous bévacizumab.
- 67 ans chez les patients sous autre antiangiogéniques.

L'âge moyens des femmes est de :

56 ans chez les patientes sous bévacizumab.

51 ans chez les patientes sous autre antiangiogénique.

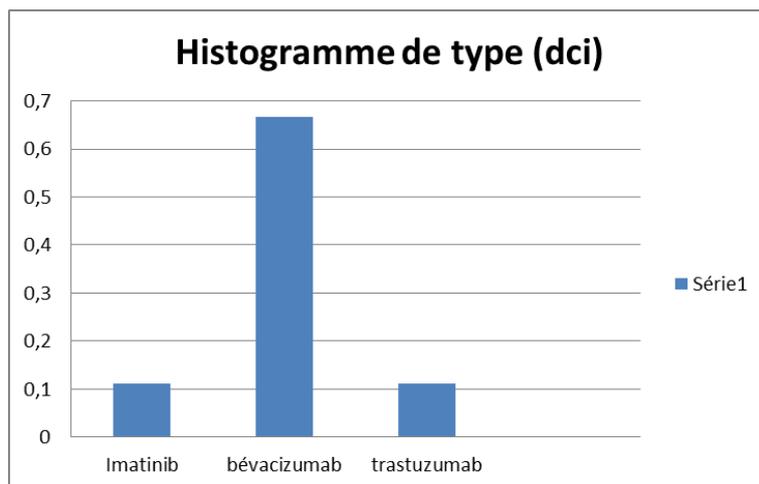
### ❖ Répartition selon l'état général du patient :



**Fig 3**

La plus grande majorité de nos patients ne présentent pas de maladies associées à leurs cancer avec un pourcentage de 66.66% dont 33.3% sous bévacizumab. Tandis que 11.11% de patients sous Bévacizumab présentent un diabète non insulino-dépendant, une Hypertension artérielle, et une hypothyroïdie.

### ❖ Répartition des patients selon type de l'antiangiogéniques :



**Fig 4**

nombre total des patients	Bévacizumab		Autres médicaments de T.C	
9	66,6/	Femme :66,6/ Homme :33,3/	33,3/	femme :33,3/ Homme :66,6/

La plus grande majorité de nos patients sont sous bévacizumab avec un pourcentage de 66,6% ; dont 66,6% sont des femmes et 33,3% sont des hommes ; tandis que 33,3% sont sous autre antiangiogéniques ; dont 33,3% sont des femmes et 66,6 % sont des hommes.

### ❖ Répartition des patients selon la fenêtre thérapeutique

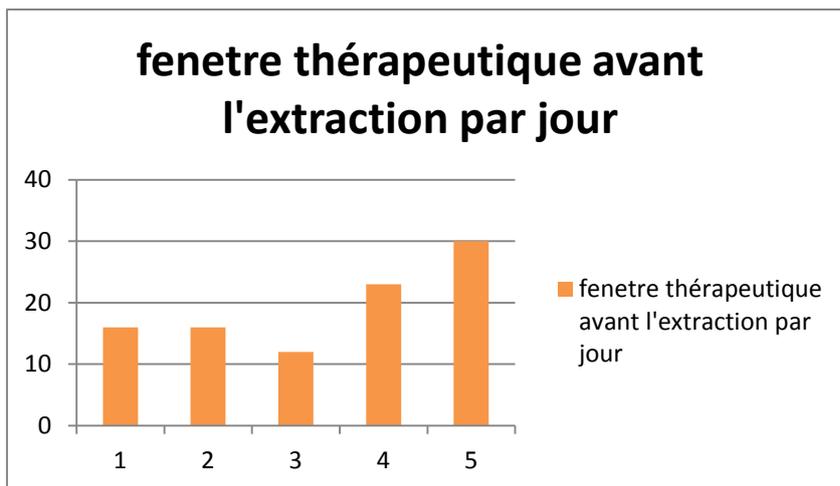


Fig 5

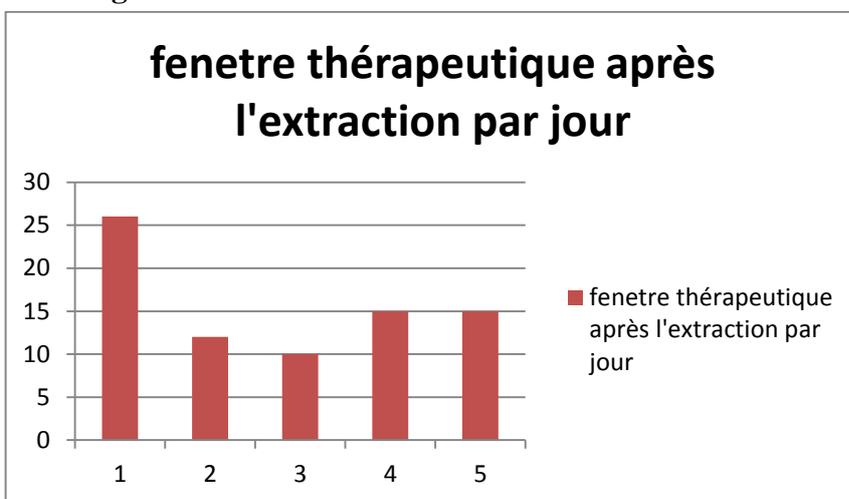


Fig 6

Un délai de 12journs jusqu'à 30journs entre l'arrêt du bécavizumab et le geste sanglant, et 10 jours à 27 jours d'intervalle entre la cicatrisation muqueuse et la reprise du traitement par le bécavizumab.

❖ Le bilan hématologique pré-thérapeutique :

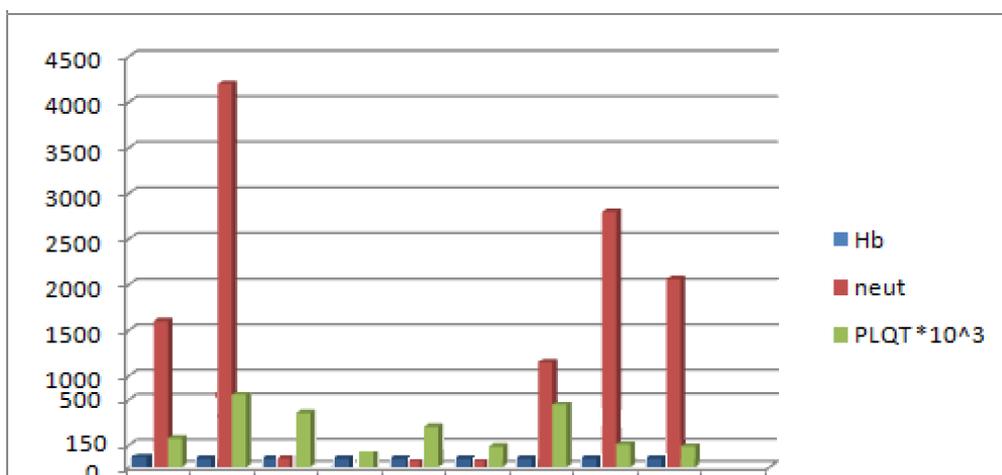
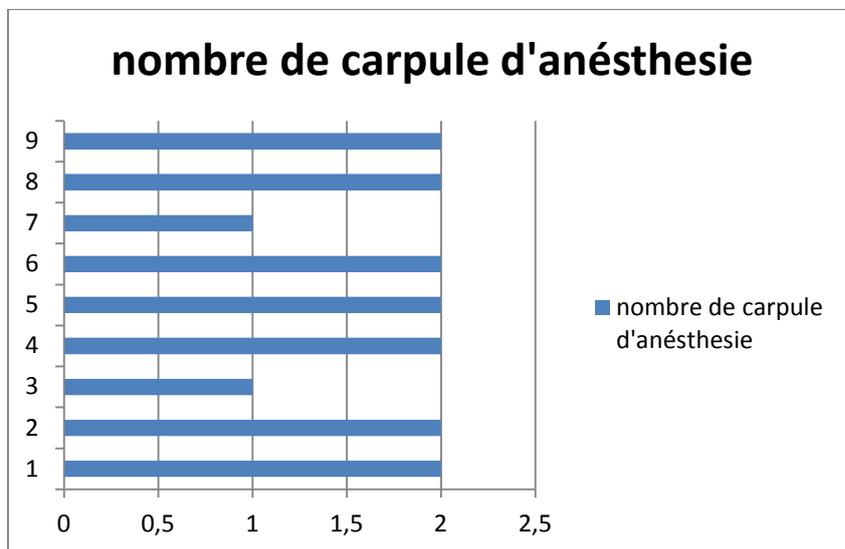


Fig 7

La majorité des patients présentent un bilan hématologique récent correct avant l'extraction dentaire .

#### ❖ Répartition des patients selon le nombre de carpules utilisées :



**Fig 8**

2 carpules d'anesthésie ont été utilisées pour les patients sous bévacizumab, et les autres médicaments antiangiogéniques. En effet, 4/6 patients ont eu recours à 2 carpules d'anesthésie en raison des extractions multiples qui ont été faites, le terrain inflammatoire acide qui rend la 1ère injection moins efficace, la durée du geste opératoire qui nécessite un rajout d'une 2ème carpule, cela renforce et prolonge l'anesthésie tout en améliorant le confort chirurgical du praticien. Tandis que 2/6 patients sous bévacizumab ont eu un nombre de 1 seule carpule d'anesthésie.

#### ❖ Répartition des patients selon l'anesthésie :

Concernant l'anesthésie ; tous les patients ont reçu une anesthésie locale avec vasoconstricteur qui permet de diminuer le saignement ; d'abaisser le seuil de l'analgésie et assure une augmentation de la durée et la profondeur de produit anesthésique.

#### ❖ Evaluation de temps de saignement :

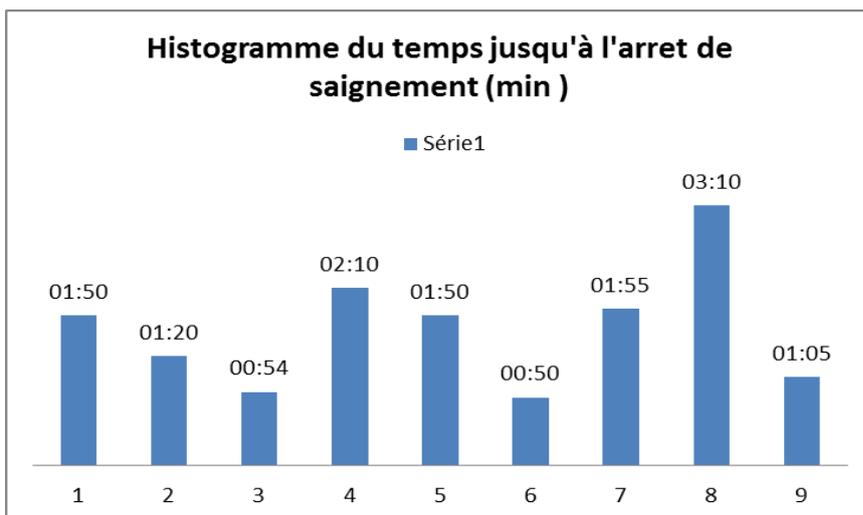


Fig 9

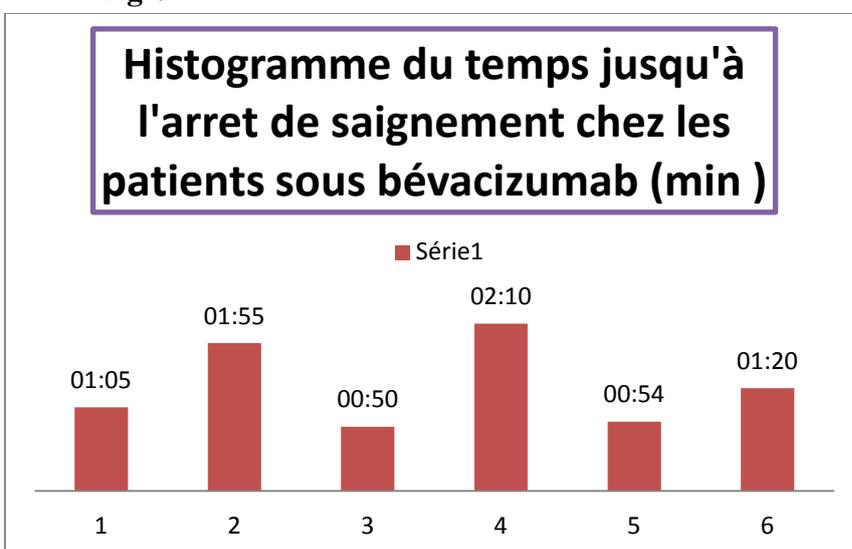
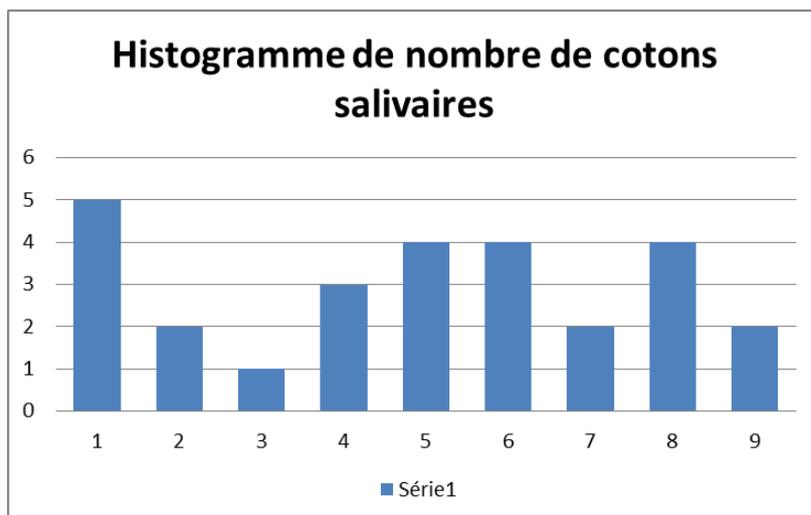


Fig 10

En ce qui concerne le temps jusqu'à l'arrêt du saignement, la valeur moyenne correspondante est 1min45sec dont 1min 22sec correspond les patients sous bévacizumab ce qui montre que ce médicament n'induit pas une hémorragie après l'avulsion dentaire .en revanche, un seul patient sous bévacizumab, le temps de saignement était 3min 10sec, cela est probablement due à la pathologie générale associée qui est l'HTA et l'hypothyroïdie et aux traitements en cours (antihypertenseur).

#### ❖ Evaluation de nombre de coton salivaire :

**Fig 11**

D'après le graphe ci-dessus, on constate que le nombre de coton salivaire utilisé pour les patients sous bévaccizumab est entre 2 à 3 cotons salivaires. Tandis que les patients sous autre antiangiogéniques est entre 2 à 5 cotons salivaires, ce qui signifie le faible saignement chez ces patients sous bévaccizumab.

#### ❖ Evaluation du type de cicatrisation et l'infection

**Fig 12****Fig 13**

Concernant le bévaccizumab, 88,88% des cas pris en charge pour un acte sanglant type extraction dentaire n'ont pas développé une infection du site en post-opératoire et donc une bonne cicatrisation. En revanche, 11,12% des cas, on constate un retard cicatriciel et une infection du site lors du contrôle, mais cela n'est pas dû à la molécule ciblée « bévaccizumab » car la fenêtre thérapeutique a été respectée mais peut être aux tares associées et ses traitements (HTA sous hypertenseur) qui empêchent la cicatrisation de première intention.

## 2-Discussion

Le bévacicumab en première ligne, associé à une chimiothérapie, améliore la survie des patients présentant un cancer. Ce traitement présente des effets secondaires spécifiques en rapport avec son action antiangiogénique car, Le bévacicumab retarde la cicatrisation et peut favoriser les saignements. L'objectif de cette nouvelle étude est d'analyser le risque hémorragique et la cicatrisation lors des actes sanglant en chirurgie dentoalvéolaire et d'émettre des recommandations pratiques.

En effet, la réalisation d'une extraction la moins traumatisante possible en respectant un délai d'arrêt et de reprise de bévacicumab (**Fig 5-6**), l'application d'une hémostase locale (comportant la mise en place d'un matériau de comblement intra-alvéolaire, la réalisations des sutures et la pratique d'une compression) la prescription médicamenteuse avant et après l'acte et les contrôles post-opératoires (**Fig 12**) ont permis de juguler le saignement (**Fig 11**) et prévenir le retard de cicatrisation (**Fig 13**).

Cependant, dans cette étude, il n'est pas possible de conclure sur le risque hémorragique présent chez les patients sous bévacicumab car elle est essentiellement rétrospective sur un échantillon petit, et malheureusement, à ce jour les données de la littérature sont peu nombreuses et pauvres et nous manquons d'études méthodologiquement solides, idem, le niveau de preuve de ces recommandations pratique est faible.

Donc Le traitement curatif doit être limité et conservateur, La prévention de foyers infectieux sera stricte et régulière par un examen bucco-dentaire tous les six mois. Tout geste chirurgical intrabuccal devra être fait par des spécialistes sous couverture antibiotique et en coordination avec l'équipe soignante en respectant un délai d'au moins 5 semaines entre la dernière injection de bévacicumab et une chirurgie orale et un délai de 4 semaines entre une chirurgie orale et l'initiation du bévacicumab. Cela, dans l'attente d'une future étude qui sera plus large.

# Cas cliniques

Pour conclure notre mémoire, un nombre de malades sous thérapie ciblée type antiangiogénique purs a été consulté au sein du service d'oncologie à Blida par notre équipe d'internes et orienté vers le service de pathologie bucco-dentaire pour un acte sanglant type extraction dentaire.

### Cas n°1



**Fig 1 :** la patiente O.S

C'est Madame O.S, âgée de 55 ans, s'est présentée à notre consultation le 9/04/2018, munie de sa fiche de renseignement et un bilan sanguin correcte pour l'extraction de la 3eme molaire inferieure (38).

Sur le plan général, la patiente est une diabétique type non insulino-dépendant qui a présenté un cancer au niveau du colon sigmoïde ayant nécessité un traitement chirurgical complété par une chimiothérapie terminée depuis 1 an .et qui a commencé Son traitement de thérapie ciblée à base d'anticorps monoclonal « bévacizumab »640mg, 450mg, puis 300mg dans un intervalle de 10 cycles en raison d'une injection en I.V.

L'examen exobuccal a révélé une peau rouge, sèche, et démanger avec des éruptions cutanées qui apparaissent sur le visage habituellement après l'administration de la molécule ciblée « béva ».la patiente a été suivie par un dermatologue qui lui a prescrit un traitement adéquat (BERLTHYROX100mg, DOTUR100mg, RIFEX180mg et BETADERM) pour soulager cette réaction allergique.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène modérée et un indice de CAO=5 .

La 38 étant la dent causale est nécrosée.

### Conduite à tenir :

- préparation psychologique de la patiente
- motivation à l'hygiène buccodentaire ;
- prescription médicamenteuse la veille de l'extraction :

- Clamoxyl1g(cp)..... 1 cp 2 fois /jour
- Paracétamol 1g (cp)..... 1 cp 3 fois /jour

-L'extraction doit être la moins traumatisante possible.

Appliquer les procédés d'hémostase locale.

- Prévention du risque infectieux : Prescrire une antibioprofylaxie.

Eviter l'anesthésie intra-ligamentaire.

### Fenêtre thérapeutique

**Le bevacizumab a été arrêté 17 jrs avant l'extraction dentaire et repris 14 jours**

#### ➤ PROTOCOLE OPERATOIRE :

- asepsie du champ opératoire.
- anesthésie tronculaire à l'épine de spix sans vasoconstricteur (3%) complétée par une anesthésie complémentaire avec vasoconstricteur (2%) du nerf buccal.

Param	Result	Info
WBC	4.4	$\times 10^3/uL$ 1%
LYM%	42.8	% H 7%
MID%	13.3	% L 40%
GRAN%	43.9	% L 3%
LYM#	1.9	$\times 10^3/uL$ 100
MID#	0.6	$\times 10^3/uL$ L 4-
GRAN#	1.9	$\times 10^3/uL$
RBC	3.79	$\times 10^6/uL$ 10-
HGB	11.3	g/dL L 36
HCT	34.7	% L 10
MCV	91.7	fL 32
MCH	29.8	pg
MCHC	32.5	g/dL
RDW_CV	18.2	% H
RDW_SD	73.0	fL H
PLT	120	$\times 10^3/uL$ H 0t
MPV	12.4	fL
PDW	15.5	fL
PCT	0.14	%
P_LCR	38.0	%
P_LCC	45	$\times 10^3/uL$



**Fig** :vue préopératoire



**-syndesmotomie.**



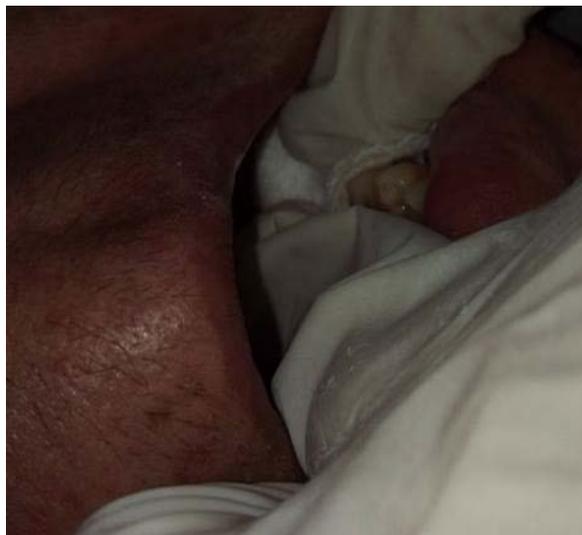
**-luxation.  
-avulsion de la 38.**



**-curetage alvéolaire.**



**-hémostase locale.**



**.- pose de surgical et sutures hermétiques.**

**Conseils post opératoires :**

- Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- Eviter les bains de bouche pendant les 24h 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 1<sup>er</sup> contrôle a été lieu le 16/04/2018 pour ablation des fils de sutures ; on a constaté une bonne cicatrisation de l'alvéole et sans complications

Un 2eme contrôle après 15 jrs était sans particularité : bonne évolution de la plaie



**Fig 7** :contrôle de cicatrisation apres 8 jours

**Cas n 2**

C'est Madame M.W, âgée de 55 ans, s'est présentée à notre consultation le 05/04/2018, menue de sa fiche de renseignement et un bilan sanguin correcte pour une urgence objectivée par une cellulite dentaire.

Sur le plan général, la patiente présente un cancer gastrique ayant nécessité un traitement chirurgical complété par une chimiothérapie adjuvante terminée depuis 3 ans .un traitement de thérapie ciblée a été instauré par la suite type « inhibiteur de tyrosine kinase :imatinib » 400mg en raison d'un comprimé par jour, avec un nombre de 16 cycles reçus.

L'examen exobuccal :il s'agit d'une tuméfaction qui siège au niveau mandibulaire gauche ,circonscrite ,recouverte d'une muqueuse d'aspect normal , chaude , sensible à la palpation et qui garde le godet.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène modérée, un indice de CAO=7

L'examen de la région de la 36 a révélé une gencive soulevée, rouge, la palpation faisait sourdre des gouttes de pus .il s'agit donc d'une cellulite circonscrite aigue.



**Notre conduite à tenir est donc :**

-un traitement étiologique qui consiste à une extraction de la dent causale, vue la prescription antérieure d'antibiotiques par voie intraveineuse par un médecin confrère.

-L'extraction doit être la moins traumatisante possible.

Appliquer les procédés d'hémostase locale.

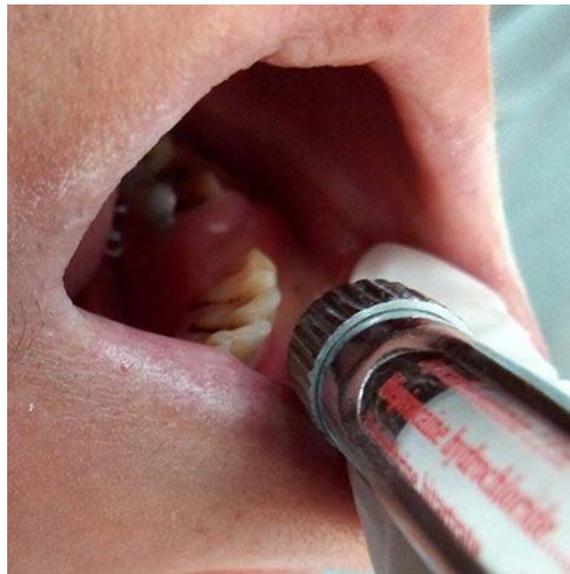
- Prévention du risque infectieux : Prescrire une antibioprofylaxie.

Eviter l'anesthésie intra-ligamentaire

➤ **.PROTOCOLE OPERATOIRE :**

- asepsie du champ opératoire.

- anesthésie tronculaire à l'épine de spix sans vasoconstricteur (3%) complétée par une anesthésie complémentaire avec vasoconstricteur (2%) du nerf buccal.



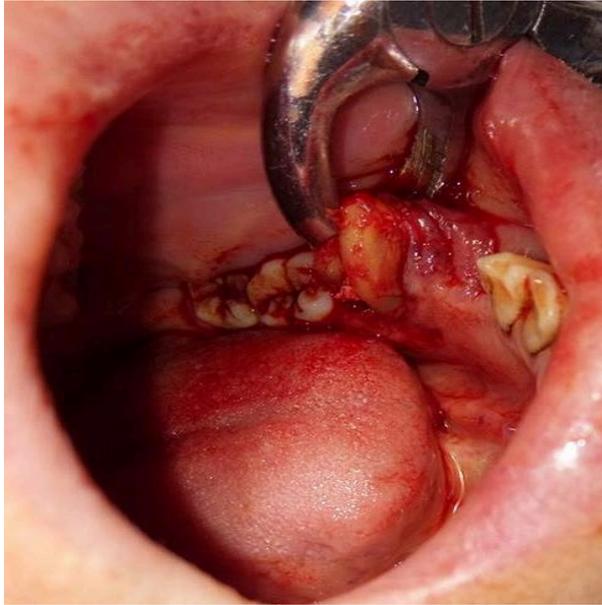
**-syndesmotomie**



**-luxation**



**-avulsion de la 38**



**-drainage Trans-alvéolaire**



**-hémostase locale.**



**-prescription médicamenteuse jusqu'à la cicatrisation de la plaie :**

المركز الاستشفائي الجامعي بالبلدية  
CENTRE HOSPITALO - UNIVERSITAIRE DE BLIDA  
Unité Frantz - fanon  
وصفة N° 644994  
ORDONNANCE  
Médecin Consultant : Dr. AMMAR SOUDJELAL H  
Nom du Malade : *Wahid*  
Blida, le : *05.04.2018*

1- Clamoxyl 1g (cp) 2 fois /jour  
2- Flagyl 500mg (cp) 2 fois /jour  
3- Doliprane 1g (cp) 3 fois /jour

Dr. AMMAR SOUDJELAL H  
Membre Associé de l'Association Algérienne de Stomatologie & Chirurgie Maxillo-faciale

- Clamoxyl 1g (cp).....1cp 2 fois /jour
- Flagyl 500mg (cp).....1 cp 2 fois/jour
- Doliprane 1g (cp).....1 cp 3 fois /jour

#### **Conseils post opératoires :**

- Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- Eviter les bains de bouche pendant les 24h 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 1<sup>er</sup> contrôle a été lieu le 12/04/2018 ; on a constaté une bonne cicatrisation de l'alvéole et sans complications.



Un 2eme contrôle après 21 jrs était sans particularité : bonne évolution de la plaie.



### **Cas n 3**

C'est Madame B.K, âgée de 62 ans, s'est présentée à notre consultation le 03/05/2018, munie de sa fiche de renseignement et un bilan sanguin correcte pour l'extraction de la 2eme molaire supérieure (27).

Sur le plan général, la patiente a présenté un cancer au niveau du sein gauche ayant nécessité un traitement chirurgical depuis 2 ans .une combinaison entre chimiothérapie dont la dernière cure était le 10 /04/2018 et l'anticorps monoclonal « bévacizumab »640mg, dans un intervalle de 4cycles en raison d'une injection en I.V ; ont été envisagé.

Cette dame présente aussi une HTA /hypothyroïdie qui sont sous traitement approprié.

L'examen exobuccal est sans particularité.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène modérée et un indice de CAO=5 .des pigmentations palatines, jugales et linguales ont été aussi constaté chez cette patiente comme effet indésirable du bévacizumab.



La 27 étant la dent causale est nécrosée

**Notre conduite à tenir sera la suivante :**

- préparation psychologique de la patiente
- motivation à l'hygiène buccodentaire ;
- prescription médicamenteuse la veille de l'extraction :
  - Clamoxyl1g(cp)..... 1 cp 2 fois /jour
  - Paracétamol 1g (cp)..... 1 cp 3 fois /jour

-L'extraction doit être la moins traumatisante possible.

Appliquer les procédés d'hémostase locale.

- Prévention du risque infectieux : Prescrire une antibioprofylaxie.

Eviter l'anesthésie intra-ligamentaire.

**Fenêtre thérapeutique**

**Le bévacizumab a été arrêté 23jours avant l'extraction dentaire et repris après 20**

➤ **PROTOCOLE OPERATOIRE**

- asepsie du champ opératoire.
- anesthésie para apicale avec vasoconstricteur (2%)



**-syndesmotomie**



**-luxation**



**-avulsion de la 27**



**-curetage alvéolaire**



**-hémostase locale**



**.- pose de surgicel et sutures hermétiques.**



**Conseils post opératoires :**

- Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- Eviter les bains de bouche pendant les 24h 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 1<sup>er</sup> contrôle a été lieu le 15/05/2018 pour ablation des fils de sutures ; on a constaté un retard de cicatrisation de la plaie. Donc le recours à une irrigation par le métronidazole et une prescription médicamenteuse pour soulager la patiente.



le 2<sup>ème</sup> contrôle a été lieu 23 /05/2018 : une amélioration de la cicatrisation, et une deuxième séance d'irrigation par le métronidazole a été faite



## **Conclusion :**

L'émergence de ces nouvelles thérapies ciblées permet une prise en charge innovante intéressant un nombre croissant de patients atteints de cancer avec la promesse d'une plus grande efficacité et moindre de toxicité que les chimiothérapies dites « classiques ».

Désormais et en tant que médecin-dentiste, une attention particulière doit être faite aux séquelles bucco-dentaires secondaires des antiangiogéniques, afin de limiter les interruptions thérapeutiques, et aussi l'impact sur la qualité de vie .c'est ainsi une connaissance, un dépistage et un diagnostic précoce constituent l'approche thérapeutique la plus indiquée, avec une collaboration interdisciplinaire étroite et confortée entre le médecin prescripteur et l'odontologiste ,pour une prise en charge clinique optimale.

## **Listes des figures :**

<b>Numéro</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Les différentes étapes de la cancérogénèse : A : stades précancéreux B : stades cancéreux	<b>11</b>
<b>2</b>	Effets des Bps sur les ostéoclastes	<b>20</b>
<b>3</b>	Ciblage thérapeutique de l'EGFR	<b>26</b>
<b>4</b>	Les différentes étapes de l'angiogenèse tumorale, Ségale, 2012	<b>27</b>
<b>5</b>	La voie VEGF	<b>28</b>
<b>6</b>	Les principales classes de la thérapie ciblée	<b>30</b>
<b>7</b>	Physiopathologie de la mucite, les cinq étapes du processus (d'après soins 2004)	<b>34</b>
<b>8</b>	Ulcération induite par le sunitinib	<b>37</b>
<b>9</b>	Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induite par cétuximab	<b>37</b>
<b>10</b>	Ulcérations aphthoïdes multiples sous inhibiteurs de mTOR (everolimus, tensirolimus)	<b>38</b>
<b>11</b>	Mucite de grade $\geq 3$ induite par association de la radiothérapie de la tête et du cou et du cétuximab	<b>38</b>
<b>12</b>	Langue géographique induite par le bévacizumab	<b>42</b>
<b>13</b>	Coloration bleu-gris du palais dur	<b>43</b>
<b>14</b>	Pigmentation jaune du palais mou avec le sunitinib	<b>43</b>
<b>15</b>	Atteinte lichenoïde de la langue induite par imatinib	<b>44</b>
<b>16</b>	ONM suite à des avulsions dentaires chez un patient traité par dénosumab	<b>48</b>
<b>17</b>	ONM induite par l'association de bévacizumab et de dénosumab	<b>52</b>
<b>18</b>	Bilan et mise en état bucco-dentaire avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée	<b>60</b>
<b>19</b>	prise en charge d'un patient candidat à un traitement inducteur d'ONM	<b>70</b>
<b>20</b>	Précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires chez les patients sous T.C	<b>71</b>

## **Liste des tableaux :**

<b>numéros</b>	<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>1</b>	Les quatre grandes familles de la chimiothérapie	<b>18</b>
<b>2</b>	Les différentes molécules de Bps et leurs indications	<b>20</b>
<b>3</b>	Chronologie de l'apparition des antiangiogéniques	<b>23</b>
<b>4</b>	Les différentes molécules des T.C, leurs cibles et leurs indications	<b>28</b>

5	Les molécules des T.C en association avec la chimiothérapie et leurs indications	<b>31</b>
6	Classification des mucites selon l’OMS	<b>34</b>
7	Classification des mucites selon NCI-CIC	<b>35</b>
8	Conséquences de la xérostomie	<b>40</b>
9	Les causes principales d’altération du gout	<b>41</b>
10	Les principales toxicités orales des T.C anticancéreuse	<b>45</b>
11	Classification d’ONM proposée par l’AAOMS en 2014	<b>47</b>
12	Les AAG qui peuvent être a l’origine d’ONM	<b>50</b>
13	Les valeurs hématologiques normales	<b>52</b>
14	Grades de neutropénie selon l’OMS	<b>53</b>
15	Grades de lymphopénie selon l’OMS	<b>54</b>
16	Grades de l’anémie selon l’OMS	<b>55</b>
17	Grades de la thrombopénie selon l’OMS	<b>56</b>
18	Les AAG qui induisent les troubles hématologiques	<b>56</b>
19	Demi-vie des molécules AAG utilisées en urologie	<b>58</b>
20	Classification des soins dentaires selon le risque hémorragique SFCO	<b>62</b>
21	Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale	<b>63</b>
22	Schéma d’administration préconisé pour l’antibiothérapie prophylactique	<b>66</b>
23	Soins dentaires chez les patients bénéficiant d’un traitement antiangiogénique	<b>68</b>
24	Prescription des antalgiques selon la sévérité des stomatites	<b>72</b>
25	L’ajustement du traitement ciblé en fonction de la sévérité des stomatites	<b>73</b>

## **Liste des abréviations :**

ADN : acide désoxyribonucléique.

ARN : acide ribonucléique.

ATP : adénosine triphosphate.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

AFSSAPS : agence française de sécurité des produits de santé.

ALK : anaplastie lymphome kinase.

AMM : Agence européenne du médicament.

AAOMS: American association of oral and maxillofacial surgeons.

BP : Biphosphonate.

CCNU : convention collective nationale unifiée.

CSH : cellule souche hématopoïétique.

DNID : diabète non insulino-dépendant.

EGFR: epidermal growth factor receptor.

FIBD : foyers infectieux bucco-dentaires.

HER2: human epidermal growth factor receptor2.

HIV: human immuno-deficiency virus.

HTA : hypertension artérielle.

IV : intraveineuse.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

INPES : institut national de prévention et d'éducation pour la santé.

LMC : leucémie myéloïde chronique.

MTOR : mammalien Target of Rapamycin.

ONM : ostéonécrose du maxillaire.

ONMTMs : ostéonécrose des maxillaires associée aux traitements médicamenteux.

ONM-BP : ostéo-chimionécrose dues aux biphosphonates.

OCNM : ostéo chimionécrose mandibulaire.

SFCO : société Française de chirurgie orale.

SAPHO : synovite ; acné ; pustulo seplamo-plantaire ; hyperostose et ostéite.

PNN : polynucléaire neutrophiles.

TNM : tumeur ; ganglion ; métastase.

## **Glossaire :**

**Biopsie** =prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant pour examen microscopique

**Dysplasie**=malformation résultant d'une anomalie du développement d'un tissu ou d'organe

**Carcinome spinocellulaire** =un cancer du peau .

**Hyperplasie**=développement anormal d'un tissu par multiplication de ses cellules .

**Hypercalcémie** =augmentation anormal du taux de calcium dans le sang .

**Métastase**=localisation secondaire d'une affection éloigné d'un foyer initial.

**Myélome** =tumeur ; souvent cancéreuse ;de la moelle osseuse.

**Maladie de Paget**=maladie osseuse caractérisée par une accélération du remodelage osseux

**Tumeur maligne**= un cancer qui s'avère dangereux.

**Anorexie**= symptôme qui correspond à une perte de l'appétit .

**Epithélium** =tissu fondamental dont les cellules sont étroitement juxtaposées et solides.

**Lymphopénie**=désigne une diminution de nombre de lymphocytes .

**Neutropénie** =est une diminution du nombre de neutrophiles circulants .

**Thrombopénie**= diminution du nombre de plaquettes sanguines.

**Chlorhexidine**=un antiseptique à large spectre d'action colle cyanoacrylate .

**Fibrine** =protéine filamenteuse qui dérive du fibrinogène .

**Corticoïde** =produit similaire obtenu par synthèse à des fins thérapeutique.

**Hémostase** =arrêt d'hémorragie .

**Misprostol**=médicament antiulcéreux de la famille de prostaglandines .

**Morphine** =une molécule complexe utilisé en médecine comme antalgique.

# Références

**1-Ligue contre le cancer.**

Les traitements des cancers, juin 2011.

**2-Société canadienne du cancer.**

société de recherche sur les cancers, type de chimiothérapie.

**3-Institut Nationale de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES).**

Baromètre Cancer 2010. Baromètres santé, 2012 : 272p.

**4-Larousse Médical. Édition 2006.**

5- la collection « guide d'informations cancer finfo ».

Éditée par l'institut national du cancer, agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de la lutte contre le cancer en France,  
Reédition actualisée 2008

**6-Union for International Cancer Control (UICC).**

TNM classification of malignant tumors. 7ème Éd. 2009.

**7-Edge SB., Compton CC. The American Joint Committee on Cancer.**

The seventh edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 ; 17(6) :1471-1474. Les traitements anticancéreux.

**8-Institut National du CANCER.**

Les types et les objectifs des chirurgies et leurs buts.

**9-Bergerat JB .once –hématologie .Thoiry .**

Les heures de France ; 1996. 495 p

**10-Moreau A.Giammarile F.**

Controverse : est-il nécessaire de faire des images (lymphoscintigraphies) pour repérer les ganglions sentinelles dans le cancer du sein ?, Méd. Nucléaire. 2015 :39(3) :310-4

**11-Quémarbarrali G.floret F.kantelip B.Bouahdour H.Bouahdour.**

Le ganglion sentinelle dans le cancer de la cavité orale : impact clinique et apport de l'imagerie hybride .Médecine nucléaire.2012 :36(5) :257-67

**12- EDubary.BMornex .**

Biological mechanisms of late effects of ionizing radiations. Cancer radiothérapie .1996; 1(6):669-76.

**13-Lapeyre M. Coche –Dequéant B.Moreira J-F.LE Bourhis J.Peiffert.**

Curiethérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures.Cancer /Radiothérapie.2013 ; 17(2) :130-5

14 –Marnninch D. Houvenaeghl G ; Viens P ; Cowen D.

Traitement des cancers : chirurgie ; radiothérapie ; hormonothérapie.la décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.

15- Najm SA ; Lescouls P ; Lombardi T ; Bouroui I ; CARREL JP.Samson.

Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates ; mise au point .MBCB Med Buccale .2008 :14(1) :5-18.

**16-Société Française de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale.**

Implantologie et bisphosphonates recommandation de bonne pratique

**17-JOUAN-HUREAUX V.**

Les thérapies ciblées anti EGFR ont-elles un réel effet anti-angiogénique, par des cellules cancéreuses des VADS traité par le cetuximab ? Thèse de doctorat, Université Nancy, France, 2011, 316p.

**18-Nakhle J.**

Rôle de la thrombospondine-1 dans la migration, l'invasion et la dissémination métastatique, dans les carcinomes prostatiques et mammaires, thèse pour le diplôme d'état de doctorat. France, université paris-sud, 2012, 138p

**19-Voc Group.**voie orale contre le cancer, VOTRIENT, Pazopanib, fiche au professionnel de la santé, 2015.

**20-WATSON S, DE LA MOTTE ROUGE T.**

Anti-angiogéniques: les anciens et les nouveaux, article Oncologie, Paris, France, 2012, 216-224 p

**21-Info Cancer ARCAGY - GINECO (France)**

**22 Institut national du cancer .**

Outil thérapeutique ciblée, cancer info.

**23-Stewart B.W.et wild C.P.World cancer report.Lyon.**

who press.2014.632p

**24- Faure Thérapies ciblées anticancéreuses .**

(1/2) actualité pharmaceutique 2015:546:57-61.

**25-Arora A, Scholar EM.**

Rôle of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. J Pharmacol Exp Ther 2005; 315:971-9.

**26 -Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone.**

S. Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoescape. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 4390-9.

**27-Dassonville O, Bozec A, Fischel JL, Milano G.**

EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and différences. Crit Rev

**28- Scheen AJ.**

Nomenclature internationale des différents types d'anticorps Monoclonaux. Rev Med Liège 2009 ; 64 : 5-6 : 244-247244

**29-Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer EN 2015/ÉTAT des Lieux et enjeux.**

**30- Zhou, Z., Christofidou-Solomidou, M., Garlanda, C., and DeLisser, H. M. (1999).**

Antibody against murine PECAM-1 inhibits tumor angiogenesis in mice. Angiogenesis 3, 181-188

**31-Grégory segala.**

L'angiogénese du tissu tumoral,dossier-cancer :les mécanismes biologiques médecine, hyperplasie, polype ;29-02-2012

**32- L'institut National du Cancer .**

LES THÉRAPIES CIBLÉESDANS LE TRAITEMENT DU CANCER / État des lieux en 2015 et enjeux. Pdf p 978-2-37219-225-5 DÉPÔT LÉGAL OCTOBRE 2016.

**33-F. Ledoux, L. Teixeira, B. Tournant, P. Charveriat, H. Hocini, N. Sevenet, LES VOIES DE SIGNALISATION POUR LES NULS ,XVIIIe JOURNEES DE SENOLOGIE INTERACTIVE 2015**

CENTRE DES MALADIES DU SEIN DE L'HOPITAL SAINT- LOUIS.

**34-Bonner JA1, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK, N Engl J.**

«Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck », Med. 2006 Feb 9 .

**35- PR. JL Lefèbvre, PR. LLicitra, PR R Leemans, DR U Tassini, DR B van Dijk.**

Le Livre blanc du cancer de la tête et du cou (MakesenseCampaign -juillet 2014).

**36- Angers, 5 mars 2015, journées MC médecine générale.**

Thérapie ciblée en oncologie, article, quelle place dans l'arsenal thérapeutique en 2015 !

**37-Bauer.k/rancea m/rolloff.v, 12-11-2012.**

Le rôle des anticorps monoclonaux, anticd20 dans le traitement de personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique .

**38- E.R : Luc van haute-fondation contre le cancer.**

Les nouvelles thérapies ciblées,

**39-1. Bensadoun R J et AL.**

Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein. La Lettre du Cancérologue. 2014;XXIII(3):124-29.

**40- Sibaud V, Vigarios E.**

Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses, article pédagogique (MBCB) Médecine Buccale Chirurgie Buccal, Consultation pluridisciplinaire de pathologie de la muqueuse buccale.

Institut Claudius Rigaud – Institut universitaire du cancer, Toulouse Oncopole, France, 2015, p149-p155.

**41- Bensadoun R J et AL.**

Prise en charge préventive et curative des mucites du tractus digestif (mucites bucco pharyngées, *oeso-gastro* -intestinales et an rectales).

RPC Nice Saint-Paul de Vence. Oncology. 2011;13(12):825-32.

**42- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).**

Version 4.0 2009.

**43-BERCEANUA, LEPRETRES, OJEDAURIBEM,De BerrangerE,d’IncanCordaE, CAILLOTD et AL.**

Prophylaxie antibactérienne et antifongique chez les patients à haut risque en hématologie, Enquête de pratique et forum.Hématologie.2011;17(Supplément4):3-15.

**44- Nishimura N et AL.**

Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas.

Support Care Cancer. 2012;20:2053–59.

**45- Daouphars M.**

Prise en charge des mucites. Onko+. 2011;3(22):94-112.

**46- Kintzel P E et AL.**

Management of Oral Mucositis in Cancer Patients.Clinical Oncology News. 2011:1-7.

**47- Daouphars M.**

Prise en charge des mucites. Onko+. 2011;3(22):94-112.

**48- Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS.**

Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies.

Semin Oncol 2012;39:227—40.

**49-Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J,Logan RM, Brakenhoff JA, ET AL.**

Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin

inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012;17:135—44.col2011;47:441—8.

**50- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelder-Blom H, et AL.**

Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:295—302

**51- Watters AL, Epstein JB, Agulnik M.**

Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral On*

**52- Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, HUT-Terer G, et AL.**

Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:917—30

**53- Powles T, Sarwa R N, Jones R, Wilson P, Boleti E, Protheroe A, et AL .**

An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:3171—6

**54- Kollmannsberger C, Bjarnason G, Burnett P, Creel P, Davis M, Dawson N, et AL.**

Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of non-cardiovascular toxicities. *oncologist* 2011;16:543—53

**55- DI Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, Sternberg C, Kirkali Z, Staehler M, et al.**

Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol* 2011;59:526—40.

**56- Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary**

characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer* 2010;116:210—5.

**57- Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, et Al.**

A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol* 2013;49:293—8.

**58- Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, Guminski A, Thomson DB, Shepherdson K, et Al.**

Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radio-ther Oncol* 2009;90:172—6.

**59- Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ.**

Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Target Oncol* 2011;6:125—9.

**60- Lim D, Muir J.**

Imatinib for chronic myeloid leukaemia: a NICE mess. *Lancet* 2001;358:1902—3.

**61- Emmanuelle Vigarios, & Joel B. Epstein, & Vincent Sibaud.**

Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors 21 September 2016 / Accepted: 6 February 2017 / Published online: 22 February 2017

**61- [Http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE)**

**62- L. Hashimi I.**

The management of Sjögren's syndrome 2001.1409-1417 p

**63- Norderfor T. Xerostomia and hyposalivation 2000.48-56 p**

**64- JE. ORISUIM M. Massy W. Salibry .**

hypofunction and xerostomia :diagnostic and treatment .2005.309-326 p

**65-Rayen S.Dincer E et Almas K.**

xérostomie .diagnostics and management 2010.24-27 p

**66-Groupe étude en oncologie du Québec guide de ressource .**

effets indésirables fréquentes des traitements ciblés .2015.236 p

**67-Watters AL.epastien jb .agulnik m .**

oral complications of targeted cancer **therapies :a narrative** literature review. Oral oncology .440-44

**68-Boer a .**

Crucial handofffrancid c.oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cellular carcinoma ;a structured literature review the oncologist 2012.135-144.

**69-de Oliveira .M.martins . E.martins f. wang Q .sonis S. demetre D.**

clinical presentation and management of MTor inhibitor associated stomatitis .oral oncology .2011.998-1003 p

**70-Borowski b**

.les soins bucco-dentaires des malades cancéreux paris 1986.151 p

**71-Roche Y .**

risque médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne : indentification du patients .évaluation des risques .prise en charge ;prévention ;précautions 2010.722 p

**72-Guerdj A .Agbo-Gudeau S .**

la xérostomie :explorer et soulage 2006.1-7p.

**73-Guggen HeimeR J .**

Morepa.xerostomia .etiology .recognition and treatment 2003.61-69

**74-Gupta A . Epstein JB .ET Sroussi**

Hyposalivation in elderly patients 2006.841-846 p.

**75-Ship.JA.**

Diagnostic managing and preventing salivary gland dis orders.2002.77-89 p

**76-dry mouth and its effects on the oral health of elderly people .2007.15-20.****77-M.Folwaczny ET R, HICKEL.**

Aspect de la prise en charge médicamenteuses des patients immunodéprimés, lerepartie, 2001 :111(10) :1215-1224

**78-p.Mattout .**

le traitement anti cancéreux et ses incidences buccales : prévention et difficultés de traitement Brice houvenaeghel,parodontologie et implantologie Marseille-gepimattout.

**79-ArantesNathalie.IDE,Lyon;Bard et Françoise ,Diététicienne SSRORL, SaintMartind'Hères ;Bartaire Emmanuet al.**

la prise en charge des modifications dans les cancers oralesafsos,pdf, 16 /12/2016,p

**80-Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, Koldenhof J, Chrysou M,Boers-Doets C, et Al.**

Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. Eur J Oncol Nurse 2012;16:172—84.

**81-Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J,Logan RM, Brakenhoff JA, et Al.**

Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review.

oncologiste 2012;17:135.

**82-** Hoffmann-La Roche Limitée Mississauga (Ontario) L5N 5M8, Swissmédical-888-762-4388. AVASTIN® bevacizumab pour injection, Avril 2017.

**84-Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain JC, Del Giudice P, Sibaud V.**

Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors. oncologiste 2013;18:e16-7.

**85- VIGARIOS E, DE BATAILLE C, BOULANGER M, FRICAIN JC, SIBAUD V.**

Variations physiologiques de la langue. Annales de dermatologie et vénéréologie, à paraître 2015.

**86 -SIBAUD V, VIGARIOS E.**

Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses, article pédagogique (MBCB) Médecine Buccale Chirurgie Buccale, Consultation pluridisciplinaire de pathologie de lamuqueuse buccale.

**87- Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, et Al.**

Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment. The Oncologist 2012;17: 274-8.

**88-Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C.**

Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part I: chemotherapy. Ann Dermatol Venereol 2013;140:183-96.

**89 -Mattsson U, Halbritter S, Mörner Serikoff E, Christerson L, Warfvinge G.**

Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod 2011;111:e12-6.

**90-Li CC, Malik SM, Blaeser BF, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et Al.**

Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases. Head Neck Pathol 2012; 6:290-5.

**91-[Http://www.dermis.net/dermisroot/fr/33645/diagnose.htm](http://www.dermis.net/dermisroot/fr/33645/diagnose.htm)**

**92- Gómez Fernández C, Sendagorta Cudós E, Casado Verrier B, Feito Rodríguez M, Suárez Aguado J, Vidaurrázaga Díaz de Arcaya C.**

Oral lichenoid eruption associated with imatinib treatment.

Eur J Dermatol 2010;20:127-8.1

**93-. Pascual JC, Matarredona J, Miralles J, Conesa V, Borrás-Blasco J.**

Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases.

Int J Dermatol 2006;45:1471-3.

**94- Kuten-Shorrer M, Hochberg E, Woo SB.**

Lichenoid mucosal reaction to rituximab.

Oncologist 2014;19:e12-e13.

**95-Singh N; BAKHSHI S.**

Imatinib –induced dental hyper pigmentation in childhood chronic myeloid leukemia. Journal of pediatric hematology /oncology 2007-208-209

**96-Agrawal P, Singh O, Nigam AK , Upadhyay S,**

Imatinib-induced dental hyper pigmentation in chronic myeloid leukemia in an adult female .Indian J Pharmacol.201547:685-686

**97-Turner B ,Brudge –Coates l ;Ali s ;Pati ;Nargund v ;Ali e.rt Al.**

Osteonecrosis of the jaw in patients receiving bone-targeted therapies .  
uro- nurs.2016 ;24 :1689-1695

**98-Schmouchkovitch A, et Al.**

Les médicaments inducteurs d'ostéonécroses des maxillaires. Press Med. (2017),

**99-Ruggiera SL ;Dodson tb ;Fantasia J .**

Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw.update 2014 American association of oral and maxillofacial surgeons .

**100-Khan Aa morrison A ; hanley da ; lin cj.**

Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw.a systematic review and international consensus. 2015.3-23.

**101-PAPAPOULS S;lippuner K; ROUX C;lin cj .**

the effect of 8 or 5 yers of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis ;: results from the freedom extension study  
osteoporoses ingt .2015 .2773-2783.

**102-RuggierA SL ;Dodson tb ;Fantasia J ;goodday r.**

Positions paper on medication –related osteonecrosis of the jaw .update 2014 American association of oral and maxillofacial surgeons.

**103-Serra E ,Paolantonio M ; Spoto g ; Mastrangelo f .**

bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw.int j immunopathologypharmacology 2009. 1121-1123.

**104-Guarneri v, Miles d , Robert n , Diéras v .**

bevacizumab and osteonecrosis of the jaw : incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer 2010.181-188.

**105-Koch fp , walter c , hansen t, jager e, wangner w.**

osteonecrosis of the jaw related to sunitinib .oral maxillofacial surgery .2011.63-66.

**106-Nicicolatou–galitis o, magkou ou M. economopoulos t.**

Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib : report of 2 cases with clinical implications  
.oral/ surg oral /med oral /patho oral/ radio .2012 .234-238.

**107-HOHOERFERT S ;EUFINGER H .**

sunitinib may raise the risk of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw : presentation of three cases .

oral surg .oral med. oral patho.oral radio endo 2010.463-469.

**108-Madelaine ,p;faure,b**

Préventions et traitement des principaux effets indésirables liés au cancer et son  
Traitement anticancéreux, 2008, p, 129-61.

**109- Xu j, tian d .**

Hematologic toxicities associated with m TOR inhibitors Temsirolimus and Everlimus in cancer patients:

a systematic review and meta-analysis. Cur med.2014.67-7

**110-J,l .cazinhene quin ,madelaine,j et al .**

Médicaments utilisé en cancérologie(4éméditation),

évaluation thérapeutique, 2001, p46-49 XXII, 1-2.

**111-C, even, N, oncologie générale et éléments de soin.**

; Margaux orange, paris, France ; 2011.

**112-J.m, HALIMI ; M, AZIZ et Al.**

Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques, recommandations françaises pour la pratique, néphrologie 2008, 602-15.

**113- Borel JP, Maquart FX.**

La cicatrisation des blessures.

La recherche 1991 ; 22 : 1174-8

**114- Clark RAF. Wound Repair.**

overview and general considerations. In: Clark RAF, Ed. *The molecular and cellular biology of wound repair*.

2nd ed. New York, Plenum Press, 1995: 3-50.

**115-Arnold F, West DC.**

Angiogenesis in wound healing.

Pharmacol Ther 1991;52(3):407—22.

**116- Brown LF, et al.**

Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing.

J Exp Med 1992;176(5):1375—9.

**117-HOWDIESHELL TR, ET AL.**

Normoxic wound fluid contains high levels of vascular endothelial growth factor. Ann Surg 1998;228(5):707—15.

**118-FERGELOT P., RIOUX-LECLERCQ N., PATARD J.J.**

VOIES MOLÉCULAIRES DE L'ANGIOGÉNÈSE TUMORALE ET NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES DANS LE CANCER DU REIN : Prog Urol, 2005, 15, 1021-1029.

**119- LI WW, ET AL.**

The role of therapeutic angiogenesis in tissue repair and regeneration. Adv Skin Wound Care 2005;18(9):491—500, quiz 501-2.

**120-Recommandations de la société française de chirurgie orale (SFCO) .**

Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires , 2012

**121-ANSM.**

Denosumab (XGERVA) en risque d'Ostéonécrose de la mâchoire : ajout d'une nouvelle contre-indication en remise d'une carte d'information patient 2015.

**122-Khan AA, Morrison A, Hanley D.A. et al.**

Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw.

A Systematic Review and International Consensus. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 30, No. 1, January 2015, pp 3–23.

**123. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al.**

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update.

J Oral ;Maxillo-facialSurg. 2014;Oct 72(10):1938–56.

**124-V.gounat,b,mileron j.assouad et al .**

bevacizumab et actes invasifs : recommandations pratiques, revue des maladies respiratoires .2009,26(2) :221-6

**125-A.SOUEIDAN, P.CORRE, J.O, PERS.**

Prise

en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie, revue de stomatologie et chirurgie orale ;2014 ;115(3) :152-63

**126-SOTTOJJ.**

conduite à tenir devant une thrombopénie .

corpus médical , faculté de médecine de grenoble :2005.

**127-.Association Francophones des soins oncologiques de support (AFSOS).**

chimiothérapie et soins bucco-dentaires référentiels interrégionaux Version revue en 2014.

**128-Y.nizal maldin et j.samson .**

Hémostase locale en chirurgie dentaire. 2eme partie: efficacité de la colle de fibrine, techniques d'hémostases, Genève, suisse, medecine buccale chirurgie buccale 2012 ; 18 :193-210

**129-Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé(AFSSAPS).**

Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire

2011(consulté le 24 mars 2015).

**130- G .Collangettes ;D dilliers et al.**

ONM liée aux biphosphonates et denosumab :epidemiologie ,diagnostic et traitement .2015 ;102 ;1010-1019

**131-Rouze F.**

Introduction à la prise en charge des ONM induites par les anti réceptifs ,thèse pour le diplôme d'état 2015, université de Toulouse ;85p

**132-Rodriguez Lozano J.**

Treatment of osteonecrosis of the jaw related to biphosphonates and other agents, med oral 2016 ;21 :595-600

**133- Société française de chirurgie orale.**

Recommandations « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires »; 2012.

**134- Abi Najm S, Lysitsa S, Carrel JP, Lesclous P, Lombardi T , Samson J.**

Ostéonécrose des maxillaires chez les patients traités par les bisphosphonates. Press Med 2005;34:1073– 977.

**135- Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD).**

Collangettes D., Berger P., Jadaud E., Tequi B.

Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ ou radio induites. 2011

**136- Associations francophones pour les soins oncologiques de support AFSOS.**

Mucites et candidoses.

**137- Meiller TF., Varlotta S., Weikel D.**

Recognition and Management of Oral Mucosal Injury Caused by Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: A Case Series. Case Rep Oncol. 2015 ; 8 : 369–377.

**138-Recommandations MASCC/ISOO de bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves pour les mucites induites par une thérapie anticancéreuse.**

**139- Giroflier L.**

Traitement par le laser de basse énergie des mucites orales radio ou chimio induites : analyse de la littérature. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université de Nantes; 2011: 106p.

**140- RILEY P., Glenny AM., Worthington HV., Littlewood A., Clarkson JE., McCabe MG.**

Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. Cochrane databasesystrev. 2015 ; 23.

**141- Bensadoun RJ., Collangettes D., Fricain JC.**

Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein : le cas particulier des stomatites sous inhibiteurs de mTOR.

La lettre du cancérologue. 2014 ; 23 : 124—129.

**142- Bensadoun RJ.**

Mucite buccale et thérapies ciblées. Cas clinique : stomatite sous évérolimus (Afinitor) Traitement préventif et curatif, place du laser de basse énergie.

CHU de Poitiers.

**143-Cendras Jbonnetblanc JM.**

Lichan plan buccal ;histoire naturelle et transformation maligne 2007 ;13 ;458-468.

**144-Lytisia S sAMSANj.**

LICHAN PLAN EROSIF .2009.136.19-29

**145-Kutten Shorror M.**

Lichenoid mucosal reaction to retuximab the oncologist .2014.19.12

**146-B; RAZELLI V; oriandi ;E ET AL.**

Oral lichenoid reaction in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib.2012.28.2-5

**147--matsson ;U momer serikoff.**

Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib therapy , oral surgery endod 2011.111.12-16.

**148-Wong M ;gilbert M**

Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with imatinib for chronic leukemia report of case dermatology.2011.15.4

**149-Jeong JS; KIM MK.**

Black hairy tongue ann. Dermatol 2011.23.526-528

**150-Vigarios E ; lamant L ET AL.**

oral squamous cell carcinoma with BRAF inhibitors , British journal of dermatology 2015.172.1669-1689

**151-Pileri A; cricca M .**

Vemurafenib side effect

J ER acad venereol2016.30.1053.1055

**152-www.has –sante .FR**

avis de la commission , salagen 21 :07/2007

**153-Le moigne M; saint jean M et al .**

Dysgeusia and weight loss under treatment; benefit of nutritional management support care cancer 2016.24.1968-1995.

**154-Tisserand L .**

gestion des dyschromies des incisives maxillaires ; à-propos d'un cas clinique ,  
thèse 2015 pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire :  
université de Nantes ; 77p

**155- ASSIMAKOPOULOS D., PATRIKAKOS G., FOTIKA C., ELISAF M.**

Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. Am J 1-société  
française de stomatologie , de chirurgie maxillo faciale .ONMen chirurgie orofaciale et  
traitements médicamenteux a risque2013.

Bensalem Fella, Behiri Hanya, Imoussaine Yasmine, Bal Riad, Abd El Samed Haroun.

Thérapie ciblée et chirurgie buccale

Targeted therapy and Oral surgery

Mémoire de médecine dentaire 2018

## Résumé

Les thérapies anticancéreuses ont connu un immense progrès, au fil du temps, allant de la chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, jusqu'à la thérapie ciblée anticancéreuse (TCA) notamment, les antiangiogéniques « AAG ».

L'utilisation accrue des antiangiogéniques a enregistré, actuellement, à l'échelle nationale et internationale, des remissions substantielles, dans le développement néoplasique. Leurs connaissances constituent un gain d'un bon diagnostic et par conséquent, d'une bonne prise en charge.

Ces médicaments, comme tout traitement médical ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. Ils présentent des effets sur le plan général, en plus de leurs effets sur la cavité orale (trouble de cicatrisation, hémorragie, O.N.M).

### Mots clés :

Cancer, chimiothérapie, thérapie ciblée anticancéreuse, antiangiogéniques, effets secondaires, trouble de cicatrisation, O.N.M.

### Abstract:

Cancer therapies have seen tremendous progress, over time, from surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, to targeted anticancer therapy (TCA) including the antiangiogenic "AAG".

The increased use of antiangiogens has at present, nationally and internationally, substantial remissions in the neoplastic development. Their knowledge is a gain of a good diagnosis and therefore a good management.

These drugs, like any medical treatment, are not devoid of side effects. They have effects in general, in addition to their effects on the oral cavity (healing disorder, hemorrhage, O.N.J).

### Keywords:

Cancer, chemotherapy, targeted anticancer therapy, antiangiogens, side effects, healing disorder, ONJ.