

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



FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE

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

# Evaluation de l'impact des anti-angiogeniques sur la muqueuse buccale

**Présenté et soutenu publiquement le 09 juillet 2019 par :**

Khadraoui Affaf  
Koudri Romaissa

Aissou Akila  
Hadid Hadjer

Mechemache Souad  
Koriche Radhia

**Encadrées par :**

Dr Ammar boudjellal.H  
Dr Derbouz.Z

Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale

**Devant le jury composé de :**

Dr Zeggar.K  
Dr Taibi.R

Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale.  
Maitre assistante en pathologie et chirurgie buccale.

Présidente  
Examinatrice



Blida / juillet 2019

# **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 Dr .Derbouz**

Vous nous faites l'honneur de juger notre projet de fin d'étude. Nous vous remercions pour votre accompagnement et vos conseils avisés dans l'élaboration de ce travail. Nous avons pu apprécier votre sympathie, et vos compétences lors de cette étude. Soyez assuré de notre gratitude et de notre respect.

**A dr. Houri et Dr. Ben mouhoub**

Vous nous avez accueillies très chaleureusement dans votre service. Votre générosité, votre enthousiasme, et vos compétences médicales impriment à votre service une dynamique dont les plus

jeunes bénéficient. Nous avons apprécié votre grand sens clinique, capable de résoudre les interrogations médicales les plus noires...!

**Au Dr Akrour Zoheir médecin spécialiste en épidémiologie**

Merci pour tes analyses statistiques, et pour ta patience avec nous !

**Aux médecins du service d'oncologie :**

Vous nous faites découvrir au quotidien la richesse de l'oncologie, et vous nous transmettez votre savoir et votre curiosité sans limite. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus haute reconnaissance.

**A notre chère promotrice :**

**Dr.Ammar boudjellal.H**

Vos conseils et votre soutien dans l'élaboration de ce projet de fin d'étude ont été d'une aide précieuse. Nous vous remercions pour tous ces mois à tes côtés qui ont été un réel enrichissement. Votre disponibilité, votre gentillesse sont sans limite, tant auprès de vos collègues de travail y compris des plus jeunes qu'auprès de vos patients. Nous avons apprécié votre professionnalisme, votre humanisme et votre empathie dont vous faites preuve quotidiennement en dentisterie.

**A nos très chers parents :**

Vous nous avez supportés durant ces longues années d'études, et êtes toujours présents quand on avait besoin de vous. Vous nous avez enseigné le travail, mais également appris que pour être efficace il faut d'abord regarder vers l'avant et être épanoui ! nous sommes reconnaissantes, nous vous dédions ce projet de fin d'étude.

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX :**

Figure 1 : Processus de cancérisation. ....	8
Figure 2: Microenvironnement tumoral primaire. ....	10
Figure 3: Les différents stades du cancer colorectal.....	11
Figure 4: Traitement par immunothérapie. ....	15
Figure 5: Mécanisme d'action des Biphosphonates. ....	16
Figure 6: Ciblage cellulaire.....	16
Figure 7: Ciblage extra ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale...	18
Figure 8: L'angiogenèse, une des caractéristiques principales des cancers. ....	19
Figure 9: L'angiogenèse physiologique. (D'après Ségala, 2012).....	19
Figure 10 : L'angiogenèse tumorale. (D'après Ségala, 2012). ....	21
Figure 11: Les principales étapes du « Switch Angiogénique ».....	22
Figure 12: Facteurs impliqués dans la promotion de l'angiogenèse tumorale ....	23
Figure 13 : Mécanisme d'action du Bévacicumab.....	27
Figure 14: mécanisme d'action du Régorafenib. ....	27
Figure 15 : Les différentes structures de la muqueuse buccale. ....	32
Figure 16: Les composantes histologiques de la muqueuse buccale. ....	33
Figure 17 : la composition de la muqueuse buccale. ....	34
Figure 18: L'épithélium kératinisé. ....	35
Figure 19: L'épithélium non-kératinisé.....	36
Figure 20: Différence entre l'épithélium kératinisé et non kératinisé. ....	36
Figure 21: les différentes couches cellulaires de la muqueuse. ....	37
Figure 22: Les phases de cicatrisation. ....	39
Figure 23: Le processus de cicatrisation. ....	40
Figure 24: Les stades de cicatrisation post-extractionnelle. ....	41
Figure 25: La plaie dans la bouche se referme beaucoup plus vite que celle du bras ..	44
Figure 26: L'effet de l'humidité sur la cicatrisation.....	46
Figure 27 : Ostéonécrose des maxillaires induite par le Bévacicumab. ....	54
Figure 28: Stades d'ostéochimionécrose. ....	55
Figure 29 : Langue géographique rencontrée chez un patient traité par Bévacicumab. ....	58
Figure 30: Glossites migratrices bénignes sous Sorafenib et Sunitinib.....	59
Figure 31: Les papilles linguales et zones gustatives ....	60
Figure 32 : Coloration jaunâtre de la muqueuse buccale favorisée par le sunitinib. ....	61
Figure 33: Prévention (arbre décisionnel issu du référentiel de l'Afsos). ....	69
Figure 34 : Prise en charge proposée pour les mucites selon le grade.....	75
Tableau 1: Grille OAG (Oral Assessment Guide). ....	70
Tableau 2: Bains de bouche utilisés selon le grade de la mucite ....	71
Tableau 3: Exemples d'antalgiques pouvant être prescrits pour traiter la douleur associées aux stomatites. ....	72
Tableau 4: Prise en charge des mucites selon le grade. ....	75
Tableau 5: prise en charge des ostéonécroses des maxillaires.....	77

## TABLE DES MATIERES :

Introduction :	7
Première partie : Les anti-angiogéniques en oncologie :	8
I.    LE CANCER :	8
1.    Définition et histoire :	8
2.    Processus de cancérisation :	8
3- Traitements anticancéreux :	11
II.    Rappel sur L'ANGIOGENÈSE :	18
1.    Définition :	18
2.    L'angiogenèse physiologique :	19
3.    L'angiogenèse tumorale :	20
4.    Le mécanisme de l'angiogenèse :	21
III.    Les anti-angiogéniques :	23
1.    Définition :	23
2.    Historique et origine :	23
3.    Mécanisme d'action des anti-angiogéniques :	25
4.    Classification des molécules Anti-angiogéniques :	27
5.    Caractéristiques pharmaceutiques :	29
6.    Types de cancers traités par les anti angiogéniques :	30
7.    Combinaison des traitements anti-angiogéniques avec la chimiothérapie :	31
Deuxième partie : les effets des traitements antiangiogéniques sur la muqueuse buccale :.....	32
I.    La muqueuse buccale :	32
a.    Anatomie et fonctions :	32
b.    Histologie .....	33
c.    La cicatrisation muqueuse :.....	37
II.    Effets généraux des anti-angiogéniques:.....	46
a.    Sorafenib :	46
b.    Sunitinib :	50
c.    Bevacizumab:.....	53
d.    Régorafenib :	53
III.    Effets des anti-angiogéniques sur la cavité buccale:.....	54

1. Ostéonécroses des mâchoires (ONM) :.....	54
IV. Effets des anti angiogéniques sur la muqueuse buccale : .....	56
1. Effets directs : .....	56
2. Les effets indirects : .....	61
Troisième partie : Prise en charge des complications par le médecin dentiste .....	63
I. Prise en charge avant traitement par anti angiogéniques :.....	63
1. Prévention .....	63
2. Prise en charge pendant traitement par anti angiogéniques :.....	64
a. Prise en charge du risque hémorragique : .....	64
b. Prise en charge du risque infectieux : .....	66
c. Prise en charge du retard cicatriciel : .....	67
d. Prise en charge des mucites : .....	67
1. Prévention des mucites : .....	67
➤ Informations sur l'hygiène bucco-dentaire : .....	67
2. Traitement des mucites : .....	70
e. Prise en charge de l'ostéochimionécrose : .....	76
f. Xérostomie : .....	77
g. Langue géographique : .....	78
h. Coloration des muqueuses : .....	78
i. Les kératoses buccales : .....	78
3. Prise en charge après traitement par des anti-angiogéniques : .....	78

## **Introduction :**

Le nombre de nouveaux cancers diagnostiqués, annuellement, est alarmant (50 à 60 000 nouveaux cas, par an). Les méfaits du tabac et des mauvaises habitudes alimentaires, ou une l'alimentation malsaine, sont à l'origine de plusieurs types de cancer. Les cancers du sein, du poumon et du colo-rectum ont connu une évolution "explosive". Le plan national anti-cancer 2015-2019, tel que préconisé par les plus hautes autorités politiques, s'articule, essentiellement, sur la prévention et le dépistage précoce; ce qui permet de traiter et de guérir la maladie et a mobilisé un budget de 200

milliards de dinars, pour financer ce plan quinquennal. Le Pr M. Zitouni a estimé qu'il s'agit d'un montant qui "risque d'augmenter", en raison, notamment, de la multiplication du nombre de personnes atteintes par cette lourde pathologie. Dans le monde, les thérapies anti-cancéreuses ont connu un immense progrès, au fil du temps, allant de la chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, jusqu'à la thérapie ciblée anti-cancéreuse (TCA); notamment, les antiangiogéniques «AAG».

L'utilisation accrue des AAG a enregistré, actuellement, à l'échelle nationale et internationale, des rémissions substantielles, dans le développement néoplasique. C'est ainsi que les différentes spécialités médicales tentent de déterminer, le plus précisément possible, les effets de ces traitements. Leurs connaissances constituent un gage d'un bon diagnostic et par conséquent, d'un bon traitement. C'est dans cette optique et en tant que médecin-dentistes, que nous tenterons, dans cet humble travail, de répondre aux questions suivantes:

- Quel est le principe de fonctionnement des anti-angiogéniques ?
- Pourquoi le médecin-dentiste spécialiste s'intéresse-t-il à cette médication ?
- Quels sont les effets des anti-angiogéniques, sur la cavité orale ?

C'est l'intention même de ce travail, dans lequel nous détaillerons les principaux effets, sur la muqueuse buccale et l'importance d'un suivi bucco-dentaire, dans un but préventif; ainsi que l'importance d'une pluridisciplinarité, pour la prise en charge des patients bénéficiant de ces thérapies. Mais, avant de rentrer dans le vif du sujet, il nous paraît indispensable de connaître cette nouvelle arme thérapeutique et de nous familiariser avec.

## **Première partie : Les anti-angiogéniques en oncologie :**

### **I. LE CANCER :**

#### **1. Définition et histoire : [1, 2, 3]**

Le cancer est une maladie décrite depuis l'Antiquité. C'est le médecin grec Hippocrate qui, en comparant les tumeurs à un crabe, leur a donné pour la première fois les noms grecs de « karkinos » et « karkinoma ». La comparaison est justifiée par l'aspect de certaines tumeurs, dont les prolongements rappellent les pattes de l'animal.

C'est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase).

Longtemps, le cancer a été une maladie incurable. Aujourd'hui, grâce aux progrès de la médecine, un grand nombre de cancers sont guéris. Pourtant, le mot garde encore de nos jours une charge symbolique puissante, associée à des évocations particulièrement sombres.

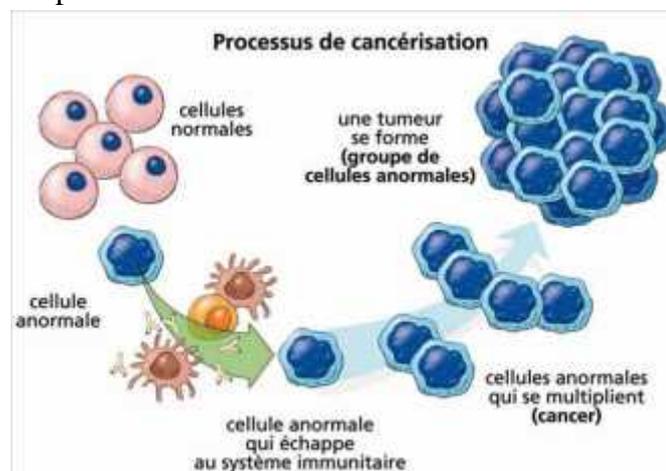
#### **2. Processus de cancérisation : [1, 4, 5]**

Différentes étapes ont été identifiées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression.

Dans un premier temps, il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule ; il en résulte une transformation de cette cellule. Dans un second temps, la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques.

Enfin, dans un troisième temps, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son caractère différencié (son identité liée au tissu auquel elle appartenait).

L'évolution se fait d'abord localement, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps où se forment les métastases.



**Figure 1 : Processus de cancérisation.**

### **a- les caractéristiques de la cellule cancéreuse : [1, 5]**

Cette transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des dizaines d'années. Au terme de cette transformation, la cellule cancéreuse a acquis un certain nombre de caractéristiques :

- Son indépendance vis-à-vis des signaux qui régulent (favorisent ou freinent) habituellement sa croissance et sa division,
- Sa capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée,
- Sa capacité à se diviser indéfiniment.

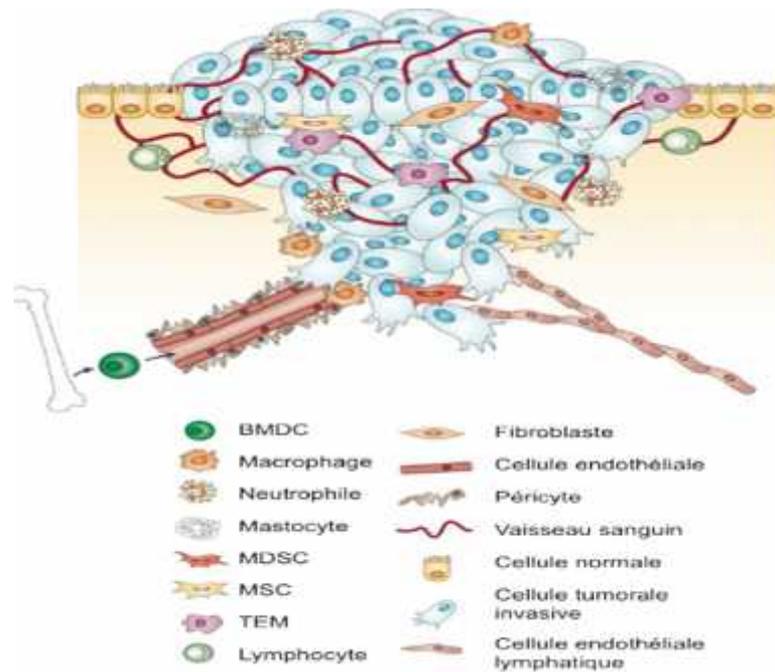
Ultérieurement, dotées de ces caractéristiques, les cellules cancéreuses parviennent à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irrigueront la tumeur et l'alimenteront en oxygène et en nutriments. C'est ce qu'on appelle l'angiogenèse

Au-delà, les cellules cancéreuses sont capables de corrompre les cellules qui les entourent et de les utiliser à leur avantage. Une tumeur est toujours formée par un agglomérat de cellules cancéreuses et de cellules normales, qui collaborent entre elles.

Autre caractéristique remarquable, il arrive que les cellules cancéreuses perdent leur identité, autrement dit les caractéristiques propres aux cellules du tissu auquel elle appartenait.

Toutes les cellules cancéreuses ne donnent cependant pas des cancers menaçant l'organisme. Le système immunitaire du corps dispose en effet d'armes spécialisées, les « cellules tueuses », qui sont capables de détecter les cellules anormales et de les éliminer. C'est seulement si ces défenses immunitaires sont débordées que le cancer se développe. En l'absence de traitement, la majorité des cancers (tumeurs dites « solides ») évoluent en suivant les mêmes étapes, mais à des vitesses très variables et selon des modalités propres à chaque type de cancer. C'est ce que l'on appelle « l'histoire naturelle » d'un cancer, c'est-à-dire son évolution spontanée en dehors de toute intervention :

- La maladie débute par une lésion précancéreuse, qui contient des cellules en cours de transformation. Toutes les lésions précancéreuses ne donnent pas forcément des cancers.
- Une cellule cancéreuse apparaît et commence à se multiplier. Dans un premier temps, la tumeur de petite taille reste localisée dans le tissu d'origine.
- La tumeur grossit et commence à envahir les tissus voisins.
- Les métastases apparaissent. Souvent, elles touchent d'abord les ganglions lymphatiques, petits organes dispersés dans tout le corps et palpables au niveau du cou, de l'aîne et des aisselles, qui jouent un rôle clé dans la lutte contre les infections. Puis les métastases s'étendent aux autres organes. Elles sont responsables de 90% des décès par cancer.



**Figure 2: Microenvironnement tumoral primaire.**

(D'après Joyce PA et Pollard JW, Nature Review Cancer, 2009)

### **b- Classification des cancers : [5, 6, 7]**

- Selon leur type histologique, c'est à dire en fonction de la nature du tissu dans lequel ils se développent :
  - ✓ Carcinomes : tumeurs malignes se développant aux dépens des tissus épithéliaux :
  - Carcinomes malpighiens ou épidermoïdes : épithélium de revêtement.
  - Adénocarcinomes : épithélium glandulaire.
  - ✓ Sarcomes : tumeurs malignes se développant aux dépens du tissu conjonctif.
  - ✓ Mélanomes : tumeurs malignes se développant aux dépens des mélanocytes.
  - ✓ Leucémies, lymphomes : cancers hématopoïétiques (sang, organes lymphoïdes).
  - ✓ Choriocarcinomes, séminomes : tumeurs malignes du tissu embryonnaire...etc...
- Les examens oncologiques permettent eux de classer la tumeur selon la classification TNM : (T = Tumeur, N = Ganglion, M = Métastase). Cette classification oriente sur le pronostic de la tumeur.

#### **T = Tumeur :**

- 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.
- Tx : tumeur non retrouvée (présence d'une adénopathie mais cancer d'origine inconnue).

#### **N = Ganglion :**

- 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.
- Nx : extension non précisable.

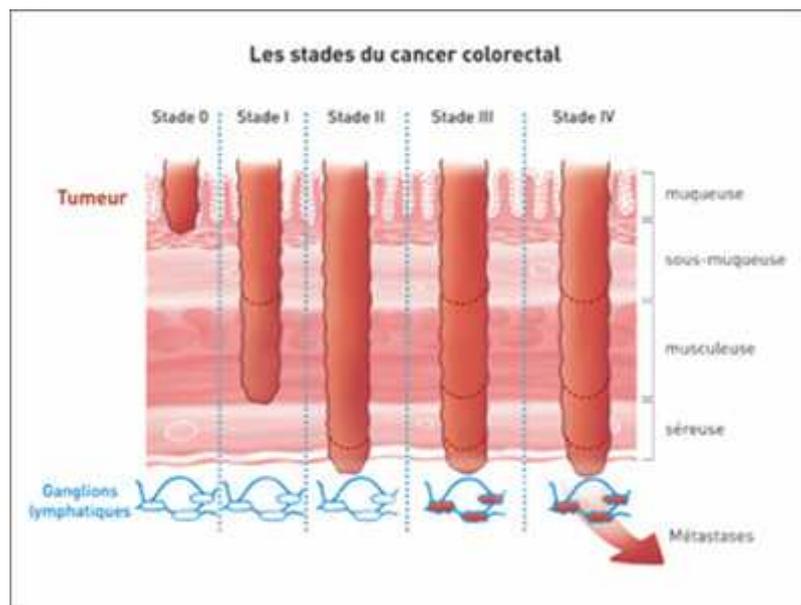
**M = Métastase :**

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

**c- Stades du cancer : [6]**

Une description par stade reposant sur l'étendue et le volume de la tumeur est parfois utilisée. Elle distingue quatre stades :

- le stade 1 : qui correspond à une tumeur unique et de petite taille,
- le stade 2 : qui correspond à un volume local plus important,
- le stade 3 : qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants,
- le stade 4 : qui correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases



**Figure 3: Les différents stades du cancer colorectal.**

**3- Traitements anticancéreux : [8]**

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

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

Nous pouvons regrouper ces traitements en deux catégories :

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

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

### **a- La chirurgie : [9]**

Le traitement chirurgical curatif d'un cancer est un traitement local ou loco-régional qui a pour but l'exérèse de la tumeur maligne et des ganglions locorégionaux, à un stade où la tumeur n'a pas encore métastasé. La résection chirurgicale est dite complète quand tout le tissu tumoral a été réséqué et que les marges opératoires sont saines. Dans certains cancers très particuliers, le traitement chirurgical est indiqué pour réduire la masse tumorale (debulking) afin de faciliter l'éradication ultérieure de la tumeur par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Il peut également être indiqué pour l'exérèse d'une métastase unique hépatique, pulmonaire, cérébrale.

D'autres actes chirurgicaux peuvent émailler le parcours d'un patient atteint de cancer, comme la biopsie chirurgicale d'un organe profond, le drainage d'un épanchement pleural ou péricardique, une compression médullaire.

Dans le cadre du cancer, la chirurgie peut suffire à enlever totalement une tumeur. Mais le plus souvent, la chirurgie est suivie ou précédée par des séances de radiothérapie et/ou de chimiothérapie.

### **b- La radiothérapie : [10, 11]**

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

De nombreux cancers peuvent être traités par radiothérapie. La radiothérapie sera proposée en fonction du type de cancer, de sa localisation et de son stade d'évolution mais également en fonction de la situation personnelle et de l'état général du patient.

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- Curiethérapie : [12]**

Aujourd'hui, la curiethérapie représente environ 4% de l'activité totale de radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie) et le nombre d'implantations pour cancers des VADS représente environ 2,6 % des curiethérapies.

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. Il existe deux types de curiethérapie :

- **La curiethérapie interstitielle** : cette technique repose sur l'introduction de fils radioactifs à l'intérieur de tissus.
- **La curiethérapie endocavitaire** : cette technique consiste à introduire la source radioactive dans les cavités naturelles de l'organisme touchées par le cancer (vagin, utérus...).

La curiethérapie concerne les tumeurs de faible volume, sans envahissement osseux, parfaitement localisées et accessibles.

Les principales indications de curiethérapie des cancers des VADS sont les tumeurs localisées de la cavité buccale (plancher buccal, langue mobile, face interne de joue), de l'oropharynx (voile, amygdale, base de langue) et du cavum. Ses contre-indications sont l'atteinte de la gencive ou du trigone rétro molaire, une lésion trop proche de la gencive (< 5 mm) , l'infiltration de la commissure intermaxillaire, et l'extension au para pharynx, au cavum pour une tumeur de l'oropharynx, à l'union des trois replis ou au larynx.

La curiethérapie peut être réalisée seule ou être associée soit à une radiothérapie externe soit à une chirurgie. Dans toutes les situations, l'association d'une curiethérapie à une chimiothérapie concomitante n'est pas recommandée en dehors d'essai.

### **d-Chimiothérapie : [13,14]**

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

La chimiothérapie est un terme qui désigne l'utilisation de substances médicamenteuses (antimitotiques, cytostatiques, cytotoxiques...) qui vont empêcher la croissance et le développement des cellules cancéreuses et/ou les détruire. Ces molécules touchent toutes les cellules tumorales disséminées dans l'organisme, et permettent également de réduire le volume de la tumeur primitive. Les cures de chimiothérapie sont administrées de manière

discontinue, alternant périodes de traitement et de repos. En fonction des protocoles, les médicaments sont administrés sur un ou plusieurs jours (on parle de cure) et l'intervalle entre deux cures (appelé intercure) peut s'étendre de une à quatre semaines. Dans la majorité des cas, un intervalle de 21 jours est nécessaire à la reconstitution des cellules saines (notamment les précurseurs hématopoïétiques). Quatre à six cures sont généralement suffisantes pour atteindre une décroissance tumorale maximale. Malheureusement, elles ne se limitent pas qu'aux cellules tumorales mais peuvent aussi détruire des cellules saines ; d'où le nombre élevé d'effets secondaires répertoriés. Certaines tumeurs développent des stratégies d'échappement à la toxicité de la chimiothérapie : on parle de résistance. De ce fait, et parce que la chimiothérapie ne cible pas exclusivement les cellules cancéreuses, il a fallu rechercher de nouveaux traitements, ciblant au mieux les cellules cancéreuses avec le moins d'effets secondaires possibles, d'où l'émergence d'immunothérapies, des thérapies ciblées etc...

La plupart des substances de chimiothérapie, en ciblant les acides nucléiques (ADN, ARN) et les protéines, affectent la synthèse et la fonction de l'ADN ou la mitose. Les principaux médicaments utilisés sont classés en plusieurs catégories :

- **Les agents alkylants et apparentés** : inhibent la réplication de l'ADN et induisent la mort cellulaire.
- **Les agents antimétabolites** : 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.

#### **e-Immunothérapie :**

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

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

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

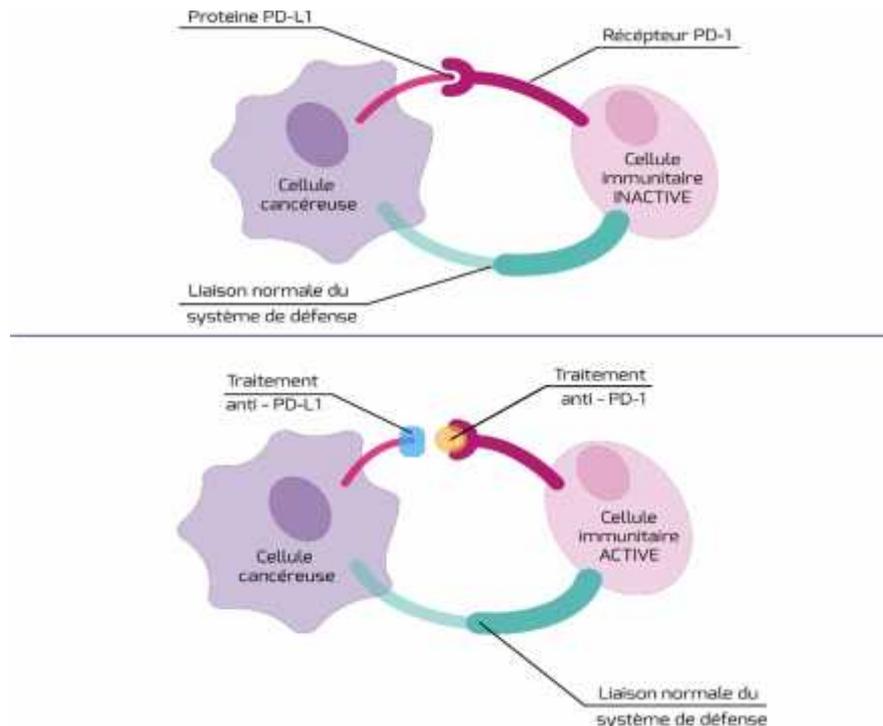


Figure 4: Traitement par immunothérapie.

#### **f- Hormonothérapie :**

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

Quand les cellules cancéreuses ont ces récepteurs, les hormones peuvent s'y fixer et aider ces cellules à croître. La recherche a démontré que l'administration d'une hormonothérapie après une chirurgie et une radiothérapie réduit le risque de réapparition du cancer du sein et améliore la survie.

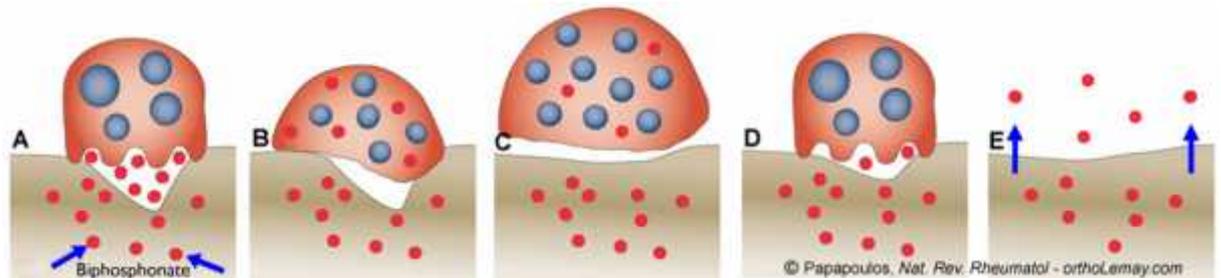
#### **g-Les bisphosphonates et autres anti-résorbeurs osseux : [15]**

Les bisphosphonates (BPs) ont fait leurs premières apparitions à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, en Allemagne. Anciennement nommés diphosphonates, les bisphosphonates sont des molécules synthétiques, dont la structure est analogue aux pyrophosphates inorganiques. Les bisphosphonates 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 bisphosphonates 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.

L'effet principal des bisphosphonates 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 leur apoptose. Les bisphosphonates préviennent également les calcifications des tissus mous grâce à leur action sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles. Quelques molécules de bisphosphonates ont une activité anti-angiogéniques comme le zolédronate et l'ibandronate.



**Figure 5: Mécanisme d'action des Bisphosphonates.**

#### **h- Les thérapies ciblées : [16, 17,18]**



**Figure 6: Ciblage cellulaire.**

Les "thérapies ciblées" sont des traitements dirigés contre des cibles moléculaires (Récepteurs, gènes ou protéines) qui jouent un rôle dans la transformation néoplasique et la prolifération tumorale.

Elles ont pour avantage d'être moins toxiques en ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses et en épargnant les cellules saines et permettent d'individualiser le traitement selon la pathologie et la biologie moléculaire du patient.

Ces traitements ciblent les mécanismes qui permettent à la tumeur de se développer.

Ils agissent ainsi sur les facteurs de croissance tumoraux et leurs récepteurs au niveau des cellules tumorales et également sur le microenvironnement en inhibant l'angiogénèse.

Grâce à la biologie moléculaire, différents morphotypes de cellules tumorales ont été identifiés au sein d'un même cancer, permettant de faire une classification moléculaire des cancers en sous types. Par exemple, on ne parle plus du cancer du sein mais des cancers du sein : ces différences s'expliquent par la variation des altérations génétiques. Chaque sous type de cancers peut donc avoir une thérapie ciblée individuelle, ce qui permet un traitement plus spécifique et adapté, qui présente moins d'effets secondaires. On peut

alors parler de médecine de précision ou de médecine personnalisée. La décision de la mise en place d'une thérapie ciblée ne se fera qu'après des tests moléculaires, identifiant les cibles potentielles correspondant à un traitement.

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

➤ **Classification : [19, 20, 21]**

Il existe plusieurs classifications, nous allons aborder dans ce travail la classification selon leur mode d'action. On distingue donc :

- **Les anti-angiogéniques** : Depuis plusieurs années, l'attention s'est portée sur le VEGF, et différents médicaments anti-VEGF ont été développés. Ces médicaments peuvent être des anticorps dirigés contre le VEGF ou contre le VEGFR, ou des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR.

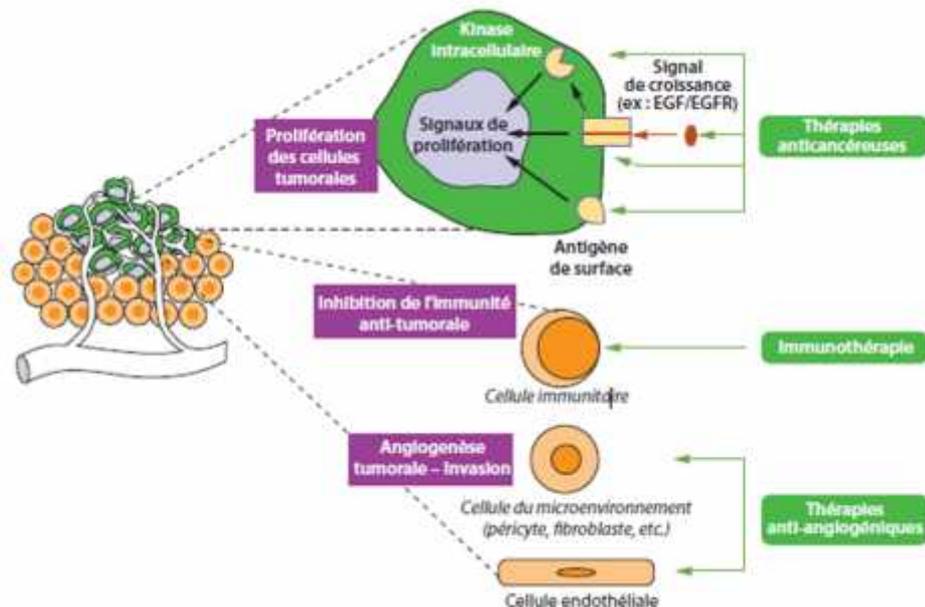
- **Les inhibiteurs de HER** : La famille HER est constituée de quatre récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase, ayant de fortes homologies, et permettant en présence de ligand d'activer différentes cascades de signalisation intracellulaire qui jouent un rôle important dans la survie et la prolifération cellulaires. Ces voies de signalisation sont souvent dérégulées dans les cellules tumorales, c'est pourquoi des médicaments ont été développés ayant pour but d'inactiver ces récepteurs afin de bloquer ces voies de signalisation. Les récepteurs ciblés en thérapie antitumorale sont les récepteurs HER2 et HER1.

- **Les inhibiteurs de KIT** : Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ou TKI (pour Tyrosine Kinase Inhibitor) sont de petites molécules inhibant les tyrosine-kinases qui sont des enzymes jouant un rôle important dans la modulation des voies de signalisation des facteurs de croissance.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires qui sont impliquées dans la transduction intra cytoplasmique du signal émanant du niveau extracellulaire. A l'intérieur de la cellule d'autres protéines tyrosine kinases jouent également un rôle dans la transduction du signal. L'activation de ces enzymes, récepteurs ou protéines intracellulaires, permet d'induire la prolifération et la croissance tumorale, de réprimer l'apoptose, de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique. Les cibles thérapeutiques de ces inhibiteurs sont : Bcr-Abl (translocation (9;22) ou chromosome de Philadelphie), les récepteurs de la famille de l' « human epidermal growth factor receptor » (HER), les récepteurs au « platelet derived growth factor » (PDGFR), les récepteurs au « vascular endothelial growth factor » (VEGFR).

- **Les inhibiteurs de mTOR** : « La protéine mammalian target of rapamycin » La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR joue un rôle essentiel dans les cellules et sa dérégulation est impliquée dans de nombreux processus tumoraux. Partant du constat que la rapamycine, un antibiotique, possédait des propriétés anti tumorales intéressantes, différents dérivés de cette molécule sont en cours de développement en oncologie. La protéine mTOR agit comme un « capteur » intracellulaire et s'adapte à l'état de la cellule

pour activer la traduction des protéines ou moduler le fonctionnement du métabolisme cellulaire selon la disponibilité de l'oxygène, de l'énergie et des acides aminés. Une dérégulation de cette protéine est très souvent décrite dans plusieurs tumeurs.



**Figure 7: Ciblage extra ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale.**

(S. Faure. Elsevier Masson 2015).

## II. Rappel sur L'ANGIOGENÈSE :

### 1. Définition :

Comme tous les tissus normaux, les tumeurs ont besoin d'oxygène et de nutriments mais également d'évacuer les déchets métaboliques et le dioxyde de carbone pour se développer. Ces besoins sont assurés par la néo-vascularisation tumorale formée par un processus appelé l'angiogenèse. Par définition, l'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de l'endothélium vasculaire préexistant. C'est un processus régulé par une balance entre des molécules favorisant l'angiogenèse, appelées pro-angiogéniques (VEGF, PDGF, FGF...) et des molécules la limitant, appelées anti-angiogéniques (angiostatine, thrombospondine). La formation de nouveaux vaisseaux est critique pour les tissus en croissance et la réparation tissulaire. Il n'est donc pas surprenant que des altérations structurales ou fonctionnelles des vaisseaux entraînent de nombreuses pathologies. Ce réseau vasculaire permet de nourrir tous les tissus. L'angiogenèse est indispensable à la croissance physiologique et à l'opposé son absence est létale. L'angiogenèse s'applique donc à des phénomènes physiologiques (croissance embryonnaire, formation du placenta, cicatrisation...) ; à des phénomènes pathologiques (rétinopathie diabétique, dégénérescence maculaire, cicatrisation tissulaire après un phénomène ischémique) et à des phénomènes tumoraux.

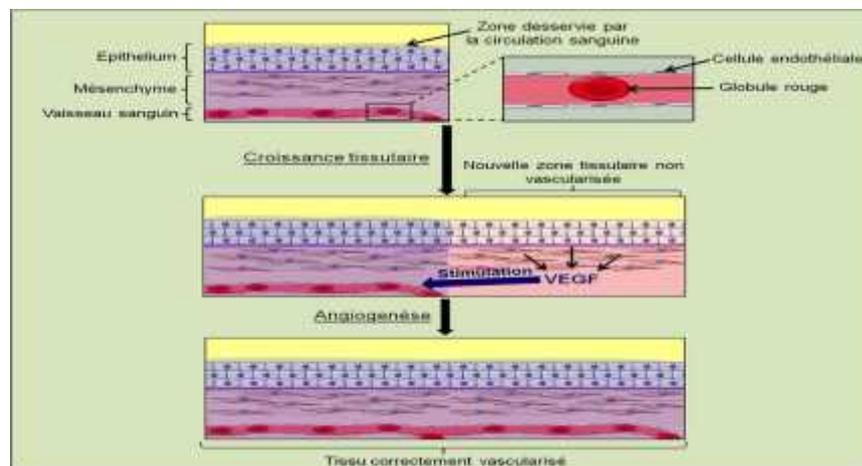


**Figure 8: L'angiogenèse, une des caractéristiques principales des cancers.**  
(Hanahan et al. Cell, Col. 144, 2011).

## **2. L'angiogenèse physiologique : [22, 23]**

Au cours de l'embryogenèse, le développement vasculaire est initié grâce à l'émergence de précurseurs de cellules endothéliales, les angioblastes qui se regroupent pour former les premiers vaisseaux sanguins (mécanisme appelé vasculogenèse). Un bourgeonnement à partir de ces vaisseaux sanguins préexistants (mécanisme appelé angiogenèse) permet de créer un réseau organisé en artères et en veines. Enfin, en fonction du type de vaisseaux, le recrutement des péricytes et autres cellules musculaires lisses favorise l'intégrité vasculaire. Il permet de stabiliser le réseau vasculaire, de réguler le flux sanguin et la perfusion tissulaire (mécanisme appelé artériogenèse). Chez l'adulte, les vaisseaux sanguins sont quiescents et ne nécessitent que très rarement la formation de nouvelles ramifications. Cependant, ils conservent la capacité de répondre à des signaux angiogéniques. Les cellules endothéliales sont parmi les cellules à durée de vie la plus longue, en dehors des cellules du système nerveux et seulement une cellule endothéliale sur 10000 est en cours de division.

L'angiogenèse permet l'extension du réseau vasculaire à partir des vaisseaux préexistants.



**Figure 9: L'angiogenèse physiologique. (D'après Ségala, 2012).**

Attirées par des signaux pro-angiogéniques, les cellules endothéliales deviennent motiles et invasives et créent des extensions. Ces cellules appelées « tip cells » permettent de guider la formation de nouvelles ramifications. Elles sont suivies par les cellules voisines ou « stalk cells » qui prolifèrent pour allonger et créer la lumière de ce nouveau vaisseau en formation. Le recrutement des cellules murales, la mise en place de la membrane basale et l'activation de la circulation sanguine, stabilise les nouvelles connections. Quand les signaux angiogéniques sont éteints, la formation de nouveaux vaisseaux s'arrête et l'état de quiescence est rétabli. Chez l'adulte, l'angiogenèse est réactivée de façon transitoire pour répondre à des besoins physiologiques comme la cicatrisation et les cycles menstruels chez la femme. Bien qu'en quiescence, les vaisseaux sanguins conservent la capacité de répondre à différents stimuli, comme par exemple l'hypoxie. L'angiogenèse est un processus extrêmement régulé. Du fait de son rôle majeur, tout dysfonctionnement entraîne le développement ou l'amplification de nombreuses pathologies. Un défaut d'angiogenèse entraîne une ischémie tissulaire impliquée dans des problèmes cardiaques et les maladies neuro-dégénératives. À l'inverse, une croissance vasculaire anormale et excessive est impliquée dans les désordres inflammatoires, l'obésité, les problèmes oculaires comme la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (ou DMLA qui est la première cause de cécité chez les personnes âgées) et dans les cancers.

### **3. L'angiogenèse tumorale : [24, 25, 26, 27]**

L'angiogenèse est un processus essentiel au développement tumoral. Ce mécanisme fait partie des caractéristiques principales des cellules cancéreuses et des tumeurs décrites par Hanahan et Weinberg. Ces caractéristiques permettent de définir et d'organiser ce processus complexe qu'est le développement tumoral. Cela comprend une activation continue des signaux de prolifération, une insensibilité aux processus inhibant la croissance cellulaire, une résistance à la mort cellulaire, une immortalité répliquative, une activation des processus d'invasion et de formation de métastases et donc une induction de l'angiogenèse. Sur ces mécanismes majeurs sont venus se greffer d'autres paramètres importants comme l'instabilité génétique et l'inflammation. L'avancée des connaissances en cancérologie a permis d'ajouter deux caractéristiques essentielles à la croissance et la progression tumorale que sont la modification du métabolisme énergétique des cellules et l'échappement à la reconnaissance par le système immunitaire. Au-delà des cellules tumorales, les tumeurs possèdent un autre niveau de complexité. En effet, la tumeur recrute des cellules normales qui forment le microenvironnement tumoral et favorisent la croissance tumorale et la dissémination métastatique

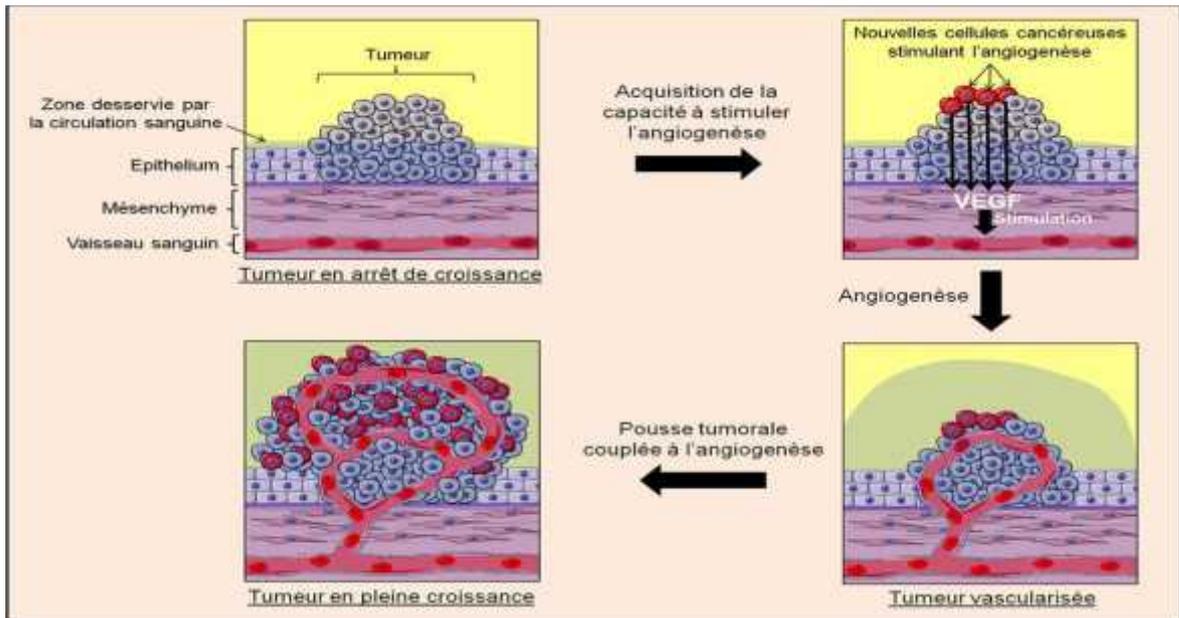


Figure 10 : L'angiogenèse tumorale. (D'après Ségala, 2012).

#### 4. Le mécanisme de l'angiogenèse : [26, 28, 29 ,30]

Les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance qui activent la prolifération et la migration des cellules endothéliales et permettent la morphogenèse capillaire. Une tumeur ne peut pas se développer au-delà de quelques millimètres cubes si elle n'est pas vascularisée. Elle sécrète des facteurs pro-angiogéniques afin d'induire sa propre vascularisation. Cette néo vascularisation favorise son développement et sa dissémination. L'angiogenèse est donc un processus essentiel à la progression tumorale, multi-étapes comprenant l'initiation, la croissance et la maturation :

- **L'initiation**, ou *switch* angiogénique en condition tumorale, c'est une étape clé du développement tumoral qui dépend de la nature de la tumeur et du microenvironnement. La plupart des tumeurs débute leur croissance de façon avasculaire avant d'atteindre un état de dormance caractérisé par un équilibre entre prolifération et apoptose , mais très vite durant cette phase initiale de croissance, les cellules tumorales vont se situer au-delà de la zone de diffusion de l'oxygène (environ 200  $\mu\text{m}$ ) : l'hypoxie commence et avec elle, les cascades d'évènements pro-angiogéniques, cette dernière a un rôle majeur dans l'induction de divers facteurs pro-angiogéniques comme le *Vascular endothelial growth factor* VEGF, NOS (*nitric oxide synthase*), le *Platelet-Derived Growth Factor* PDGF, ou encore l'angiopoietine-2 (Ang-2). L'hypoxie exerce une influence directe sur la transcription de ces gènes, via le facteur de transcription HIF-1 (*hypoxiainducible transcription factor*). D'autres facteurs d'initiation ont été décrits, tels que l'acidité du milieu, le métabolisme incluant notamment l'hyperglycémie, ou encore la réponse inflammatoire. L'activation des cellules endothéliales induite par ces facteurs de croissance aboutit à une néo-angiogenèse qui se caractérise par la production de métalloprotéases qui détruisent la membrane basale, favorisent le

détachement des péricytes et à la perte des jonctions intercellulaires, pour faciliter la migration des cellules endothéliales.

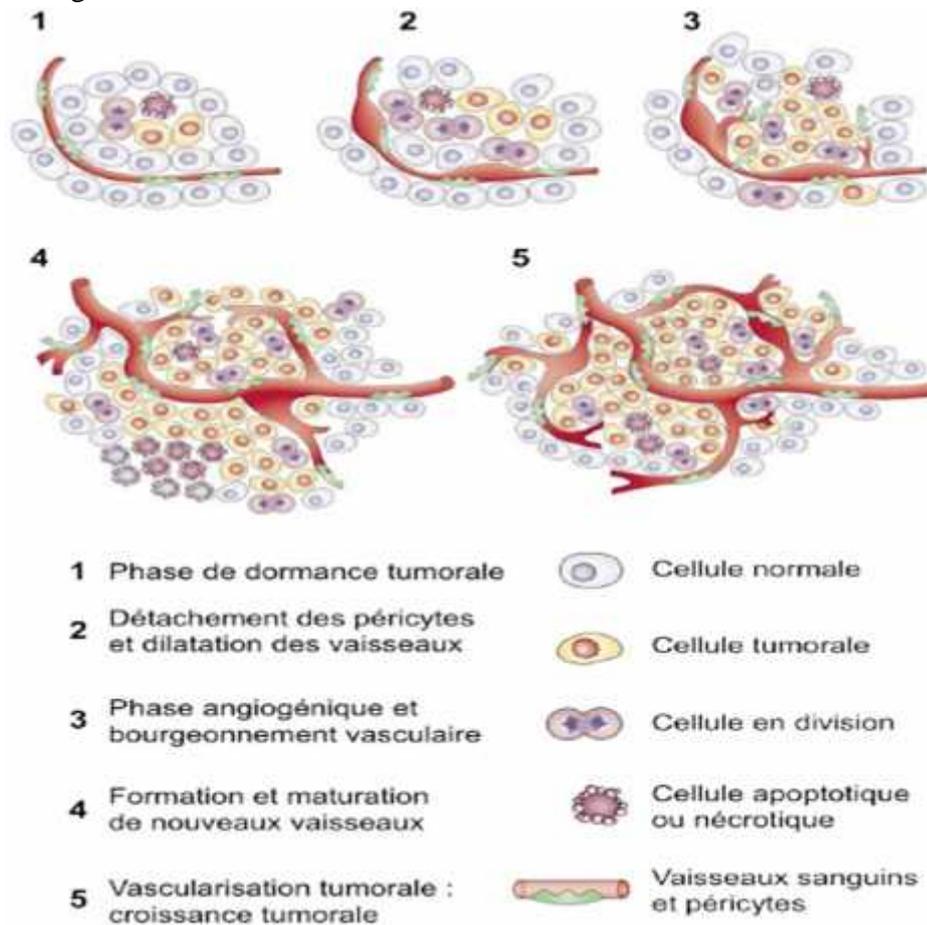


Figure 11: Les principales étapes du « Switch Angiogénique ».

- Ensuite, une phase de **croissance** permet la formation d'un nouveau réseau vasculaire et l'intervention de cellules spécialisées, les cellules *tip*, qui guident le branchement du réseau capillaire et adhèrent par des intégrines au milieu extracellulaire.
- Enfin, la phase de **maturation** permet la synthèse des éléments de la matrice extracellulaire et la mise en place des interactions entre les cellules endothéliales et les péricytes, stabilisés entre autre sous le contrôle du PDGF et avec l'aide des protéines de jonction. Une fois les néovaisseaux recouverts de péricytes, ils restent fonctionnels même en l'absence de VEGF.

En résumé, l'angiogenèse débute par la dilatation des vaisseaux puis le bourgeonnement vasculaire et enfin la formation et la maturation de nouveaux vaisseaux. L'angiogenèse se poursuit tout au long de la croissance tumorale afin d'assurer un apport correct en oxygène et nutriments. Elle pourrait être comparée à une balance dont la position varie en fonction du poids des mécanismes pro-angiogéniques et de celui des mécanismes anti-angiogéniques. Ce *Switch* angiogénique peut être en « on » lorsque la balance est en faveur des mécanismes de l'angiogenèse ou en « off » lorsque l'effet des molécules antiangiogéniques est dominant sur les molécules pro angiogéniques.

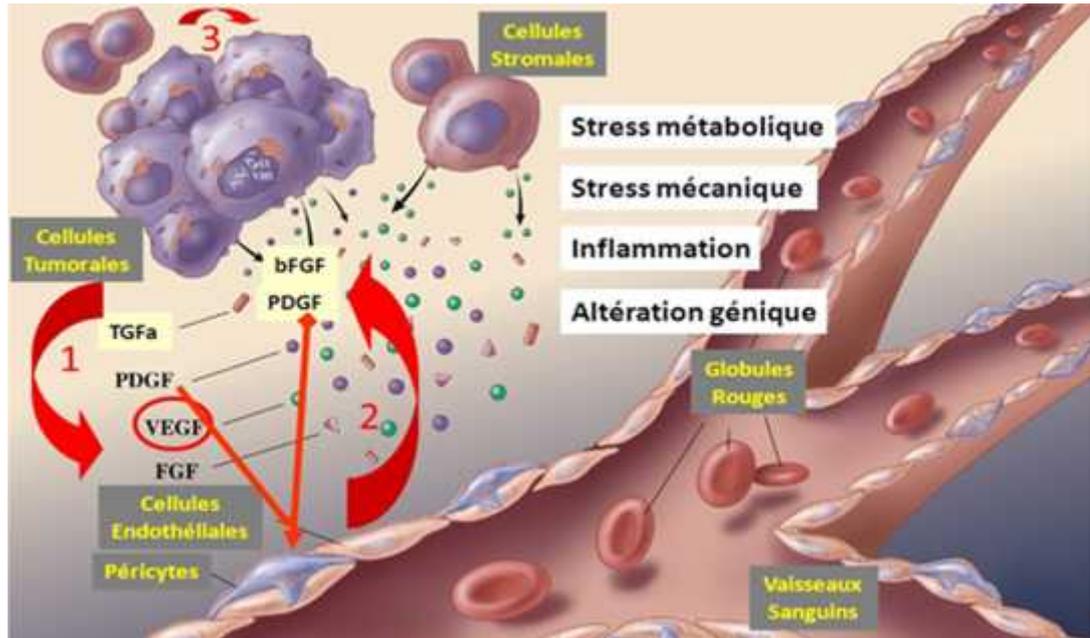


Figure 12: Facteurs impliqués dans la promotion de l'angiogenèse tumorale

### III. Les anti-angiogéniques :

#### 1. Définition : [31]

*Anti: contre, angiogénique: l'angiogenèse.*

Les anti-angiogéniques (AAG) font partie de la grande famille des thérapies ciblées anticancéreuses (TCA). Ce sont de nouvelles thérapies ciblant, spécifiquement, des molécules impliquées dans la néo-vascularisation tumorale; notamment, le VEGF (Facteur de croissance vasculaire de l'endothélium).

#### 2. Historique et origine : [32, 33, 34]

**L'angiogenèse : « du rêve d'un homme à la réalité pour les patients » :**

L'angiogenèse est un phénomène commun à un grand nombre de tumeurs et il est indispensable pour la croissance tumorale (Algire et al. 1945).

A partir de cette simple observation va naître le concept des thérapies antiangiogéniques. Ce concept original stipule que détruire les vaisseaux tumoraux privera la tumeur de l'oxygène et des nutriments indispensables à sa croissance. Avec cette idée Judah Folkman est le premier à parler du concept de thérapie ciblée. La cible ici sont les cellules endothéliales, d'autant plus intéressantes qu'elles sont considérées comme génétiquement très stables et donc moins susceptibles de mettre en place des mutations leur permettant d'acquérir des résistances. A partir de là, un nombre croissant d'équipes de recherche s'intéresse à ce concept et les travaux valident l'importance de ce mécanisme dans la croissance tumorale avec la découverte des facteurs de croissance angiogéniques comme le facteur de croissance des fibroblastes FGF-2 et surtout Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF. L'inhibition de ces deux facteurs représentera une révolution thérapeutique.

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

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. Ce traitement anti angiogénique 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.

Ces dernières ont été traitées par un anticorps monoclonal, dirigé contre le VEGF.

-**Dans les années 2000**, la découverte de molécules inhibitrices explosent et en **2004** le rêve de Folkman devient réalité avec la mise sur le marché de la première thérapie anti-angiogéniques pour le traitement du cancer colorectal : le **bévacizumab**, commercialisé par le laboratoire

Roche, sous le nom **d'Avastin**. Ce traitement est le premier depuis de nombreuses années à augmenter la survie sans progression de patients atteints de cancer du côlon métastatique. 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** développé par les laboratoires **Pfizer** qui le commercialise sous le nom de **Sutent** et le **Sorafenib** par les laboratoires **BAYER** sous le nom de **Nexavar**. 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 États-Unis; puis, en Europe, après une autorisation conditionnelle de mise sur le marché, le 14 juin 2010.

-**En 2012** : Apparition du **Régorafenib** développé par **Bayer** Pharma AG. Le médicament est approuvé aux États-Unis depuis le 27 septembre 2012, et dans l'Union Européenne depuis le 27 juin 2013.

Pour le **bevacizumab**, le risque relatif de décès a été réduit de 19 pour cent chez les personnes qui, en deuxième ligne, ont poursuivi leur traitement par **Avastin** associé à une chimiothérapie par rapport aux personnes uniquement traitées par chimiothérapie. Les personnes ayant continué leur traitement par **Avastin** avec une chimiothérapie de deuxième ligne ont également présenté une amélioration significative de la survie sans progression. Le risque de progression du cancer a été réduit de 32 pour cent.

-**Bâle, le 24 janvier 2013** : La FDA approuve une nouvelle utilisation d'Avastin plus chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

En Europe, Avastin est homologué en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le traitement de patients adultes atteints de cancer métastatique du côlon ou du rectum.

-**Bâle, le 1er juin 2013** : Roche révèle les résultats finaux de l'étude de phase III sur l'emploi d'Avastin en association avec une radiothérapie et une chimiothérapie chez des patients atteints d'une forme agressive de cancer cérébral.

L'association Avastin plus radiothérapie et chimiothérapie à base de témozolomide a permis de réduire significativement (-36%) le risque d'aggravation du glioblastome ou de

décès par comparaison avec l'association radiothérapie et chimiothérapie à base de témozolomide plus placebo: 10,6 mois versus 6,2 mois.

**-Bâle, le 2 juin 2013** : Avastin, médicament Roche, en association avec une chimiothérapie, a permis d'améliorer la survie de femmes présentant un cancer du col de l'utérus avancé par rapport à une chimiothérapie seule. Les patientes traitées par Avastin plus chimiothérapie ont vécu 3,7 mois de plus (valeur médiane) que celles uniquement traitées par une chimiothérapie; la survie globale (OS) médiane était de 17 mois avec l'association Avastin plus chimiothérapie contre 13,3 mois avec la chimiothérapie utilisée seule

**-Bâle, le 29 septembre 2014** : Roche présente les données d'association préliminaires d'un médicament anti-PDL1 avec de l'Avastin (bevacizumab).

Les résultats complets de ces ensembles de données seront présentés au Congrès 2014 de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) à Madrid (Résumé n ° 10490, samedi 27 septembre à 11h15, Barcelona Room et Résumé 8090, lundi 29 septembre , 11h30, salle Sevilla).

**-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...

#### ➤ Dates d'autorisation de mise au marché algérien : [35]

**Bevacizumab** : 20/04/2009 Sous le nom d'AVASTIN par les laboratoires ROCHE.

**Sorafenib** : 15/12/2008 sous le nom de NEXAVAR par les laboratoires BAYER HEALTHCARE.

**Sunitinib** : 18/11/2014 sous le nom de SUTENT par les laboratoires PFIZER LIMITED.

### 3. Mécanisme d'action des anti-angiogéniques : [36, 37]

Au cours des dernières années, les chercheurs se sont mis d'accord sur le fait que l'angiogénèse n'est pas sous le contrôle d'un facteur mais plutôt d'une balance d'inducteurs et d'inhibiteurs sécrétés par les cellules tumorales ou normales. Une révolution conceptuelle récente dans le traitement du cancer est arrivée, elle consiste à cibler le réseau vasculaire qui irrigue la tumeur. Par diverses études, de nombreux facteurs angiogéniques sécrétés par les cellules tumorales ont été mis en évidence. Par exemple, le plus caractéristique, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) constitue une cible privilégiée.

De nombreuses approches potentielles, permettant de contrecarrer ce facteur VEGF, ont été développées. Il est difficile aujourd'hui d'établir une liste exhaustive des molécules qui présentent une activité thérapeutique basée sur un effet anti-angiogéniques, tant leur nature et leurs mécanismes d'action sont divers. Très schématiquement, on peut distinguer les molécules de nature protéique, le plus souvent des anticorps, et celles issues de la synthèse organique.

- i. **Les anticorps monoclonaux** : Les molécules de nature protéique agissent au niveau extracellulaire de la cellule-cible, ils agissent en inhibant notamment la liaison entre un ligand et son récepteur, en se liant à l'un ou à l'autre, et empêchent donc l'activation de ce dernier par un mécanisme d'encombrement stérique. On s'intéresse dans ce travail au :

➤ **Bevacizumab (Avastin)** :

Le bévacizumab a été le premier médicament anti-angiogénique développé à partir de 1997. C'est un anticorps monoclonal humanisé anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) de type IgG1 qui se lie électivement au VEGF humain, bloquant sa fixation à son récepteur à la surface des cellules endothéliales et neutralisant ainsi son activité biologique. Le bévacizumab a un effet additif voire synergique avec les médicaments cytotoxiques classiques.

- ii. **Les inhibiteurs de tyrosine kinases** : Soit par des enzymes qui vont bloquer à l'intérieur de la cellule des tyrosines kinases des récepteurs du VEGF : Les molécules issues de la synthèse organique, liposolubles, ont la propriété de traverser la membrane plasmique et agissent principalement au niveau intracellulaire de la cellule-cible. Ces petites molécules organiques sont capables de se substituer à l'ATP, empêchant ainsi l'activité de phosphorylation. Leur spécificité d'action est variable selon leur structure, Il existe plusieurs molécules, nous allons citer dans ce travail les molécules suivantes :

➤ **Sunitinib (Sutent)** :

**-Mécanisme d'action** : Le Sunitinib est un inhibiteur oral « multi-cible » des récepteurs à tyrosine kinase de VEGFR1,2 et 3, PDGFR alfa et beta, rearranged during transfection (RET), fetal liver tyrosine kinase receptor 3 (Flt-3) et c-KIT.

**-Activité anti-angiogénique** : Son activité anti-angiogénique est assurée par son activité anti-VEGFR. Cette activité a été illustrée dans une étude de phase I par Faivre et Al, dans laquelle 28 patients recevaient du Sunitinib à des posologies différentes pour des néoplasies variées (carcinome rénal, tumeur neuroendocrine, tumeurs stromales gastro-intestinales). Dès le premier mois, on observait une augmentation des taux plasmatiques de VEGF associée à une diminution du taux de VEGFR-2. Parmi ces patients, 6 développaient une nécrose tumorale avec à l'échographie doppler une diminution nette de la densité vasculaire dès une semaine de traitement.

**-Activité anti-tumorale** : Quelques études ont démontré que les traitements anti angiogéniques comme le Sunitinib entraînaient l'apoptose des cellules tumorales en diminuant les taux de facteurs nécessaires à la survie, tels que le PDGF.

➤ **Sorafenib (Nexavar)** :

**-Mécanisme d'action** : Le Sorafenib est un inhibiteur de protéine kinase (Raf kinase, VEGF-R1, -R2, -R3, PDGFR-b, Flt3, c-kit et RET = rearranged during transfection) ; il a un double mécanisme d'action, en ciblant à la fois directement la cellule tumorale (inhibition de la prolifération cellulaire) et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins (inhibition de l'angiogénèse).

-**Activité anti-angiogénique** : L'action anti-angiogénique est assurée par plusieurs voies : le Sorafenib inhibe les récepteurs du VEGF (VEGF-R1, -R2, -R3). L'angiogenèse est également inhibée par l'intermédiaire du PDGF par action sur un de ses récepteurs : le PDGFR- .

-**Activité anti tumorale** : La principale cible est la kinase RAF, qui est un élément constitutif de la cascade de signalisation conduisant à la prolifération cellulaire. La kinase RAF est présente dans les cellules tumorales mais également dans les cellules endothéliales où elle est activée par la stimulation initiée par le VEGF et le PDGF.

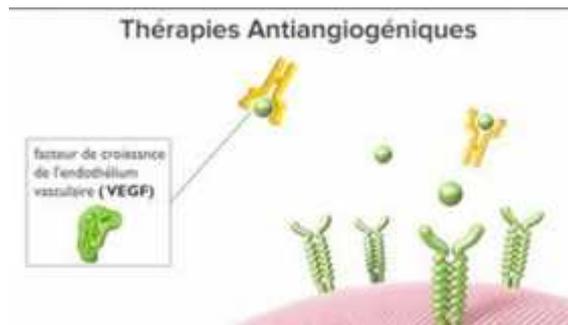


Figure 13 : Mécanisme d'action du Bévacicumab.

➤ **Régorafenib (STIVARGA) :**

Le Régorafenib est un inhibiteur de multiples protéines kinases notamment celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF- 1, BRAF, BRAF V600E) et le microenvironnement tumoral (PDGFR, FGFR).

REGORAFENIB: Mode d'action

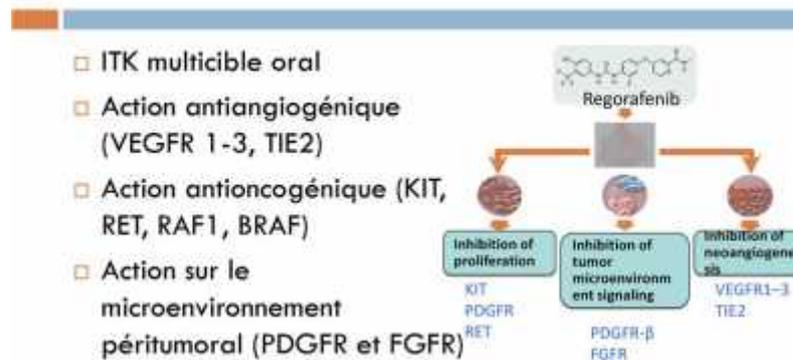


Figure 14: mécanisme d'action du Régorafenib.

**4. Classification des molécules Anti-angiogéniques** : [41, 42, 44, 45, 46, 47]

Il existe plusieurs classifications :

➤ **Dans le cadre des traitements anticancéreux :**

les anti-angiogéniques sont classés en deux catégories :

Molécules agissant au niveau extracellulaire: anticorps monoclonaux, ou protéines de fusion recombinante, dirigées, spécifiquement, contre les facteurs pro-angiogéniques, ou

leurs récepteurs; généralement, utilisées en association avec d'autres agents cytotoxiques. Ce sont les molécules qui se terminent par le suffixe mab, tel que: Bevacizumab.

Molécules agissant au niveau intracellulaire: petites molécules organiques inhibitrices de l'activité tyrosine kinase des récepteurs aux facteurs de croissance, utilisées en monothérapie. Ce sont les molécules qui se terminent par le suffixe **nib**, tels que: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib.

➤ **Selon le mode d'action :**

Deux grandes familles peuvent être individualisées:

1) Les anti-angiogéniques purs : qui se divisent en deux classes :

- Anticorps monoclonaux : tel que le bevacizumab
- Inhibiteurs de tyrosine kinase : Tel que Sorafenib, Sunitinib, Regorafenib...  
(Mode d'action détaillé ultérieurement)

2) Les molécules à action anti-angiogénique :

Il existe d'autres molécules connues pour leur effet anti-angiogénique, sans être des AAG purs:

- ✓ Les biphosphonates (BPs): Les BPs ont des propriétés pharmacologiques communes, inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils ont, aussi, des propriétés anti-inflammatoires, un effet anti-tumoral propre et pour certains, une activité antiangiogéniques: (le Zolédronate et le Pamidronate), par induction de l'apoptose des cellules endothéliales.
- ✓ Anti-RANK-L : Le Dénosumab (XGEVA®)
- ✓ Les Anti-EGF (Facteur de Croissance Epidermique) : Le Cetuximab ,L'Erlotinib...
- ✓ Les Anti-TNF (Facteur de Nécrose Tumorale) : Le Thalidomide (THALIDOMIDER), le Lenalidomide (REVLIMIDR).

➤ **Selon la cible :** Les thérapeutiques ciblées vont se fixer soit aux signaux d'angiogénèse, soit empêcher leur fixation soit au niveau des récepteurs des cellules endothéliales et les principales molécules actuellement en développement sont classées comme ceci :

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

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

Les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFr) sont présents au niveau des cellules endothéliales. Ils sont transmembranaires et possèdent une activité tyrosine kinase ; la liaison du ligand VEGF a son récepteur active ce dernier par autophosphorylation et déclenche une signalisation cellulaire augmentant la survie et la prolifération cellulaire, ainsi que les capacités de migration et d'invasion. Il existe plusieurs VEGFr : VEGFr2 est impliqué dans la néo-angiogénèse alors que VEGFr1 et VEGFr3 participent à l'angiogénèse lors du développement embryonnaire (VEGFr » est également impliqué dans la lymphangiogénèse)

Sunitinib , se lie au domaine tyrosine kinase des 3 récepteurs du VEGF et l'inactivent. Sorafenib ne se fixe qu'à VEGFr2 et 3.

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

2) **Inhibiteurs du ligand VEGF** : Bévacizumab (Avastin)

Tout comme les récepteurs, il existe différents VEGF qui ont chacun une action spécifique. Les anticorps monoclonaux vont se fixer aux VEGF, empêchant ainsi leur liaison avec leur récepteur sur les vaisseaux sanguins, bloquant ainsi le message d'angiogenèse aux cellules endothéliales

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

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

**5. Caractéristiques pharmaceutiques : [38, 39,40]**

En pratique, la prescription des antiangiogéniques est réservée aux médecins spécialistes en oncologie ou compétents en cancérologie. Le statut administratif des antiangiogéniques est variable selon la spécialité .En effet, l'Avastin, médicament injectable ; réservé à l'usage hospitalier, il est donc dispensé par les pharmaciens à usage intérieur (PUI) et administré dans les unités de soin .Le Nexavar et le Sutent, médicaments per os qui sont disponible en officine de ville .Ils font l'objet d'une dispensation à délivrance nominative parles PUI pour les patients hospitalisés.

• **Sorafénib (Nexavar) :**

La dose recommandée de sorafenib chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour, soit une dose totale journalière de 800 mg. Le sorafenib doit être administré avec un grand verre d'eau en dehors des repas : 1 heure avant ou 2 heures après, ou avec un repas pauvre en graisses. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

La pharmacocinétique du sorafénib administré par voie orale présente des variations interindividuelles et tout particulièrement au niveau de la concentration maximale ,de l'aire sous la courbe et d'un temps maximal ainsi que de la cinétique d'élimination .de telles variations peuvent s'expliquer en partie par une diminution de l'absorption du sorafénib par la prise d'un repas riche en graisse (diminution de 30% par une administration à jeun).Il est donc recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riches en graisses .De même la demi vie d'élimination varie du simple au double (25à48 heures).Le métabolisme complexe du sorafénib (isoenzymes CYP3A4 du cytochromeP450 et glucuronoconjugaison assurée par l'UGT 1A9) ;pourrait expliquer les variations interindividuelles de la cinétique d'élimination.

• **Sunitinib (Sutent) :**

La dose de sunitinib recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines. Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 75 mg ni être inférieure à 25 mg.

Les études de pharmacocinétique du Sunitinib chez 135 volontaires sains et 2266 patients atteints de tumeurs solides montrent que les concentrations maximales sont atteintes en 6 à 12 heures et que la prise alimentaire ne modifie pas la biodisponibilité. Les variations interindividuelles sont modérées et la longue demi-vie est compatible avec une prise par jour pendant ou en dehors des repas. Son métabolisme est hépatique, principalement par les isoenzymes CYP3A4 du cytochrome P450. Comme pour le sorafénib, il convient d'être particulièrement prudent chez les patients multi-traités et les insuffisants hépatique.

- **Bevacizumab (Avastin) :**

Le bevacizumab est administré en perfusion intraveineuse. Sa demi-vie (17-21 jours) est particulièrement longue pour une IgG1 et permet une administration optimale toutes les 2 ou 3 semaines. La pharmacocinétique suit une relation linéaire pour des doses comprises entre 0.3 et 10 mg/kg. Le schéma d'administration optimal du bévacizumab n'a pas été défini, et plusieurs modalités d'administration ont été évaluées (2.5 ou 5 mg/kg/semaine ; 7.5 ou 10 mg/kg/2 semaines ; 7.5-10 ou 15 mg/kg/3 semaines). Actuellement, la dose et la fréquence d'administration dépend principalement du primitif tumoral et du régime de chimiothérapie associé.

- **Régorafenib (STIVARGA) :**

La dose recommandée de régorafenib est de 160 mg, soit 4 comprimés de 40 mg, une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement.

## **6. Types de cancers traités par les anti angiogéniques : [48,49, 50, 51, 52,53 54 ,55]**

- **Bevacizumab (AVASTIN)** : Les indications sont les suivantes :

1. Cancer colorectal (CCR) en association avec la chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine.
2. Cancer du sein métastatique associé au PACLITAXEL.
3. Cancer bronchique non à petites cellules ; avancé ou non opérable; métastatique ou rechute en association avec chimiothérapie à base de sel de platine ou à l'ERLOTINIB.
4. Cancer épithélial de l'ovaire ; trompes de Fallope ou péritonéal primitif en association avec CARBOPLATINE ET GEMCITABINE.
5. Cancer rénal métastatique associé avec IFN Alpha.
6. Glioblastome (tumeur primitive du cerveau).

- **Sunitinib : SUTENT** : Les indications sont les suivantes :
  1. Tumeur stromale gastro intestinal (GIST) ; en cas d'échec avec Imatinib.
  2. Carcinome rénal après échec de chimiothérapie conventionnelle.
  3. Tumeur neuroendocrine pancréatique localement avancé ou métastatique (TNE).
  
- **Sorafenib : NEXAVAR** : Les indications sont les suivantes :
  1. Carcinome hépato cellulaire CHC.
  2. Carcinome thyroïdien progressif avancé localement ou métastatique.
  3. Carcinome rénal avancé après échec du traitement (INTERFERON Alpha / Interleukine 2...).
  
- **Régorafenib : (STIVARGA)** : Les indications sont les suivantes
  1. Carcinome hépato cellulaire CHC en 2eme ligne, après échec du traitement par Sorafenib.
  2. Cancer colorectal métastatique (CCRm), en cas d'échec de chimiothérapie a base de Fluoropyrimidine.
  3. Tumeur stromale en 2eme ligne.
  4. Tumeurs gastro-intestinales avancées non opérable, en 2eme intention (aux USA en 2013).

## **7. Combinaison des traitements anti-angiogéniques avec la chimiothérapie : [56, 57, 58, 59, 60]**

Comme nous l'avons vu précédemment, les thérapies anti-angiogéniques apportent un bénéfice considérable mais leur utilisation est moins efficace en monothérapie. Pour l'instant, il semble donc préférable d'associer une thérapie cytotoxique à la thérapie anti-angiogénique qui elle, est cytostatique. Le développement clinique d'inhibiteurs de l'angiogénèse comme les inhibiteurs du VEGF en cancérologie se fait donc actuellement en associant un traitement conventionnel type chimiothérapie ou radiothérapie à des médicaments anti-angiogéniques. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que l'association de ces deux types de thérapies était bénéfique.

## Deuxième partie : les effets des traitements antiangiogéniques sur la muqueuse buccale :

### I. La muqueuse buccale :

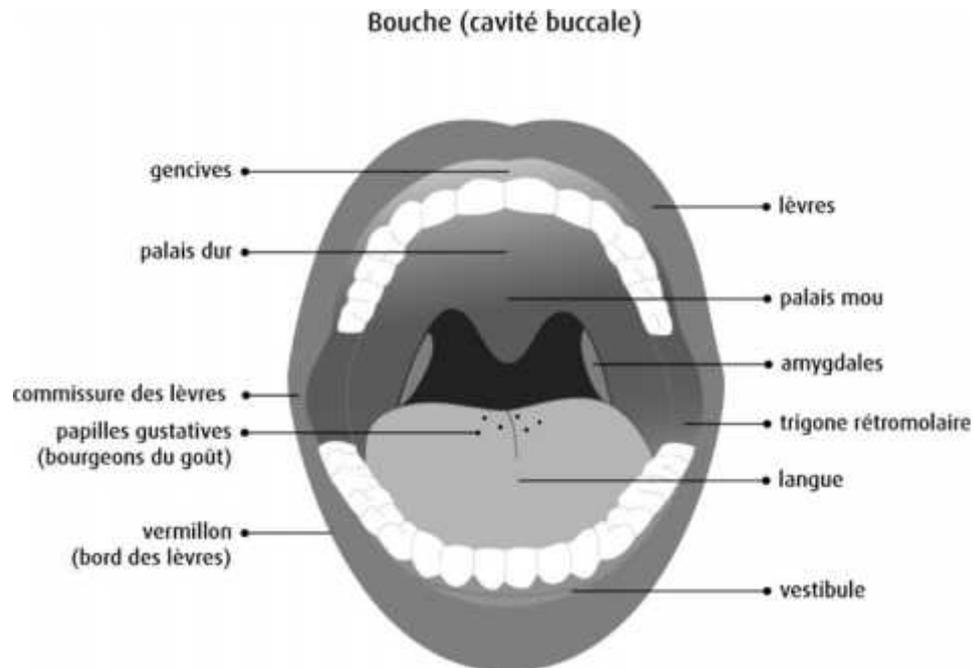


Figure 15 : Les différentes structures de la muqueuse buccale.

#### a. Anatomie et fonctions : [61, 62]

La muqueuse buccale est en continuité en avant avec le tissu cutané constitué par le versant externe des lèvres, et en arrière avec la muqueuse oro-pharyngée, Elle entoure les dents, en créant avec elles une jonction étanche, au niveau du sillon gingivo-dentaire (sulcus), via une attache épithélio-conjonctive.

En fonction de ses relations avec les structures osseuses ou musculaires sous-jacentes, on y individualise plusieurs territoires :

- *les lèvres*, riches en muscles striés, présentent un versant exobuccal cutané et un versant interne muqueux riche en glandes salivaires. A la jonction, se situe une zone transitionnelle rouge, le vermillon ou zone de Klein.
- *la muqueuse jugale*, séparée du muscle buccinateur par un tissu conjonctif et adipeux abondant contenant également de nombreuses glandes salivaires accessoires.
- *la langue*, organe très différencié. La muqueuse y repose sur une musculature constituée de faisceaux inter-croisés en tous sens. Sur sa face dorsale, elle présente de nombreuses papilles. La muqueuse de la face ventrale de la langue est d'aspect lisse et est dépourvue de papilles. Elle se poursuit avec celle du plancher buccal. La langue et plancher sont réunis sur la ligne médiane par le frein de la langue.
- *le plancher buccal* : la muqueuse y revêt les glandes sublinguales. Elle présente deux saillies, les caroncules sublinguales, qui sont obliques d'arrière en avant et dessinent un V dont le sommet est situé sur la ligne médiane. Sur ces saillies s'abouchent deux à quatre canaux excréteurs des glandes sublinguales.

- *les gencives* : la muqueuse circonscrit le collet des dents et recouvre l'os alvéolaire auquel elle est étroitement fixée. Entre face externe de la gencive et muqueuse jugale, se creuse le sillon vestibulaire.

- *le palais dur* : la muqueuse y est étroitement amarrée au tissu conjonctif et au plan osseux sous-jacent et est sillonnée de plis transversaux.

- *le palais mou*, situé en arrière du précédent, est revêtu d'une muqueuse mince.

### **Ses fonctions :**

La muqueuse buccale présente différents rôles :

- **fonction de protection des tissus profonds** contre les forces mécaniques mises en jeu lors de la préhension des aliments et de leur mastication.

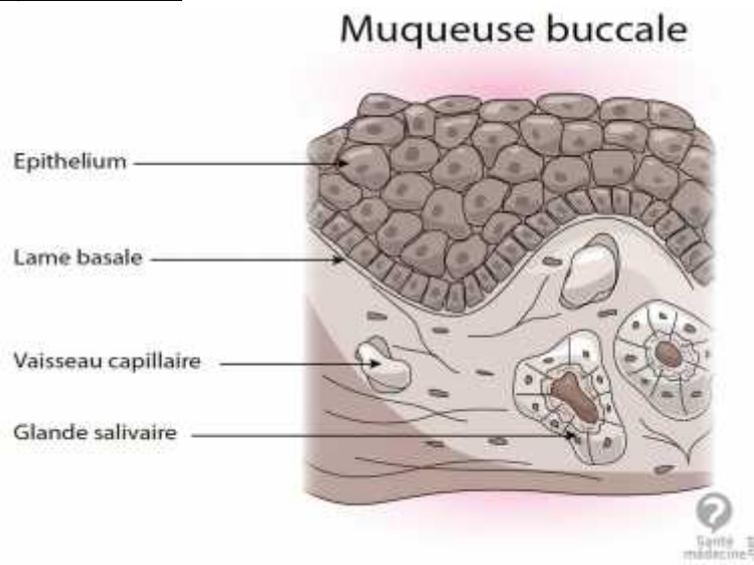
- **fonction de protection contre les micro-organismes** saprophytes de la cavité buccale qui deviendraient agressifs en cas de blessure de la muqueuse.

- **fonction sensorielle** assurée par de nombreux récepteurs à la température, au tact, et à la douleur disséminée dans la muqueuse.

- **fonction gustative** liée aux bourgeons du goût principalement situés dans la muqueuse linguale dorsale.

- **fonction de protection immunitaire permanente** par le système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes) et par les sécrétions salivaires constituées d'immunoglobulines (IgA, IgG et IgM) et de facteurs bactériostatique (lysozyme lactoferrine).

### **b. Histologie : [63, 64]**



**Figure 16: Les composantes histologiques de la muqueuse buccale.**

On distingue trois types de muqueuses buccales en fonction de sa topographie :

- **La muqueuse masticatoire** : recouvrant le palais dur et les gencives, qui est **kératinisée**. Elle est liée aux structures osseuses sous-jacentes sans interruption de sous muqueuse.

- **La muqueuse bordante** : tapissant les lèvres, les joues, le plancher, la face ventrale de la langue et le palais mou. Elle **n'est pas kératinisée**, son chorion est très vascularisé et connecté aux muscles sous-jacents par une sous-muqueuse de texture lâche : une couche de

graisse comportant des glandes salivaires, des vaisseaux et des nerfs, sépare la muqueuse de l'os ou des muscles sous-jacents.

- **La muqueuse spécialisée** : se limite à la face dorsale de la langue, elle est **kératinisée** comme la muqueuse masticatoire, (sauf entre certaines papilles, filiformes notamment). Elle a la particularité de présenter à sa surface de très nombreuses papilles intervenant dans la fonction gustative :

-les *papilles filiformes*, ont un axe conjonctif mince et sont revêtues d'un épithélium très kératinisé ;

-les *papilles fongiformes*, en forme de champignon sont plus larges à leur extrémité supérieure qu'à leur base. Les crêtes basales épithéliales sont très marquées ;

-les *papilles caliciformes* sont entourées à la base par un sillon profond au fond duquel s'abouchent les glandes salivaires accessoires de Von Ebner.

-les *bourgeons du goût*, supports de la fonction gustative sont en majeure partie situés au niveau des papilles. A titre accessoire, on peut les rencontrer dans d'autres territoires de la muqueuse buccale voire dans l'oropharynx.

-les *papilles foliées* sont constituées de tissu lymphoïde.

La cavité buccale est tapissée d'une muqueuse malpighienne c'est-à-dire qu'elle est constituée d'un épithélium pavimenteux, stratifié et d'un chorion.

On distingue donc :

- Un épithélium pavimenteux stratifié.
- Une lame basale.
- Un chorion papillaire qui est un tissu conjonctif renfermant des vaisseaux sanguins, des nerfs, des cellules participant aux défenses immunitaires ainsi que des glandes salivaires accessoires.

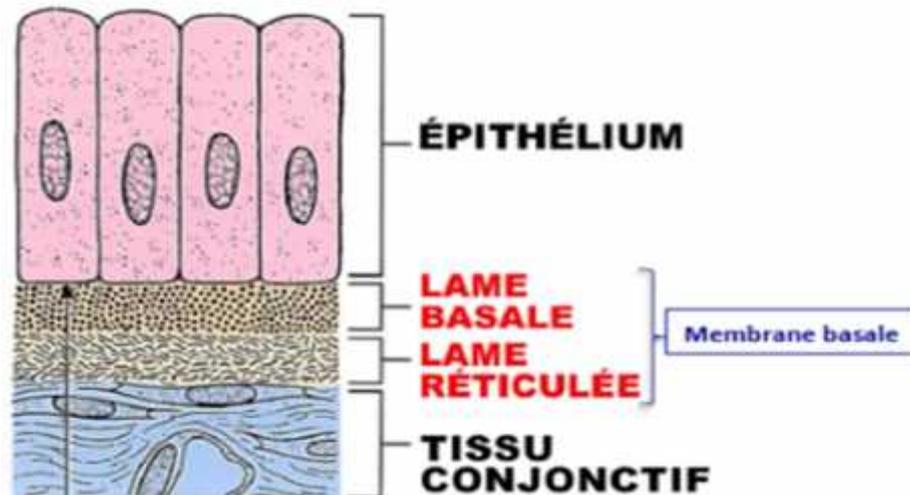


Figure 17 : la composition de la muqueuse buccale.

#### ❖ Composante épithéliale :

L'épithélium kératinisé :

De la profondeur vers la surface, quatre couches cellulaires sont distinguées :

- **la couche basale** (stratum germinativum) :

Elle repose sur la membrane basale. Elle est composée d'une à deux assises cellulaires cubiques ou cylindriques, attachées à la membrane basale par des hémidesmosomes. Cette couche est le siège de nombreuses mitoses car elle assure à elle seule le renouvellement cellulaire de l'épithélium. Les cellules vont ensuite subir une maturation en migrant vers la surface et constituer alors les différentes couches de l'épithélium. Sont également présents au sein de cette couche en nombre réduit : des mélanocytes, des cellules de Langerhans, des lymphocytes T intra-épithéliaux et des cellules de Merkel.

- **la couche squameuse ou corps muqueux de Malpighi** (stratum spinosum) :

Elle est constituée de 15 à 20 assises de cellules polyédriques ou arrondies reliées entre elles par des desmosomes assurant ainsi une forte cohésion.

- **la couche granuleuse** (stratum granulosum) :

Elle est de très faible épaisseur, voire absente, selon le degré de kératinisation de l'épithélium et n'a pas l'importance de la couche granuleuse de l'épiderme. Au fur et à mesure de leur migration vers la surface, les cellules vont s'aplatir prenant une polarité horizontale. Leur cytoplasme contient de très fines granulations de kératohyaline.

- **la couche kératinisée** (stratum corneum) :

La majorité des cellules a un noyau pycnotique et se transforme en de fines squames de kératine. Cette description caractérise la parakératose qui est le mode de kératinisation normal des muqueuses orales kératinisées (gencives, palais dur, face dorsale de la langue). A noter, concernant l'épiderme cutané, que la kératinisation se fait selon le mode d'orthokératose. Dans la couche cornée, le kératinocyte est devenu un semblant de cellule dont le noyau et tous les organites cytoplasmiques ont complètement disparu. Le cytoplasme ne comprend plus que des filaments de kératine et des grains de kératohyaline. Il s'agit d'une kératinisation complète qui se justifie par le rôle de barrière protectrice, mécanique et physico-chimique de l'épiderme. Lorsqu'une kératinisation de type orthokératosique se produit au niveau de la muqueuse buccale, il s'agit d'une kératinisation pathologique traduisant un trouble de la maturation cellulaire. Cela sera d'autant plus pathologique que la couche granuleuse sera importante en épaisseur alors qu'elle est normalement d'une épaisseur très modérée.



Figure 18: L'épithélium kératinisé.

L'épithélium non kératinisé :

L'épithélium non kératinisé recouvre le versant muqueux des lèvres, des joues, le plancher

buccal, la face ventrale de la langue et le voile du palais.

En comparaison de l'épithélium kératinisé, sont absentes la couche granuleuse et la couche cornée. Les cellules du corps muqueux de Malpighi conservent jusqu'à la surface un noyau de forme plus ou moins ronde et leur cytoplasme est riche en glycogène. La desquamation se fera par groupe de cellules.

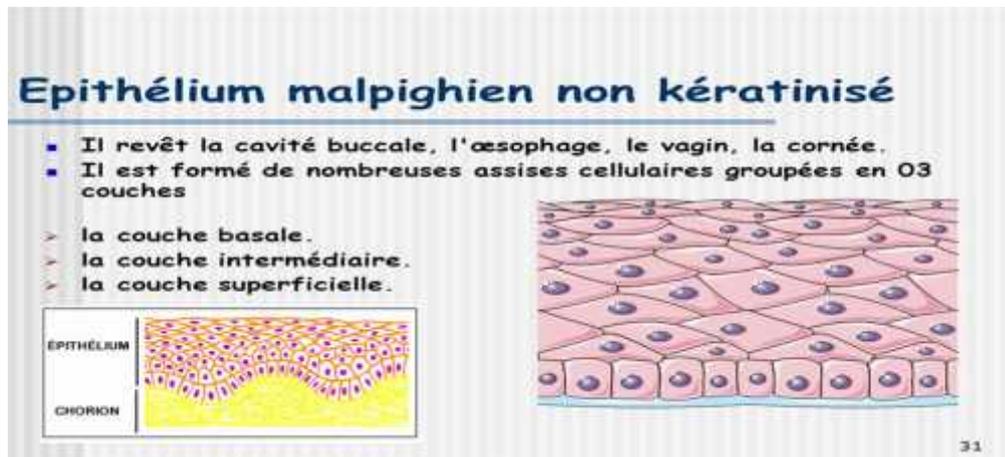


Figure 19: L'épithélium non-kératinisé.

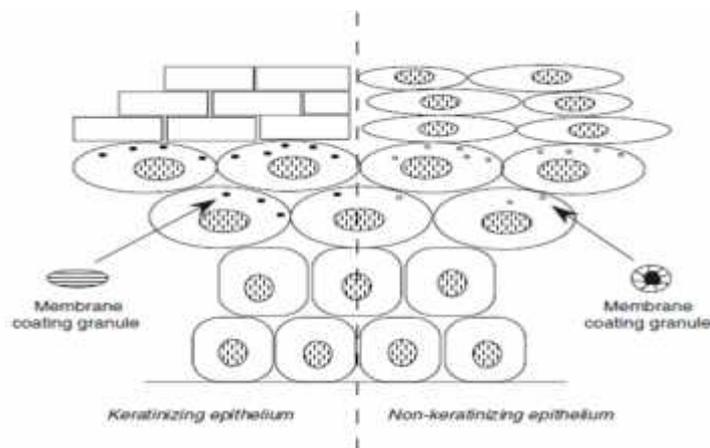


Figure 20: Différence entre l'épithélium kératinisé et non kératinisé.

❖ **Membrane basale (jonction épithélium-lamina propria) :**

La membrane basale, où alternent les crêtes épithéliales et les papilles conjonctives, est une zone qui assure un rôle fondamental dans les échanges épithélio-conjonctifs. On y distingue en microscopie électronique :

- la *lamina densa*, couche de matériel granulo-filamenteux de 50 nm d'épaisseur, parallèle à la membrane basale cellulaire épithéliale, dont elle est séparée par la lamina lucida. Elle contient du collagène IV.
- la *lamina lucida*, orienté vers l'épithélium, de 45 nm d'épaisseur, est une zone claire avec de légères condensations en regard des hémidesmosomes de la membrane cellulaire. Elle renferme des glycoprotéines, en particulier de la laminin.

- *les fibrilles d'ancrage* (anchoring fibrillae), houppes de petites fibrilles, sont insérées dans la lamina densa. Elles émanent de fibrilles collagènes qui s'entremêlent à la lamina densa pour former une attache flexible.

Celle-ci sert d'attache aux kératinocytes et contrôle leur différenciation et leur renouvellement. Elle intervient également comme un filtre sélectif. Elle peut se modifier dans diverses circonstances pathologiques (diabète, pemphigoïde bulleuse). Sa rupture est un facteur important dans l'invasion des cancers.

❖ **Chorion (lamina propria) :**

Le chorion est le tissu conjonctif qui est sous-jacent aux différents types d'épithélium. Il se divise en deux zones :

- **une zone superficielle**, ou papillaire, comblant les papilles conjonctives entre les crêtes épithéliales

- **une zone profonde**, ou couche réticulaire, qui contient des faisceaux de collagène denses tendant à se disposer parallèlement à la surface

Il renferme des fibroblastes, des vaisseaux sanguins, des nerfs et des fibres participant aux défenses immunitaires (lymphocytes, plasmocytes, monocytes et macrophages).

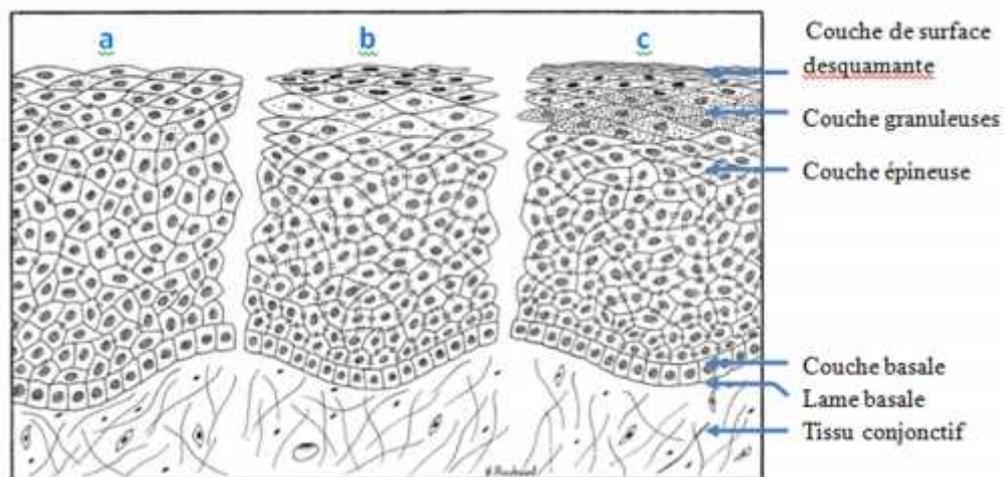


Figure 21: les différentes couches cellulaires de la muqueuse.

**c. La cicatrisation muqueuse : [65,66,67,68,69,70,71,72]**

On entend par cicatrisation, l'ensemble des phénomènes qui président à la fermeture d'une plaie. Il faut distinguer deux processus de cicatrisation primitive dont l'évolution est différente. Il s'agit des cicatrisations par première et seconde intention.

**A. Cicatrisation de première intention :**

C'est le but recherché lors de l'intervention chirurgicale. Elle exige un affrontement correct des berges de la plaie (sutures). Elle est régie par une participation cellulaire classiquement décrite, commune à tout phénomène inflammatoire. On distingue, sur le plan didactique, la réparation épidermique de la réparation dermique, bien que les deux phénomènes soient concomitants et interdépendants.

La chronologie de cette réparation est bien codifiée car elle n'est pas fonction du volume de la perte de substance comme lors de la cicatrisation par seconde intention.

#### a. Réparation conjonctive :

La réparation conjonctive peut être divisée en trois phases :

##### – la phase d'inflammation ou phase de latence (0–4 jours) :

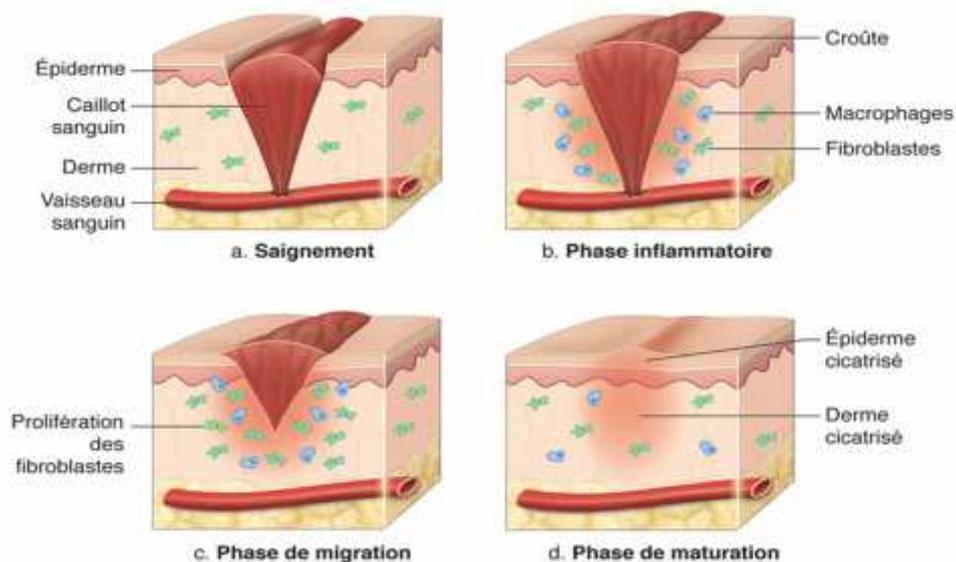
Elle correspond au recrutement des phagocytes professionnels (neutrophiles et macrophages). Une vasoconstriction suivie d'une vasodilatation rapide (10 minutes) entraîne la formation d'un caillot de fibrine (coagulation). Cette phase vasculaire précède la migration précoce des neutrophiles (1 heure) qui s'avère maximale au bout de 24 heures. Les macrophages assurent la déterction de la plaie lors d'une phase plus tardive (3 heures–10 jours) durant laquelle ils concourent au recrutement des fibroblastes ;

##### – la phase de formation du tissu de granulation ou phase cellulaire de réparation (4–9 jours) :

Elle est caractérisée par une néovascularisation capillaire et une activité fibroblastique intense. Entre 6 et 7 jours, les fibroblastes sont en nombre maximal. Cette phase correspond à une contraction centripète intense des berges de la plaie due à des cellules différenciées : les myofibroblastes, riches en matériel contractile. La cicatrisation clinique intervient le plus souvent au 9 e jour ;

##### – la phase de maturation (à partir du 9 e jour) :

Elle correspond à la formation d'une nouvelle matrice collagène et à un remodelage fonctionnel des tissus. La plaie est macroscopiquement normale au bout de 30 jours. Au bout de 100 jours, la plaie apparaît microscopiquement normale, bien que le collagène ait encore une orientation différente par rapport aux zones lésées.



## Figure 22: Les phases de cicatrisation.

### **b. Réparation épithéliale :**

La réparation épithéliale comprend quatre phases indissociables:

- la différenciation (0–24 heures). Les cellules basales des berges de la plaie se différencient. On observe des changements morphologiques et l'apparition de microfilaments contractiles dans le cytoplasme ;
- la migration (12–24 heures) : Les berges de la plaie migrent par un mouvement cellulaire « en chenillette » sur l'armature de fibrine jusqu'à formation du V épithéliale sous le coagulum fibreux ;
- la prolifération (12–48 heures) : Les cellules de l'épithélium ont un pic mitotique après 48 heures. La prolifération cesse par inhibition de contact dès que les berges de la plaie se rejoignent en entraînant la reformation de la membrane basale.
- la maturation (durée fonction de la surface à couvrir) : Elle se traduit par une kératinisation et une réorganisation des différentes couches cellulaires.

### **B. La cicatrisation par seconde intention :**

Le plus souvent accidentelle, parfois secondaire à une nécrose cutanée, la cicatrisation par seconde intention correspond une perte de substance variable. Elle peut cependant être intentionnelle, comme c'est le cas en parodontologie lors de la gingivectomie ; gingivoplastie où le tissu conjonctif est laissé à nu. La cicatrisation comprend trois phases plus ou moins chronologiquement distinctes :

- La détersion suppurée : Cette phase, inflammatoire et vasculaire, aboutit à l'élimination des tissus nécrosés par clivage enzymatique par les cellules inflammatoires et bactériennes.
- Le bourgeonnement : On observe une prolifération des fibroblastes et une angiogenèse. Le fond de la plaie bourgeonne en donnant histologiquement un tissu de granulation fibreux transitoire : le bourgeon charnu, symbole de la cicatrisation par seconde intention. Ce bourgeon comble peu à peu la hauteur de la perte de substance. Sa surface va considérablement diminuer grâce au rapprochement progressif des berges de la plaie.
- L'épithélialisation : C'est la fermeture de la plaie. Elle se fait de manière marginale à partir des berges en couvrant le tissu de granulation qui comble la perte de substance. Cette phase est caractérisée par la rétraction cicatricielle liée à la contraction des myofibroblastes, riches en actine et en myosine. Elle constitue une puissante force de rappel des berges de la plaie dont il faudra tenir compte lors de la chirurgie. L'épithélialisation se fait de façon centripète à partir de l'épithélium des berges, qui pousse à la surface du bourgeon charnu. Le glissement centripète des berges de la plaie peut parfois réparer jusqu'à 70 % de la perte de substance. Si celle-ci dépasse certaines limites en volume, la réparation spontanée sera difficile ou arrêtée en raison de la susceptibilité accrue à l'infection et de la fuite plasmatique trop importante. La cicatrisation doit alors être induite, dirigée par greffe ou autoplastie.

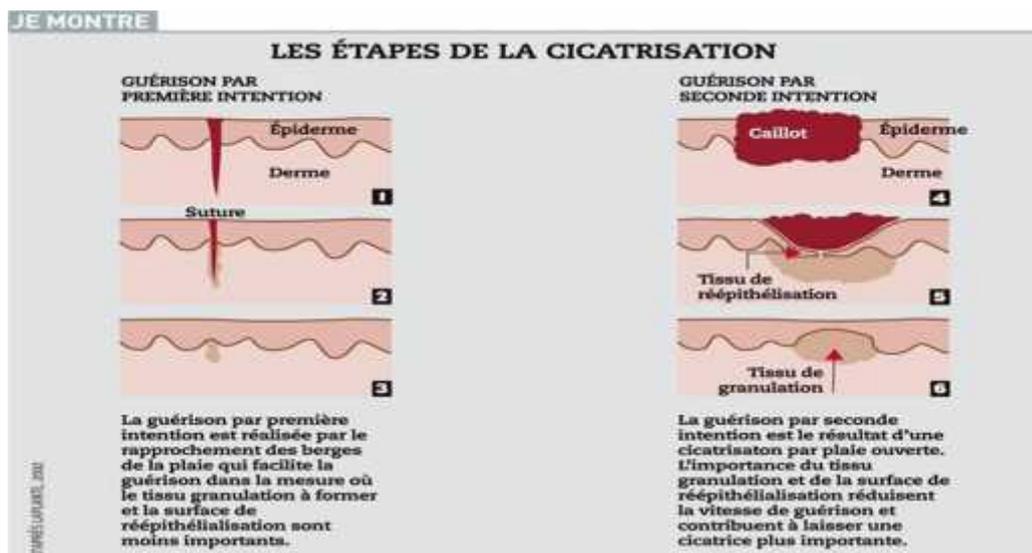


Figure 23: Le processus de cicatrisation.

### C. La cicatrisation de l'os alvéolaire après extraction :

La cicatrisation alvéolaire après extraction est un processus biologique continu dans le temps où l'on distingue trois phases essentielles :

- La phase initiale ou préparatoire.
- La phase tissulaire.
- La réparation osseuse.

#### A. La Phase initiale ou préopératoire :

Cette première phase prépare la zone lésée à l'action réparatrice cellulaire. Après extraction, l'exsudat venant du système vasculaire lésé provoque un oedème au niveau de la plaie. C'est le début de la phase exsudative où les vaisseaux lésés secrètent du sérum et les cellules sanguines coagulent dans la plaie.

#### B. La Réparation tissulaire :

Elle apparaît normalement au deuxième jour. Elle se manifeste au début par une activité fibroblastique et une prolifération des capillaires à la périphérie de la plaie ; c'est la formation du tissu de granulation. Vers le cinquième jour, sous l'action des fibroblastes, les fibres de réticuline se transforment en fibres de collagènes, constituant la charpente de la réparation. La prolifération conjonctive se fait après la réparation épithéliale qui s'achève vers le sixième jour et qui protège les structures sous-jacentes : c'est la phase de formation du tissu conjonctif.

Dans la formation de la matrice ostéoïde, les fibroblastes sont transformés en ostéoblastes, cellules de formation osseuse, par la synthèse du collagène et des mucopolysaccharides. Les ostéoblastes secrètent le tissu ostéoïde dont la seule différence avec le tissu osseux réside dans l'absence de minéralisation. La formation de trabécules ostéoïdes débute vers

la deuxième semaine au fond de l'alvéole. La minéralisation n'est observable histologiquement qu'après le vingt quatrième jour.

### C. La Réparation osseuse :

La maturation osseuse est évidente au vingt cinquième jour et se poursuit jusqu'au troisième mois. La première apposition se fait dans les zones voisines de l'alvéole et au niveau des parois :

- au huitième jour : apposition à l'extérieur des parois
- au dixième jour : apposition le long des parois
- au treizième jour : apposition au fond de l'alvéole
- au trente huitième jour : les deux tiers apicaux de l'alvéole sont régénérés.

#### ➤ Récapitulatif de la cicatrisation post extractionnelle :

**Extraction** ➡ hématome, œdème, caillot (phase exsudative).

**+ 2 jours** ➡ caillot rétracté ; cellules inflammatoires.

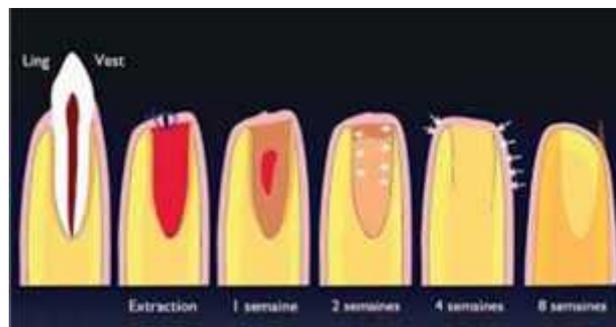
**+ 4 jours** ➡ quelques cellules conjonctives, augmentation des fibroblastes et des cellules conjonctives, début de l'épithélialisation.

**+ 7 à 8 jours** ➡ Apparition des ostéoblastes, prolifération conjonctive, fin de l'épithélialisation de surface.

**+10 à 18 jours** ➡ Comblement gingival, formation de la matrice protéique, ossification des parois et du fond de l'alvéole (13ème jour).

**+ 24 à 35 jours** ➡ Matrice protéique, début de l'ossification complète, maturation osseuse évidente.

**3 mois** ➡ Fin de la maturation osseuse.



**Figure 24: Les stades de cicatrisation post-extractionnelle.**

### D. Facteurs influençant la cicatrisation:

#### a. Facteurs généraux :

Dans une même espèce, la marche du processus de cicatrisation est variable d'un individu à un autre. Elle dépend de :

- L'âge : On a pu établir une relation entre la rapidité de cicatrisation et l'âge du patient. Il est admis que les lois de la cicatrisation pourraient, en dernière analyse, être ramenées aux lois plus générales de la croissance des organismes. Si les processus cicatriciels sont plus actifs chez les sujets jeunes, ce serait parce que, chez eux, la multiplication des cellules se fait plus aisément.

- La température : Faisons confiance à la médecine chinoise qui dit depuis des millénaires que « Le froid c'est la mort. Le chaud c'est la vie ».

Une inflammation, c'est une activation du système immunitaire qui va détruire ou évacuer les débris provoqués par la blessure, et apporter le matériel cellulaire nécessaire à l'autoréparation des tissus.

L'inflammation est donc un phénomène naturel de guérison. Ralentir l'irrigation sanguine et le drainage lymphatique avec du froid va donc ralentir le processus de cicatrisation et de régénération. C'est pour cette raison que les spécialistes déconseillent de plus en plus toute utilisation d'anti-inflammatoires dans leurs protocoles, que ce soit des anti-inflammatoires stéroïdiens, des AINS, ou l'application de froid.

Le froid retarde la cicatrisation donc, à l'inverse, la chaleur accélère les relations chimiques dans la plaie et favorise la cicatrisation.

- Les facteurs métaboliques : Tout trouble du métabolisme général est capable de modifier le processus cicatriciel. Ceci se rencontre très fréquemment chez les diabétiques, qui présentent un retard plus ou moins important de cicatrisation.

- Les facteurs vitaminiques : La carence en vitamines A, B et C est un facteur de désunion des plaies.

- Les facteurs hormonaux : L'action anti-inflammatoire de la cortisone est capable de retarder la cicatrisation et l'action pro-inflammatoire de la désoxycorticotésine peut la favoriser.

- Les antibiotiques : Ils favorisent la cicatrisation et protègent contre l'infection.

- Les facteurs vasculo-nerveux : La cicatrisation de la muqueuse buccale est certainement sous la dépendance trophique des nerfs et des vaisseaux. Mais l'influence de ces facteurs n'est toujours pas aussi évidente que dans les nécroses par ischémie due à l'anesthésie. La lésion chirurgicale du nerf dentaire inférieur, les perturbations du sympathique n'interviennent guère ; cependant la stase vasculaire semble presque aussi néfaste que l'ischémie.

#### **b. Facteurs locaux :**

Dans les processus de cicatrisation des plaies buccales, il faut tenir compte du milieu : il comprend la salive, la flore buccale et de nombreuses enzymes. A l'état normal, chez le sujet sain, le milieu buccal exerce sur la muqueuse un effet protecteur neutralisant une partie de la flore par les enzymes bactéricides.

- Le traumatisme : La cicatrisation varie selon la nature de l'agent causal, selon que cet agent est d'ordre infectieux, mécanique ou électrique. Les radiations ionisantes laissent une muqueuse atrophiée qui est difficile à suturer.

- Les facteurs vasculaires : L'hémorragie peut entraîner la désunion de la suture et une cicatrisation retardée. D'autre part, le caillot doit permettre un bon affrontement des lèvres, ce qui n'est pas le cas lorsque le caillot est volumineux ou de mauvaise qualité.

### **- LA SALIVE :**

• Elle favorise la cicatrisation grâce à ses fonctions de défense, regroupant des propriétés mécaniques, antibactériennes et grâce à son pouvoir tampon.

#### **a. Propriétés mécaniques :**

La salive et le flux salivaire, par les mouvements intra-buccaux, permettent le nettoyage et l'élimination des débris alimentaires, des bactéries et des débris tissulaires accumulés au niveau de la plaie.

La salive permet également l'hydratation de la muqueuse, capitale pour une cicatrisation rapide et sans complications.

#### **b. Propriétés anti bactériennes et anti inflammatoires :**

La salive dispose de nombreux facteurs anti-bactériens luttant contre les agents pathogènes présents.

##### ▪ Les immunoglobulines (Ig) :

Essentiellement composées d'IgA sécrétoires, elles favorisent la cicatrisation par la neutralisation des virus et bactéries, l'opsonisation d'antigènes, l'agglutination bactérienne, la protection des muqueuses et l'augmentation du potentiel antibactérien d'autres facteurs.

##### ▪ Le lysozyme :

Cette enzyme décrite par Fleming (1922) possède une action antibactérienne efficace sur de nombreux germes par bactéricidie ou bactériostase.

##### ▪ Les mucines :

Elles recouvrent les surfaces dentaires et les tissus mous, empêchant l'adhérence des bactéries et débris.

Elles permettent également l'agrégation bactérienne et l'élimination de celles-ci par le flux salivaire.

D'autres substances telles que la lactoferrine et les sialoperoxydases participent également à cette activité antibactérienne.

De nombreux éléments salivaires ont une action anti-inflammatoire dont les cystatines.

#### **c. Pouvoir tampon :**

La salive a un pouvoir tampon permettant de réguler le pH buccal (notamment grâce au

système des bicarbonates). Cette régulation permet d'éviter toute acidose ou alcalinose de la zone lésée qui provoquerait des retards de cicatrisation.

- La salive contient également des facteurs nuisant à la cicatrisation:

d. **Action fibrinolytique :**

Son activité fibrinolytique peut provoquer la lyse du caillot sanguin au fur et à mesure de sa formation et donc perturber l'hémostase.

e. **Différence entre cicatrisation muqueuse et épidermique:**

Les plaies dans la bouche cicatrisent jusqu'à trois fois plus vite que sur le reste du corps. Non seulement elles cicatrisent plus vite, mais elles laissent aussi moins de traces qu'ailleurs sur la peau. Une équipe de recherche américaine vient d'en identifier la raison, ce qui ouvre de nouvelles pistes pour améliorer la guérison.

Cela fait plusieurs jours que vous êtes tombé et que vous vous êtes écorché le bras. Vous aimeriez bien que ça s'en aille rapidement. Avant d'imaginer des thérapies qui permettent de guérir plus vite une blessure, il faut identifier les molécules qui influencent la cicatrisation. Surtout que deux blessures, suivant leur localisation sur le corps, ne guérissent pas à la même vitesse. Une équipe de chercheurs de l'Institut américain de la santé (NIH), a cherché à comprendre l'origine de ce phénomène. Ils ont comparé des blessures dans la bouche et sur la peau pour étudier les mécanismes qui accélèrent la cicatrisation.

**Une cicatrisation trois fois plus rapide :**

Trente volontaires se sont proposés pour participer à cette étude. Les chercheurs leur ont fait de petites plaies dans la bouche et sur le haut du bras, pour ensuite mesurer la vitesse avec laquelle la blessure se résorbait. Ainsi, les plaies de la bouche ont guéri trois fois plus rapidement que les plaies dans la peau du bras, avec un rythme moyen de 0,3 millimètre par jour dans la bouche contre moins de 0,1 millimètre par jour sur le bras (photo ci-dessous).



**Figure 25: La plaie dans la bouche (ligne du bas) se referme beaucoup plus vite que celle du bras (ligne du haut).** © Science Translational Medicine.

Cependant, les raisons de cette cicatrisation éclair au niveau des muqueuses buccales restaient encore un mystère pour les chercheurs. Pour en déceler les causes, ils se sont intéressés à l'expression des gènes dans les kératinocytes : ces cellules constituant 90 % de la couche superficielle du corps humain. Elles permettent la cicatrisation, sur la peau comme dans la bouche. Alors pourquoi ces cellules n'agissent pas à la même vitesse suivant leur localisation ?

Les scientifiques américains ont remarqué que des protéines jouant un rôle dans la régulation de l'expression des gènes, étaient plus nombreuses dans les plaies buccales que dans les plaies cutanées. Quatre protéines ont été identifiées : SOX2, PITX1, PITX2 and PAX9. Pour les chercheurs, pas de doute, la différence vient de ces protéines qui activent des mécanismes moléculaires bien spécifiques et améliorent la cicatrisation.

#### **Un réseau cellulaire plus efficace :**

Pour vérifier leurs hypothèses, ils ont poursuivi leurs recherches.

L'équipe a diminué la quantité de ces protéines dans des échantillons de cellules buccales. Et conformément à leurs prévisions, les plaies se sont alors refermées plus lentement, prouvant ainsi que ces protéines sont liées aux gènes impliqués dans l'auto-renouvellement des cellules. En diminuant leur quantité, l'activité des gènes a, elle aussi, diminué. Hors, plus les cellules se renouvellent et forment un réseau efficace, plus la plaie se referme rapidement. Ainsi, la diminution du nombre de ces protéines retarde la fermeture des plaies.

Les chercheurs ont appliqué ces protéines sur des modèles de peau de souris. La cicatrisation s'est nettement améliorée. L'augmentation des niveaux de SOX2 dans la peau des souris a raccourci le temps de guérison, de neuf à environ trois jours. *"Les protéines SOX2 et PITX1 ont le potentiel de reprogrammer les kératinocytes de la peau"* analysent les chercheurs dans l'étude. *"Cela permet d'augmenter la migration cellulaire et d'améliorer la résolution des plaies"*. C'est grâce à l'action de ces protéines, plus nombreuses dans les cellules buccales, que les plaies se referment plus efficacement. Cette modification de la quantité de protéines est provoquée par l'environnement unique de la bouche. Ces recherches constituent un réel espoir notamment pour certaines plaies chroniques et non cicatrisantes. Elles pourraient ainsi servir de base pour mettre au point une thérapie permettant d'améliorer la disparition des cicatrices pour les cellules du reste du corps.

#### **Un phénomène qui date :**

Pour certains dermatologues, ce n'est pas une surprise si l'environnement humide de notre bouche permet une meilleure guérison. Ils y voient un reste de notre passé (très) lointain. *"Nous avons passé la majeure partie de notre temps à apprendre à réparer les plaies sous l'eau. Il est donc logique que nous réparions très bien les plaies sur nos muqueuses humides"*



**Figure 26: L'effet de l'humidité sur la cicatrisation.**

## **II. Effets généraux des anti-angiogéniques: [73,74,75,76,77]**

### **a. Sorafenib :**

#### **➤ Des effets sur la mémoire :**

Le sorafenib réduirait la maladie d'Alzheimer, en diminuant la neuro-inflammation, d'après des études menées sur des souris.

#### **➤ Effets indésirables :**

On peut classer les effets indésirables du sorafenib en 3 groupes : très fréquents, fréquents et

Peu fréquents (d'après le rapport européen public d'évaluation (EPAR) sur le sorafenib. European Medicines Agency).

#### **➤ Effets indésirables très fréquents (plus de 10 % des patients) :**

- Diarrhée, nausées, vomissements.
- Rash, syndrome mains pieds, alopecie, érythème, prurit.
- Asthénie.
- Hypertension artérielle, hémorragie.
- Lymphopénie, hypophosphatémie, élévation de l'amylasémie et de la lipasémie.

#### **➤ Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 % des patients) :**

- Anorexie, perte de poids.
- Acouphènes, Enrouement.
- Constipation, stomatite, dysphagie
- Dépression.
- Neuropathie sensitive périphérique.
- Sècheresse cutanée, dermatite exfoliative, acné, desquamation cutanée.
- Arthralgies, myalgie.
- Dysfonction érectile.
- Fièvre, syndrome pseudo-grippal.
- Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, élévation transitoire des transaminases.

#### **➤ Effets indésirables peu fréquents (entre 0,1 % et 1 % des patients):**

- Folliculite, infection.
- Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions cutanées et urticaire).
- Hypothyroïdie.

- Hyponatrémie, déshydratation.
- Leuco encéphalopathie postérieure réversible.
- Ischémie myocardique et infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive.
- Crise hypertensive.
- Rhinorrhée.
- Reflux gastro-œsophagien, gastrite, pancréatite, perforations gastro-intestinales, cholécystite, Cholan gite.
- Eczéma, érythème polymorphe, kerato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané.
- Gynécomastie.
- Hyponatrémie, déshydratation, élévation transitoire des phosphatases alcalines, troubles de la coagulation.

➤ **Effets secondaires cutanés propres au Sorafenib :**

**- Erythème du cou et du cuir chevelu :**

Il se développe dès la première ou deuxième semaine du traitement et s'atténue souvent après Plusieurs semaines. Il se présente comme un érythème parfois accompagné de desquamation atteignant tout le visage, épargnant les régions périorbitaires.

Le plus souvent, aucun traitement n'est nécessaire, car le patient ne manifeste que très Rarement de doléances par rapport à cet effet. De nombreux auteurs émettent l'hypothèse D'une dermatite séborrhéique, sans qu'aucun prélèvement n'ait été réalisé.

**- Dysesthésies du cuir chevelu**

Prurit, brûlures, sensations de compression du cuir chevelu ont été rapportées par les patients. Les 3 premières semaines de traitement, disparaissant en quelques jours ou quelques semaines.

Autier et al ont rapporté dans une étude portant sur 43 patients sous sorafenib, 21 cas de Dysesthésies. Les symptômes étaient précoces, entre la première et la troisième semaine de Traitement.

**- Modification des cheveux :**

De manière quasi constante, il existe des modifications de la texture des cheveux qui Deviennent plus secs, plus rêches, plus frises.

Une alopecie survient dans 27 à 44% des cas avec une atteinte diffuse, mais le plus souvent Incomplète. Le plus souvent, elle est peu sévère (moins de 1% de grade 3).

**- Nævus éruptifs :**

Cinq cas de nævus éruptifs sous sorafenib ont été rapportés dans une publication (33). Le Délai moyen entre le début de la prise du médicament était de 9,2 mois. Les cinq malades Présentait 100 à 200 nævi bruns, réguliers, homogènes, essentiellement situés sur le tronc et les membres supérieurs. Chez trois malades, des exérèses de nævus se distinguant du reste de l'éruption étaient réalisées, dans un des cas il s'agissait d'un mélanome de type SSM, avec un indice de Breslow de 0,3 mm, mais probablement antérieur au traitement.

L'hypothèse avancée est celle d'un blocage de la fonction kinase des protéines RAF activées, permettant la prolifération melanocytaire liée a la mutation V600E, exprimée dans plus de 80% des nævus.

Deux autres cas sont rapportés par Kong et al.. Il s'agissait pour le premier cas de nævus Et pour le deuxième de lentigines débutant respectivement après deux mois et un mois de Traitement, avec une localisation palmoplantaire.

- **Néoplasies cutanées** : kératoses actiniques, keratoacanthomes, carcinomes épidermoïdes. Ces lésions ont une fréquence inconnue.

En 2006, Lacouture et al. Décrivaient le premier cas de carcinome épidermoïde survenant Lors d'un traitement par anti-angiogéniques. Dans ce même article, le deuxième patient décrit avait présente de multiples kératoses actiniques quelques semaines après le début du Traitement. Par la suite, trois observations de keratoacanthomes ont été rapportées par Kong et al. Ceux-ci survenaient dans des délais variables après le début du traitement. Une patiente de 70 ans a présente 3 mois après le début d'un traitement associant sorafenib et tipifarnib (inhibiteur de farnesyl transferase) administre pour un carcinome rénal, 3 nodules érythémateux sur les jambes, dont l'analyse anatomopathologique confirmait le diagnostic de Carcinome épidermoïde.

Plus récemment, une série de 13 patients a été rapportée par Arnault et al: ces patients avaient vu se développer des lésions suspectes cutanées 1 a 9 mois après le début du traitement, de localisations variables. L'analyse anatomopathologique chez douze de ces Patients révélait des keratoacanthomes ou des formes frontières avec des carcinomes Épidermoïdes. Chez un patient, il s'agissait d'un carcinome épidermoïde avère du cuir chevelu sur une zone photo-exposée, avec des antécédents de kératose actinique, comme le soulignaient les auteurs il est donc difficile d'affirmer dans ce cas le lien avec le sorafenib. Une autre observation concerne un patient de 68 ans, traite par sorafenib pour un cancer du Rein .Dans les semaines suivant le début du traitement, il développait des papules Érythémateuses hyperkeratosiques sur les fesses, les cuisses, l'avant-bras, l'épaule et l'oreille.

Les lésions s'estompaient avec la diminution de la posologie. L'analyse histopathologique des biopsies cutanées montrait la présence d'un carcinome épidermoïde de l'épaule et d'invaginations endophytiques intra-épithéliales de kératine pour les 3 autres localisations. Le sorafenib aurait des effets immunosuppresseurs, avec diminution de la réponse immunitaire cellulaire T impliquée dans le contrôle des néoplasies.

Enfin, Jantzen et al. ont rapporté le cas d'un patient qui a développé des keratoacanthomes multiples éruptifs lors du traitement par sorafenib d'un adénocarcinome rénal.

L'application régulière de fluor-uracile à 5% permettait la poursuite du sorafenib.

La physiopathologie de ces lésions reste mal comprise. Les keratoacanthomes ont longtemps été considérés comme des lésions bénignes, mais il apparaît qu'il faut les considérer comme des carcinomes épidermoïdes avec un pouvoir évolutif. Le traitement de référence est l'excision chirurgicale. Des facteurs génétiques, infectieux, immunitaires et environnementaux ont été identifiés. Il existe plusieurs hypothèses. Le système immunitaire garderait sous contrôle les cellules précurseur de ces cancers, or le sorafenib en inhibant les oncoprotéines Raf régulerait l'activation de la prolifération des cellules T, et modifierait ainsi la réponse immunitaire médiee par ces cellules.

L'arrêt du sorafenib doit être discute en fonction de l'efficacité du traitement antiangiogéniques, si la maîtrise de ces lésions est possible, il semble licite de poursuivre le

traitement, en mesurant toujours le rapport bénéfice-risque. La encore, il apparait crucial que les patients sous sorafenib bénéficient d'un suivi dermatologique pour déceler de tels effets secondaires cutanés qui peuvent survenir rapidement après l'initiation du traitement.

➤ **Effets secondaires plus rares :**

Quelques cas d'**érythème polymorphe** ont été rapportés : une patiente de 50 ans traitée pour un mélanome métastatique, présentait un érythème polymorphe 4 jours après l'augmentation du traitement par sorafenib. Une autre observation concernait une patiente de 42 ans traitée pour un carcinome rénal métastatique avec apparition de l'érythème polymorphe, 15 jours après le début du traitement à pleine dose (400 mg, 2 fois par jour). Leur évolution était favorable sous corticoïdes généraux et arrêt du traitement. Plus récemment, un autre cas a été rapporté, chez un homme de 59 ans, 3 jours après l'initiation d'un traitement par sorafenib à pleine dose pour un cancer du rein. Les lésions régressaient avec du permanganate de potassium et des dermocorticoïdes en 10 jours. Le traitement par sorafenib était alors repris à mi-dose, sans réapparition des manifestations.

Des cas d'exanthèmes macula-papuleux ont également été observés avec le sorafenib, mais leur fréquence est inconnue.

Un cas original de **folliculite perforante des membres inférieurs** est décrit par Wolber et al. Chez un patient de 66 ans, ayant développé pendant un traitement pour un carcinome rénal un angio-oedème à la posologie de 800 mg par jour, puis à 400 mg par jour une réaction main-pied, et enfin une folliculite perforante démontrée histologiquement à 200 mg par jour.

Un traitement par isotrétinoïne permettait la poursuite du traitement, avec une régression des lésions. L'arrêt complet du sorafenib conduisait à la guérison totale de la dermatose.

On retrouve également dans la littérature un cas de **vasculite leucocytoclasique** sous forme de plaques érythémateuses ou bulleuses, des mains et des coudes simulant une réaction mains pieds 25 jours après le début du traitement .un cas **d'érosions cutanées des membres inférieurs**) et un cas d'**hyperkératose du mamelon**.

Les résultats des études sur la relation entre toxicités cutanées et efficacités du traitement sont discordants et nécessitent des études complémentaires.

En 2006, l'étude de Strumberg et al. concluait à une corrélation entre la survenue d'effets secondaires cutanés et l'efficacité du traitement comme pour les traitements anti EGFR.

Une étude rétrospective plus récente a étudié 65 patients atteints de carcinome hépatocellulaire sous sorafenib. Les toxicités cutanées retenues étaient les réactions main pied et les exanthèmes. L'efficacité du traitement était évaluée d'après des critères d'imagerie toutes les 8 semaines en prenant en compte le délai pour qu'apparaisse la progression. Selon les auteurs, les toxicités cutanées seraient un marqueur d'efficacité avec un « contrôle tumoral » chez 48,3% des patients avec toxicités cutanées contre 19,4% dans le groupe sans toxicité. Ces résultats sont à analyser avec précaution, puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective portant sur un échantillon faible.

➤ **Effets cutanés communs au sorafenib et au sunitinib :**

- **Réaction main-pied :**

Elle survient chez 30 à 60% des patients traités par sorafénib et 15 à 20% des patients traités par sunitinib.

**- Hémorragies sous unguéales en flammèches :**

D'après C Robert et al, les hémorragies sous unguéales en flammèches surviennent chez 30 % des patients traités par sunitinib et 60 % traités par sorafénib, 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement et disparaissant spontanément dans la plupart des cas.

Il s'agit d'hémorragies asymptomatiques, non douloureuses, se présentant sous forme de lignes noires ou rouge foncé sous la partie distale de l'ongle. Elles ne sont pas associées à des événements thrombotiques ou emboliques. Ces hémorragies étaient initialement décrites comme un signe d'endocardite bactérienne, mais elles peuvent survenir également lors du syndrome des anticorps anti-phospholipides, de sténoses mitrales, de polyarthrite rhumatoïde, ou lors de traumatismes. L'étiologie médicamenteuse semble plus rare, elles seraient secondaires à l'inhibition du VEGF. En effet le VEGF interviendrait dans le processus de réparation des capillaires physiologiquement traumatisés, les hémorragies sous unguéales en flammèches pourraient donc être le reflet de l'activité anti-angiogéniques.

**- Xérose cutanée :**

Elle affecterait 20 à 30% des patients. C'est une xérose diffuse, souvent peu symptomatique et bien contrôlée par les émoullients.

**b. Sunitinib :**

Tout comme le sorafénib, l'activité anti-angiogéniques du sunitinib est assurée par son activité anti-VEGFR. Cette activité a été illustrée dans une étude de phase I par Faivre et al, dans lesquels 28 patients recevaient du sunitinib à des posologies différentes pour des néoplasies variées (carcinome rénal, tumeur neuroendocrine, tumeurs stromales gastro-intestinales). Dès le premier mois, on observait une augmentation des taux plasmatiques de VEGF associée à une diminution du taux de VEGFR-2. Parmi ces patients, 6 développaient une nécrose tumorale avec à l'échographie doppler une diminution nette de la densité vasculaire dès une semaine de traitement.

➤ **Effets indésirables très fréquents (plus de 10 % des patients) :**

- Mucite, dysgénésie, gastralgies, nausées, vomissements, diarrhée, météorisme, constipation, douleur abdominale, anorexie, asthénie, amaigrissement
- Coloration jaune de la peau / modification de la couleur de la peau ou des cheveux, alopecie, réactions acrales, vésicules, rash, xérose...
- Epistaxis.
- Asthénie.
- HTA, migraine.
- Insuffisance cardiaque.
- Céphalées.
- Thrombopénie, anémie, neutropénie.
- Hypothyroïdie.
- Myalgies.

➤ **Effets indésirables fréquents (1 à 10 % des patients) :**

- Leucopénie.

- Frissons.
- Toux, sècheresse nasale.
- Coloration anormale des urines.
- Hémorroïdes, rectorragies, gingivorragies, odynophagie, epigastralgies
- Augmentation de la sécrétion lacrymale.
- Lombalgies, arthralgies.
- Sensations anormales dans les extrémités.
- Œdèmes des membres et périorbitaires.
- Fièvre.
- Xérose, prurit, acné, hyperpigmentation de la peau.
- Bouffées de chaleur.
- Décoloration des ongles.
- Dysesthésies.
- Dyspnée.
- Dépression.
- Difficultés à s'endormir.
- Elévation des enzymes pancréatiques.

➤ **Effets indésirables peu fréquents (0,1 à 1 % des patients) :**

- Pancréatite.
- Insuffisance cardiaque.
- Insuffisance hépatique.

➤ **Effets indésirables rares (0,01 à 0,1 % des patients) :**

- Perforation intestinale.
- Allongement de l'intervalle QT.

➤ **Effets cutanés propres au sunitinib :**

**- Coloration jaunâtre :**

Elle serait présente chez 10 à 30 % des patients. Cette coloration serait secondaire à un effet direct du médicament qui contient un pigment jaune vif. Elle survient surtout en début du traitement et s'atténue par la suite. Les localisations constatées de cette pigmentation particulière évoquent un mécanisme photo induit non expliqué.

**- Œdème péri-oculaire :**

Il affecterait 5 à 10 % des patients. Il a également été constaté des œdèmes des mains, chez quelques patients, la encore d'apparition inconstante au cours des cycles, sans arthralgies associées. Les patients concernés décrivent une diminution de l'œdème pendant les périodes de pause thérapeutique. Il s'agit d'un œdème non infiltré, indolore, qui n'entraîne pas de modification de posologie. Dans l'étude récente de Lee et al. , aucune corrélation avec la survenue d'une réaction main-pied n'a été mise en évidence.

**- Modification des cheveux :**

L'anomalie la plus évidente chez les patients sous sunitinib est la dépigmentation des phanères. Les patients voient apparaître fréquemment une racine claire, cette dépigmentation étant réversible à l'arrêt du traitement. Chez certains patients, on peut voir une alternance de bandes dépigmentées et pigmentées au cours du traitement séquentiel. Cette dépigmentation serait secondaire au blocage de la signalisation par KIT (proto-

oncogène a activité tyrosine kinase) qui régule le facteur de transcription microphthalmia-associated transcription factor jouant un rôle dans la mélanogenèse. Paradoxalement, l'imatinib inhibe aussi la voie de signalisation c-Kit mais induit une repigmentation. Le délai d'apparition est là encore très variable. Aucune corrélation avec la survenue d'une réaction main-pied n'a été mise en évidence dans l'étude de Lee et al.

Une alopecie diffuse se développe également chez 5 à 10 % des patients.

Des patients rapportent également des changements de texture, avec souvent des cheveux plus secs.

#### **- Erythème du visage :**

Il est moins fréquemment rapporté avec le sunitinib qu'avec le sorafenib. Ces éruptions sont dans la majorité des cas asymptomatiques et sont surtout remarquées par l'entourage. Dans la littérature, Lee et al. font état de 11 érythèmes faciaux sur 119 patients dans un délai d'apparition variant de 1 semaine à 8 mois après le début du traitement sans préciser les conditions de disparition, 15 éruptions érythémateuses du tronc, alors que dans l'étude comparant le sunitinib versus interféron, 19 « rash » sont rapportés sans plus de précision.

#### **- Erythème du scrotum :**

Billemont et al. on constate chez 12,5 % des patients recevant le sunitinib la survenue d'un érythème avec desquamation scrotale, environ 2 semaines après le début du traitement.

Chez 3 patients, l'analyse histopathologique était similaire à celle du psoriasis, avec acanthose et para kératose.

#### **- Nécrose des extrémités :**

Deux cas d'ulcérations nécrotiques sous sunitinib ont été récemment décrits. Dans un des cas il s'agissait d'une patiente de 50 ans porteuse d'une acropathie ulceromutilante de Thevenard, hypertendue, qui présentait un mois après l'introduction de sunitinib administré pour un cancer du rein, des ulcérations extensives sévères, nécrotiques des extrémités. Le traitement associait arrêt du sunitinib, antibiothérapie et parage chirurgical. Ce terrain de dysrégulation neuro-vasculaire, était décompensé par le sunitinib, avec probable microangiopathie ajoutée. Dans cette observation, la présentation clinique pouvait être considérée comme une réaction main-pied gravissime en raison de cet état cutané précaire antérieur. Dans la deuxième observation, il s'agissait d'un homme de 70 ans, hypertendu, diabétique de type 2, qui voyait apparaître 8 jours après l'initiation du sunitinib pour un carcinome rénal à cellules claires une nécrose infectée du pied, traitée par antibiothérapie et amputation. Là encore, il pouvait s'agir d'une variante de réaction main-pied aggravée par l'état vasculaire précaire.

La physiopathologie de la genèse de ces ulcères demeure inconnue. Alors que des ulcérations sont observées sous sunitinib, ce même traitement permettait l'amélioration des ulcères chez une patiente atteinte du syndrome de Klippel-Trenaunay, probablement par des effets ou des cibles différentes, encore inconnues.

#### **- Réactions d'hypersensibilité ou angioedème :**

Elles sont très peu décrites dans la littérature. Un patient de 51 ans ayant eu une réaction

d'hypersensibilité a type d'urticaire avec œdème du visage 4 jours après le début du sunitinib, a pu poursuivre son traitement après un protocole d'induction de tolérance associée à une prémédication. A noter qu'aucun bilan allergologique préalable n'avait été réalisé.

Cinquante-cinq cas d'angioedème sous sunitinib ont été déclarés à l'European Medicines Agency.

#### **Effets cutanés communs au sorafenib et sunitinib :**

Les effets précédemment cités, hémorragies sous unguéales en flammèches, xérose et réaction main-pied surviennent également lors du traitement par sunitinib.

#### **c. Bevacizumab:**

##### **➤ Effets secondaires fréquents :**

Le plus souvent, les effets secondaires sont sans gravité :

- HTA.
- protéinurie asymptomatique.
- hémorragie minime.

Il est important d'informer les patients des effets secondaires graves cependant rares (< 5%) :

- perforations digestives.
- retards de cicatrisation.
- accidents vasculaires artériels.
- syndrome néphrotique.

##### **➤ De très rares effets secondaires cutanés décrits dans la littérature :**

Une publication fait état d'un patient de 40 ans traité par une association comprenant Folfox R et bevacizumab, présentant des papules érythémateuses du tronc et du visage, récidivant à chaque administration de bevacizumab.

Il n'y aurait pas de corrélation avec la réponse thérapeutique.

Beaucoup plus récemment, 3 cas de réaction main-pied ont été rapportés dans la littérature chez des patients japonais. Pour les 3 patients, le bevacizumab était accompagné d'un traitement par docetaxel et carboplatine. Le traitement se compliquait après un mois d'erythrodysesthesies plantaires chez le premier patient et palmoplantaires chez le deuxième et le troisième, avec sensations de brûlures, érythème et phlyctènes limités aux points de pression. L'arrêt du bevacizumab aurait alors permis la cicatrisation. Un examen histologique réalisé chez le troisième patient révélait une acanthose irrégulière et une inflammation du derme superficiel. Il est difficile de corréler strictement cette réaction au bevacizumab car les auteurs ne précisent pas si les autres traitements ont été poursuivis.

#### **d. Régorafenib :**

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients traités par régorafénib sont les atteintes hépatiques sévères, les hémorragies, les perforations gastro-intestinales, une myélosuppression entraînant des infections, les troubles électrolytiques, et l'hypertension. Les effets indésirables observés le plus fréquemment chez les patients traités par régorafénib sont l'asthénie, la diminution de l'appétit et de l'alimentation, les

affections cutanées (dont syndrome main-pied, rash), la diarrhée, la perte de poids, la dysphonie.

### III. Effets des anti-angiogéniques sur la cavité buccale: [78, 79, 80, 81, 82, 83]

#### 1. Ostéonécroses des mâchoires (ONM) :



**Figure 27 : Ostéonécrose des maxillaires induite par le Bévacicumab. [79]**

L'ostéochimionécrose des mâchoires est une situation dans laquelle l'os se nécrose, est mis à nu et ne cicatrise pas dans un délai de huit semaines suivant l'intervention.

L'aspect clinique est variable d'un cas à l'autre et la symptomatologie n'est pas vraiment spécifique. En effet la nécrose peut être totalement asymptomatique ou bien provoquer de vives douleurs allant parfois jusqu'à la perte de sensibilité selon l'étendue de la nécrose. Dans le cadre des biothérapies, cette nécrose prend le nom d'ostéochimionécrose et est à distinguer de l'ostéoradionécrose induite par la radiothérapie.

Selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS),

l'ostéochimionécrose se définit selon 4 caractéristiques :

- Traitement antérieur ou en cours par biphosphonates, dénosumab ou antiangiogéniques
- Lésion de la muqueuse dans la région maxillo faciale avec un os mis à nu, nécrosé et persistant depuis plus de 8 semaines.
- Absence de radiothérapie au niveau de cette zone
- Absence de foyers métastatiques au niveau de la zone d'ostéonécrose.

Les manifestations cliniques de l'ostéochimionécrose sont potentiellement les suivantes : douleur, œdème localisé, mobilité dentaire, halitose, suppuration, exposition osseuse, infection des tissus mous.

L'os exposé est dur, rugueux et de couleur blanc jaunâtre ou blanc grisâtre.

Généralement, le sondage osseux est asymptomatique, non sanglant, mais il peut ramener des séquestres osseux avascularisés de petite taille pouvant être responsable de douleurs.

La gencive et la muqueuse périphérique ont généralement un aspect normal ou légèrement inflammatoire. Cependant parfois l'inflammation peut s'intensifier, entraînant une sensibilité accrue et une douleur parfois intense (60 à 70% des cas).

Il est possible que la zone se surinfecte, provoquant l'apparition d'un œdème et de pus. L'apparition de fistules cutanées ou muqueuses est également possible.

Des mobilités dentaires au niveau des zones concernées par la nécrose ont également été observées.

Les manifestations cliniques sont toutefois variables et dépendent du stade. La zone de nécrose se situe plus fréquemment à la mandibule qu'au maxillaire. Ceci est dû au mode de vascularisation de l'os mandibulaire qui présente une vascularisation terminale. Les zones de la mandibule les plus touchées sont les parties postérieures des branches horizontales mandibulaires.



**Figure 28: Stades d'ostéochimionécrose.**

▪ **les molécules responsables :**

**1 -Le sunitinib (Sutent) :**

Les effets indésirables associés au Sunitinib sont multiples. Outre les risques d'atteintes des muqueuses buccale, le risque d'ostéonécrose des mâchoires est également à considérer. Entre janvier 2006 et janvier 2010, il a été estimé que 101400 patients avaient été exposés au médicament Sutent dans le monde. Pendant cette même période, 27 cas d'ostéochimionécrose de la mâchoire ont été rapportés par les patients. La majorité de ces cas est apparue chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par biphosphonates en intra veineuse, pour lesquels

L'ostéonécrose est un risque décrit.

L'activité anti angiogénique de Sutent pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux exercée par les aminophosphonates et inhiber la réparation de la muqueuse, favorisant l'exposition de l'os à des agents infectieux. Cela pourrait alors favoriser la survenue des nécroses des mâchoires.

Un examen buccodentaire accompagné de soins ou de mesures préventives dentaires appropriées doivent être réalisés avant tout traitement par Sutent.

Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

## **2- Le bevacizumab (Avastin) :**

Selon l'AFSSAPS, à ce jour, il a été estimé que l'Avastin a été administré à environ 800 000 patients atteints du cancer. Au total, 55 cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été identifiés. La majorité de ces nécroses est survenue chez des patients ayant reçu une chimiothérapie en même temps et un traitement antérieur ou concomitant par biphosphonates. L'activité anti angiogénique de l'Avastin aurait un impact sur le développement des ostéonécroses de la mâchoire.

Un examen dentaire soigné et des soins dentaires préventifs doivent être réalisés avant l'instauration d'un traitement par Avastin. Pour les patients ayant reçu ou recevant un traitement par biphosphonates en intra veineuse, les interventions dentaires invasives doivent être, si possible, évitées.

Toute succession ou association d'utilisation de ces médicaments peut potentialiser les risques d'ostéonécrose.

## **3-Le sorafénib (Nexavar) :**

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

# **IV. Effets des anti angiogéniques sur la muqueuse buccale :**

## **1. Effets directs :**

### **a. La mucite : [85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 96, 97]**

Les cellules des muqueuses buccales se divisent rapidement et en permanence. Or les thérapies anti-néoplasiques agissent en détruisant toutes les cellules à division rapide, sans distinction entre cellules cancéreuses et cellules saines. De ce fait, ces traitements affectent non seulement les cellules malignes mais aussi les cellules saines ce qui conduit à des effets secondaires qui apparaissent sous forme de lésions buccales.

Parmi ces lésions, une inflammation de la muqueuse buccale est fréquemment retrouvée. La littérature nomme le plus souvent ces manifestations sous le terme de « mucite », également appelée stomatite. Cette dernière semble être l'évènement indésirable le plus fréquemment retrouvé.

▪ **Définition** :

La mucite buccale est une inflammation de la muqueuse. Elle débute généralement par un érythème avec des desquamations de certaines plages qui se transforment en ulcérations ; ces lésions peuvent aller jusqu'à la nécrose. On observe une altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent.

Ces lésions peuvent s'étendre de la bouche à l'anus mais sont le plus souvent rencontrées au niveau des muqueuses buccales et oropharyngées.

Une modification de la salive d'un point de vue qualitatif et quantitatif (hyposialie) est généralement observée et augmente les douleurs.

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

Les symptômes peuvent également limiter l'alimentation dégradant ainsi l'état nutritionnel du patient. Une nutrition par voie entérale ou parentérale peut alors être nécessaire.

Les lésions se développent rapidement en général, en quelques jours ou semaines après l'introduction du traitement, pour s'atténuer progressivement ensuite.

▪ **Classification** :

La classification établie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), semble plus adaptée pour caractériser les grades des mucites induites par les biothérapies. Elle porte le nom de « grading fonctionnel » et repose sur les signes fonctionnels induits par la mucite :

- Grade 0 : pas de gêne
- Grade 1 : érythème
- Grade 2 : ulcération, alimentation solide possible
- Grade 3 : ulcération, alimentation liquide uniquement
- Grade 4 : ulcération, alimentation impossible

▪ **Différents types de mucites** :

Le terme « mucite » est un terme global utilisé pour décrire des lésions d'étiologie, d'histoire naturelle et de morphologies différentes. En effet il n'y a pas « une » mais « des » mucites.

1- **Les mucites chimio et radio induites** :

La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent entraîner des toxicités sur la muqueuse buccale. Cliniquement les mucites chimio ou radio induites se présentent comme des érosions muqueuses superficielles. Ces types de mucites se présentent sous forme d'érythème ou d'ulcération confluentes, plus ou moins étendues et parfois associés à des pseudomembranes. L'extension à l'œsophage est possible et doit être recherchée. Elles débutent généralement 5 jours après le début du traitement, durent une semaine pour finir par régresser spontanément au bout d'une semaine.

2- **Les mucites induites par les thérapies ciblées** :

Les mucites induites par les biothérapies (thérapies ciblées) se manifestent par des lésions différentes des mucites sous chimiothérapie de part leur étiologie différente et n'ont pas la même physiopathologie. Les mucites rencontrées dans les thérapies ciblées ressemblent plus à la stomatite aphteuse.

De plus, le pouvoir mucitogène est variable au sein même des thérapies ciblées selon que l'on considère les anti-VEGF, les inhibiteurs de mTOR, les anti-EGFR ou les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Les mucites induites par les agents ciblant le VEGF se manifestent par des lésions muqueuses érythémateuses, voire bulleuses et ulcérées.

- **Les molécules responsables :**

- **Les anticorps monoclonaux : Bevacizumab (Avastin) :**

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

- **Les inhibiteurs des tyrosines kinases :**

Les mucites peuvent être retrouvées chez les patients recevant un traitement par sunitinib (Sutent) ou par sorafénib (Nexavar).

La mucite apparaît relativement fréquemment avec le sunitinib, dans 20 à 38% des cas. Cependant elle apparaît à un degré moindre pour le sorafenib.

**b. Les glossites migratrices bénignes: [84, 91, 92, 93, 94, 98]**

La langue géographique est une affection de type inflammatoire de la muqueuse linguale, pouvant être inquiétante pour le patient mais pourtant bénigne. Décrite par Rayer pour la première fois en 1831, cette dernière a reçu depuis de nombreuses appellations. Le terme retenu actuellement est celui de glossite migratoire bénigne (GMB).

En clinique, la forme typique est caractérisée par des lésions grossières annulaires variant de 0,5 à 5cm de grand axe. Les lésions comportent une bordure surélevée blanc jaune et un centre inflammatoire lisse traduisant la disparition des papilles filiformes. Ces lésions ont tendance à se déplacer au cours de la journée, d'où le nom de glossite migratoire.

La présentation clinique des langues géographiques rencontrées chez les patients sous biothérapies est tout à fait comparable à celle de la langue géographique idiopatique.



**Figure 29 : Langue géographique rencontrée chez un patient traité par Bévacicumab. [79]**

- **Les molécules responsables :**

Gavrilovic et al. ont récemment rapporté le développement de langues géographiques

ou glossites migratrices bénignes chez les patients traités par bevacizumab (Avastin). Ces atteintes ont également été observées sous sorafenib (Nexavar) et sunitinib (Sutent). Elles apparaissent souvent plus douloureuses que les formes habituelles. Cependant, elles ne nécessitent pas d'interruption thérapeutique. Il n'est pas exclu, que seules les formes symptomatiques soient diagnostiquées. Ainsi la véritable incidence de ce phénomène est probablement sous-évaluée.



**Figure 30: Glossites migratrices bénignes sous Sorafenib et Sunitinib.(79)**

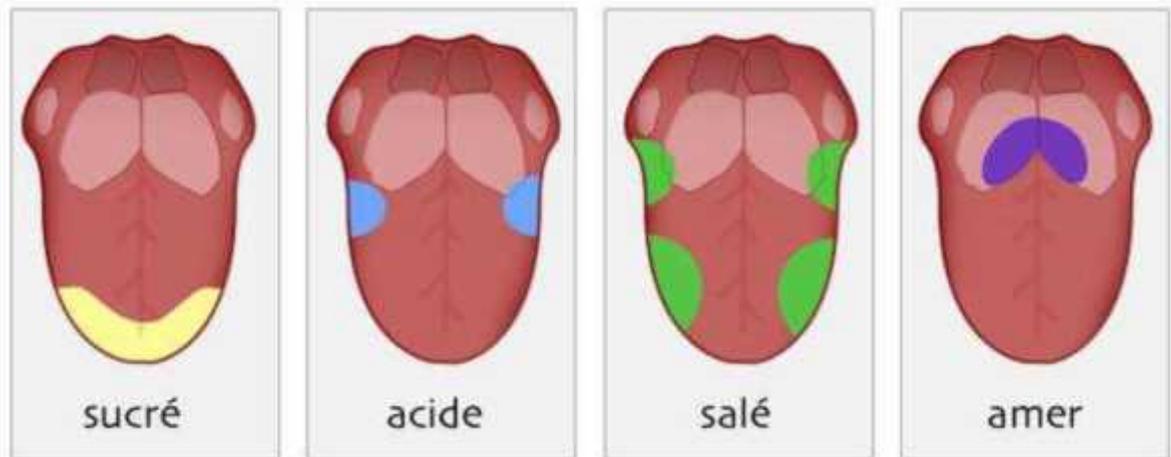
**c. Les dysgueusies : [80, 95]**

▪ **les molécules responsables :**

Les glossites peuvent être associées à des dysgueusies. Ces troubles du goût sont fréquents chez les patients atteints de cancer puisqu'ils concernent environ  $\frac{3}{4}$  des patients. Cette perte de goût est rarement totale et concerne généralement les saveurs amères et acides.

Ces dysgueusies sont retrouvées principalement chez les patients traités par sunitinib où elles sont observées dans 50% des cas. Elles sont rencontrées de façon plus rare avec le sorafénib, l'imatinib, les anti-EGFR ou les inhibiteurs mTOR.

Elles peuvent nécessiter une rééducation du goût ou autres mesures associées pour limiter une perte de poids ou d'appétit.



**Figure 31: Les papilles linguales et zones gustatives**

**d. Xérostomie : [80, 100]**

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

Une atteinte de la sécrétion salivaire peut être provoquée par les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de mTOR.

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

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

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

**e. Dyschromie muqueuse : [98]**

Les patients traités par sunitinib présentent souvent une coloration jaunâtre de la peau, plus visible au niveau du visage mais qui concerne en fait l'ensemble du tégument. Elle peut également s'observer de façon exceptionnelle au niveau muqueux. Elle est directement liée à la molécule elle-même et s'associe à une coloration caractéristique des urines.



**Figure 32 : Coloration jaunâtre de la muqueuse buccale favorisée par le sunitinib. [79]**

## **2. Les effets indirects :**

### **a. Toxicités hématologiques : [99, 100, 101,102, 103, 105, 114]**

Les agents anti-angiogéniques et les thérapies multicibles peuvent induire une toxicité hématologique telles que, entre autres, une neutropénie, une lymphopénie et/ou une thrombocytopénie. Cette toxicité hématologique est organisée en différents grades allant de 1 à 4 selon l'importance de l'atteinte.

#### **▪ La neutropénie :**

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

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

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

Selon plusieurs études, l'incidence de neutropénie (tous grades) varie entre 28 et 77% pour le sunitinib, entre 25 et 38% pour le sorafenib et entre 9 et 25% pour le bevacizumab.

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

#### **• La thrombocytopénie :**

La thrombocytopénie est une baisse importante du nombre de plaquettes dans le sang.

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans le système de coagulation. La

thrombocytopénie implique donc un risque hémorragique à prendre en compte lors de la prise en charge bucco-dentaire. En effet, lorsque la thrombocytopénie est profonde, elle se manifeste au niveau buccal par des pétéchies, du purpura ou des gingivorragies.

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

Parmi les thérapies ciblées pouvant engendrer une thrombocytopénie, nous pouvons citer le sunitinib avec une incidence de 14 à 68%, le sorafenib avec une incidence de 25 à 35% et le bevacizumab avec une incidence de 4 à 14%.

**b. Troubles de la cicatrisation : [80, 101, 104, 114]**

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

## **Troisième partie : Prise en charge des complications par le médecin dentiste**

### **I. Prise en charge avant traitement par anti angiogéniques :**

#### **1. Prévention :**

Les traitements subis par les patients, quels que soient les cancers, ont des répercussions sur leur santé générale ainsi que sur leur état buccodentaire. En effet, les biothérapies peuvent avoir des répercussions sur les dents, les muqueuses buccales ainsi que sur l'os. Les risques sont alors nombreux d'un point de vue physique mais également d'un point de vue psycho-social.

Ainsi l'accompagnement des patients par le médecin dentiste en pré, per et post opératoire est indispensable pour assurer une prévention et un traitement des complications. Un protocole de soins doit être mis en place afin de renforcer la qualité de vie du patient et d'assurer la prévention d'une dégradation de la santé bucco-dentaire.

Les séquelles inhérentes aux traitements par biothérapies mettent en évidence :

- la nécessité évidente d'une prévention, d'une éducation d'hygiène buccodentaire et d'un suivi adapté afin de préserver la qualité de vie du patient.
- la nécessité de prendre en charge les effets secondaires des thérapeutiques pendant le traitement.

#### **\*Bilan clinique et radiologique :**

Chez les patients devant recevoir un traitement par biothérapie, dans le cas de pathologies malignes, il est indispensable de réaliser, avant le début du traitement, un bilan bucco-dentaire clinique effectué par un chirurgien-dentiste ou un stomatologue. Un bilan radiologique est également indispensable. L'orthopantomogramme devra être complété par des clichés rétro alvéolaires voire par un cone beam en cas de nécessité.

Il est primordial de débiter les traitements par biothérapie seulement une fois la situation buccale assainie. En effet, il est préférable de réaliser tous les soins dentaires, éliminer tous les foyers infectieux avérés ou potentiels et attendre la cicatrisation muqueuse et dans la mesure du possible la cicatrisation osseuse complète (entre 3 et 4 mois) avant l'initiation du traitement. Cela bien sur si la santé du patient le permet.

Chez les patients présentant une bonne santé buccale, ce bilan permet d'instaurer un programme simple de prévention.

Chez les sujets dont la santé buccale est mauvaise, ce bilan a pour but de programmer un assainissement du milieu buccal, avant l'initiation du traitement, afin d'éviter les interventions dentaires pendant les cures.

Si le patient est porteur d'une prothèse amovible, son adaptation doit être contrôlée et on peut éventuellement réaliser un rebasage avec de la résine souple à prise retardée pour éviter tout risque de traumatisme muqueux.

#### **\*Information du patient :**

Le médecin dentiste doit éduquer le patient sur les mesures d'hygiène bucco-dentaire

en lui expliquant l'importance de maintenir un environnement buccal sain. Cette dernière passe par des contrôles réguliers (sous traitement, tous les 4 mois), par un bon équilibre alimentaire, par un brossage approprié après chaque repas (méthode B.R.O.S), et par l'utilisation de bains de bouche sans alcool. L'utilisation d'un dentifrice fluoré est préconisée ainsi que l'utilisation du fil dentaire et des brossettes inter dentaire. L'odontologiste doit également expliquer au patient l'importance de signaler toutes douleurs ou situations anormales.

## **2. Prise en charge pendant traitement par anti angiogéniques : [106]**

Le risque hémorragique et le retard de cicatrisation liés aux anti-angiogéniques font l'objet de recommandations en chirurgie générale, mais aucun consensus n'existe actuellement en chirurgie buccale. Des recommandations spécifiques sur la prise en charge odonto-stomatologique seraient donc nécessaires dans ce domaine.

Avec les inhibiteurs des tyrosines kinases, la survenue de complications hémorragiques s'observe chez 26 % des patients traités par sunitinib et 15 % des patients traités par sorafénib . Dans la plupart des cas, il s'agissait d'évènements de grade 1 ou 2, les complications hémorragiques de grade 3 ou 4 restants rares. Dans l'étude d'Escudier et al. évaluant l'efficacité du traitement par IFN  $\alpha$ + bévacizumab *versus* IFN  $\alpha$ + placebo, la fréquence des saignements de grade 3/4 est de l'ordre de 3,3 % dans le bras IFN  $\alpha$ + bévacizumab *versus* 0,3 % dans le bras contrôle.

### **a. Prise en charge du risque hémorragique : [107, 108, 109]**

Les anti-angiogéniques (sorafenib, sunitinib, , bevacizumab...) peuvent induire une thrombopénie et donc un trouble de l'hémostase.

#### **Risque hémorragique et chirurgie :**

Chez un patient sous traitement anti-angiogénique, le risque de saignement per-opératoire ne semble pas majoré. Le risque est davantage celui de complications postopératoires, et essentiellement de mauvaise cicatrisation.

Pour tout autre acte chirurgical, il est conseillé d'interrompre le traitement au moins 4 semaines avant et 4 semaines après ; ce délai devra être prolongé pour certaines chirurgies réputées hémorragiques (hépatectomie segmentaire notamment). La réalisation d'un acte chirurgical sous traitement anti-angiogénique pourra toutefois s'envisager dans une situation d'urgence.

#### ➤ De manière générale :

Compte tenu du risque de saignement, les anesthésies locorégionales présentant des risques d'hématome sont formellement contre-indiquées, et l'on appliquera des techniques d'anesthésie locale strictes, administrées lentement et avec utilisation de vasoconstricteurs. La prescription d'acide acétylsalicylique est contre-indiquée en raison de son activité antiagrégante plaquettaire. La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également contre-indiquée.

#### ➤ Soins dentaires non chirurgicaux :

Il n'y a pas de précautions particulières à prendre 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...

➤ Soins dentaires chirurgicaux :

Il est recommandé de prendre contact avec le médecin traitant et de prescrire un bilan sanguin avec un dosage des plaquettes avant tout acte sanglant. Si la réalisation de soins à risque de saignement s'avère nécessaire, une prise en charge particulière du patient est indispensable ; celle-ci va dépendre du type de chirurgie et de la sévérité de la thrombopénie.

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

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

➤ Trouble de l'hémostase léger à modéré : taux de plaquettes compris entre 50 000 et 150 000/mm<sup>3</sup> :

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

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

- Taux de plaquettes compris entre 50 000 et 80 000/mm<sup>3</sup>, la prise en charge doit être hospitalière, sinon celle-ci pourra être réalisé en ville.

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

- Anesthésie locale avec vasoconstricteurs au plus près du site chirurgical ;
- Intervention la plus atraumatique possible ;
- Curetage soigneux de tout le tissu de granulation ;
- Rinçage des alvéoles : Exacyl® 0,5 g/5 ml ou 1 g/10 ml. (Antifibrinolytique).
- Mise en place d'un matériau hémostatique résorbable au niveau de l'alvéole (éponge de collagène (Pangen®), éponge de gélatine (Curaspon®), gaze d'oxycellulose (Surgicel®)) ;
- Sutures étanches ;
- Compressions avec une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5% (Exacyl®) pendant 10 à 15 minutes ;
- Bains de bouche passifs par trempage : Exacyl®, à raison de 3 à 4 /j, pendant une minute, durant sept jours (en diluant une ampoule dans 20 ml d'eau froide).

- Si le saignement persiste on peut avoir recours à l'utilisation de colle cyanoacrylate (Histoacryl®) ou de colle de fibrine (Tissucol Kit® et Bleriplast®) ;
- Si possible, réalisation d'une prothèse ou gouttière compressive.
- Pas de tabac ni alcool pendant 48h ; une alimentation mixée et froide, des applications locales de glace, une position nocturne semi-couchée et une activité réduite ou le repos sont obligatoires et imposées au patient. En cas de saignement, réaliser une compression avec une compresse imbibée d'acide tranexamique pendant 20 minutes.

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

➤ Troubles de l'hémostase sévère : taux de plaquettes inférieur à 50 000/mm<sup>3</sup>:

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

**b. Prise en charge du risque infectieux : [110, 111]**

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

L'antibiothérapie prophylactique consiste à prévenir la survenue d'une infection lors de l'acte.

➤ Lors de soins dentaires non invasifs :

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

▪ Lors de soins invasifs:

Pour ce type de soins, il n'existe aucune contre-indication et il n'est pas nécessaire de moduler le traitement par thérapie ciblée.

Selon l'AFSSAPS, une antibioprophylaxie est recommandée lors de tout acte invasif, qu'il soit chirurgical ou non, car il y a un risque accru de survenue d'une infection lorsque le patient est immunodéprimé (*immunodépression légère à modérée : neutropénie comprise entre 500 et 1500 PNN/mm<sup>3</sup> et/ou lymphopénie comprise entre 200 et 800 lymphocytes/mm<sup>3</sup>*) sous une thérapie ciblée : Soins endodontiques, de chirurgies apicales, soins parodontaux (le sondage, le détartrage et le surfaçage), de chirurgies parodontales (élongation coronaire, lambeaux, greffes gingivales et régénération osseuse), d'avulsions dentaires (simples ou compliquées), d'actes chirurgicaux en implantologie, etc.

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

*Lorsque le taux de PNN inférieur à 500/mm<sup>3</sup> (neutropénie sévère) et/ ou taux de lymphocytes est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (lymphopénie sévère) :* La réalisation de soins invasifs est déconseillée, seuls les actes urgents et indispensables seront réalisés en milieu hospitalier.

### **c. Prise en charge du retard cicatriciel : [104-112, 113, 114]**

Il est recommandé d'éviter toute chirurgie pendant le traitement car les thérapies anti angiogéniques provoquent un retard de cicatrisation, tant qu'il n'existe pas encore de recommandations concernant les soins chirurgicaux chez des patients traités par thérapies antiangiogéniques. Selon diverses études, l'arrêt du bevacizumab se fait au moins 4 à 5 semaines avant une intervention chirurgicale, une extraction dentaire ou une polypectomie endoscopique planifiée (demi vie = 20 jours ) attendre que la cicatrisation soit complète , et ne pas initier un traitement par bevacizumab moins de 28 jours après une chirurgie majeure.

Interrompre le bevacizumab en cas de complication au niveau post-opératoire , la mise en place d'une antibiothérapie jusqu'à cicatrisation de la muqueuse est préférable (afin de prévenir toute complication). Les données physiopathologiques et cliniques sont plus rares pour les inhibiteurs de tyrosine kinases (TKI-VEGFR) tels que sunitinib et sorafenib. Pour ces derniers, tenant compte de leurs demi-vies respectives de 40-60 heures et 24-48 heures, une recommandation empirique évoque un intervalle libre de 1 semaine entre l'arrêt du TKI-VEGFR et la chirurgie. Après chirurgie, le délai d'attente avant l'introduction des anti-angiogéniques n'est pas établie sur des données solides et il est d'usage d'attendre 4 semaines bien qu'une augmentation des complications de cicatrisation n'ait pas été démontrée avec un délai plus court. Les lambeaux doivent être évités ; en cas de nécessité, réaliser un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent), les sutures les plus hermétiques possibles doivent être réalisées et une surveillance régulière de la cicatrisation doit être envisagée.

### **d. Prise en charge des mucites : [115, 116, 117, 119, 120, 121,130]**

Le premier objectif de la prise en charge est donc d'éviter la survenue de mucites et leur évolution vers le grade 2 en renforçant la prévention.

#### **1. Prévention des mucites :**

L'élimination soigneuse et fréquente de la plaque dentaire est indispensable à la prévention de l'apparition des mucites et de ses possibles complications, d'où l'importance d'informer et d'éduquer les patients.

#### **➤ Informations sur l'hygiène bucco-dentaire :**

Informations systématiques :

- Utiliser une brosse à dents extra souple en nylon (post-chirurgicale), une brossette inter-dentaire et du fil de soie dentaire (sauf en présence de saignements d'origine hématologique). Possibilité d'utiliser un appareil à jet d'eau à faible puissance. Si les gencives sont hémorragiques, utilisation d'eau oxygénée à 3%.
- Eviter d'utiliser une brosse à dents électrique, cures dents interdits.
- Brosser les dents après chaque repas, avec une pâte gingivale, de la gencive vers les dents, par un mouvement de balayage, sans appuyer.
- Enlever et nettoyer régulièrement sa prothèse dentaire.
- 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 conseillé.
- 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 irriter la bouche et les gencives ne doivent pas être utilisés.
- Adapter l'alimentation :
  - Les aliments durs ou croquants (noisettes, chips...).
  - Les aliments acides tels que les agrumes, les tomates, le raisin, les pommes, les fraises, le vinaigre, la moutarde.
  - Les épices, le poivre, le piment.
  - Les aliments frits et/ou salés : biscuits apéritifs, cacahuètes...
  - Les aliments irritants : gruyère, noix, ananas...
- Les aliments doivent être légèrement chauds ou à température ambiante. • Les plats et les boissons brûlantes doivent être évités.
- Privilégier les liquides, les aliments moelleux ou mixés.
  - La consommation d'alcool et le tabagisme augmentent le risque de survenue des mucites et peuvent en aggraver l'intensité.
  - Bains de bouche : (préventifs) : 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.



**Figure 33: Prévention (arbre décisionnel issu du référentiel de l'Afsos).**  
L'Association francophone de soins oncologiques de support.

➤ **La grille d'évaluation de l'état de santé général de la bouche :**

Dans un premier temps , l'évaluation de l'état de la muqueuse buccale doit se faire selon les cotations OMS.

L'évaluation de l'état de la bouche est à réaliser de préférence le matin, et à renouveler quotidiennement. Les préconisations sont d'utiliser la grille OAG (tableau) qui permet de mesurer l'atteinte buccale et de suivre son évolution, notamment lors de la phase de traitement.

Dans un second temps, les objectifs des soins doivent être définis en équipe interdisciplinaire après évaluation du rapport bénéfices/risques pour le patient. Les préconisations sont de tenir compte du stade de la maladie et des objectifs des traitements spécifiques (curatifs, palliatifs ou terminaux) et une fois le protocole défini, de le respecter dans la durée, avec une réévaluation à chaque soin. Ceci permet de prendre en compte l'évolution des problèmes rencontrés.

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

Tableau 1: Grille OAG (Oral Assessment Guide). (123, 124)

### Interprétation de la grille OAG :

La grille proposée comprend des graduations de 1 à 3.  
 Le score est obtenu en faisant la somme des différents items. Un score normal (bouche normale) est donc de 8 et le score le plus élevé (bouche très atteinte) de 24.  
 Un choix des items est à réaliser en fonction de l'état du malade. Par exemple, chez un malade inconscient, on ne gardera pas les indicateurs concernant la voix, la déglutition et la salive. En fonction du résultat, le type de soin (préventif, curatif) et le rythme de réalisation (deux, trois, quatre fois ou plus par jour) sont déterminés.

### 2. Traitement des mucites :

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

- **Bains de bouche : (curatifs) :**

À ce jour, il n'existe pas de recommandations spécifiques à la prise en charge des mucites sous thérapie ciblée, mais il existe des recommandations générales applicables à l'ensemble des traitements.

Elle repose principalement sur l'utilisation de bains de bouche.

L'infirmière ou l'aide-soignante précise au patient la méthode d'application, la posologie et la fréquence de ce soin. L'infirmière ou l'aide-soignante est responsable de son application, incluant si nécessaire l'éducation du patient et de son entourage.

✓ Bicarbonate de sodium 1.4% pur, sans adjonction d'un autre produit (volume de la préparation : 500 ml).

Le bain de bouche se fait :

- Aussi souvent que possible, au minimum 8 à 10 fois par jour.

- En gargarisme si possible. En le laissant dans la bouche 30 à 60 secondes (sous contrôle de sa montre) avant de le recracher.

- A distance des repas.

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

- Les antifongiques, tels que le kétoconazole, sont contre-indiqués avec la majorité des inhibiteurs de tyrosine-kinase (sorafénib, sunitinib), du fait de leur activité inhibitrice du cytochrome P3A4.

Tableau 4. Bains de bouche conseillés pour la prise en charge des mucites				
Bain de bouche contenant	Modalité de préparation	Posologie	Stabilité	Ref. Biblio
Acide tranexamique (Exacyl®)	250 mL bicarbonate de sodium 1,4 % + 2 ampoules Acide tranexamique buvable 1 g/10 mL	2 à 3 fois par jour	24 h	
Méthylprednisolone (Solu-Médrol®) + lidocaïne (Xylocaïne®)	250 mL bicarbonate de sodium 1,4 % + 40 à 120 mg méthylprednisolone + 1/2 flacon de lidocaïne à 1 %	3 à 4 fois par jour	Solutions injectables bicarbonate de sodium + lidocaïne à 9 mg/mL ou 18 mg/mL 28 j entre 4 et 7 C à l'abri de la lumière Lidocaïne stable 24 h dans bicarbonate de sodium si concentration 1 g/L	Stabilis [14] Trissel [15]
Procaine			Incompatibilité avec le bicarbonate de sodium	Trissel [15], compendium ch [16]
Méthylprednisolone (Solu-Médrol®)	250 mL bicarbonate de sodium 1,4 % + 40 à 120 mg méthylprednisolone		4 h à T ambiante pour une concentration de 20 mg/mL dans du bicarbonate à 1,4 % -24 h dans l'eau ppi à T ambiante si concentration de 4 mg/mL	Trissel [15] Stabilis [14]
Sucralfate (Keal®)	1 sachet de 1 g : usage pur ou dilué dans l'eau	3 fois par jour	Pas de conservation, utilisation extemporanée	
Méthylprednisolone (Solu-Médrol®) + procaine			Incompatibilité procaine/bicarbonate de sodium	
Chlorhexidine (Paroex®, Buccosoin®, Eludrilperio®, Prexidine®)	Pas de préparation	2 à 3 fois par jour		
Morphine		À évaluer	Efficacité sur la douleur des mucites en cas de cancer des VADS sous radiochimiothérapie (niveau de preuve II MASCC 2015)	
Acide acétylsalicylique en sachet ou effervescent	500 mg dilué dans l'eau	3 fois par jour		
Métronidazole	Utilisation des poches IV			

Tableau 2: Bains de bouche utilisés selon le grade de la mucite [123]

- **Agents protecteurs des muqueuses :**

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

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

### 1. **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 des palier III sont prescrits.

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.

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

**Tableau 3: Exemples d'antalgiques pouvant être prescrits pour traiter la douleur associées aux stomatites.**

## **2. 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.

3. **Corticothérapie :** Les corticoïdes ne peuvent pas être utilisés à titre systématique mais peuvent être prescrits devant un état inflammatoire important pour éviter une interruption des thérapeutiques antinéoplasiques.

4. **Application topique de vitamine E : (Tocophérol):** efficace pour les lésions déjà établies mais ne permet pas de prévenir l'apparition de nouvelles lésions.

## **5. Cryothérapie : [127, 128]**

L'application de glace dans la cavité orale provoque une vasoconstriction locale, qui a son tour réduit le flux sanguin vers la muqueuse orale et réduit la quantité de médicament cytotoxique qui atteint les cellules, réduisant ainsi l'incidence de l'inflammation des muqueuses. Cette technique consiste à placer des cubes de glace dans la bouche pendant 5 minutes avant de commencer le cycle de chimiothérapie, et les maintenir dans la bouche pendant 30 à 45 minutes. La cryothérapie peut être efficace dans la prévention des mucites orales lorsqu'elle est utilisée avec des agents chimio thérapeutiques ayant une courte demi-vie plasmatique.

Une méta-analyse en 2015 a montré que la cryothérapie orale a diminué significativement l'incidence et la gravité des mucites orales, en accord avec les directives de Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) et la Société internationale d'oncologie orale (ISOO).

**6. Laser de faible puissance :** » *Nouvelle option thérapeutique* » [125,126, 127, 128, 129]

Les progrès récents dans la connaissance de la physiopathologie de la mucite ont permis la mise au point de nouvelles thérapies, qui ciblent le processus de développement de la mucite. Parmi les interventions non pharmacologiques pour la prévention et le traitement des mucites orales, l'application du laser est apparue comme une alternative prometteuse. Des découvertes récentes indiquent que la thérapie au laser bio stimulante peut utilement contribuer à la gestion des mucites orales. Elle diminue significativement la douleur, la sévérité et la durée de la mucite en favorisant la cicatrisation des lésions. Parmi les types de lasers actuellement disponible, c'est le laser doux ou de faible puissance qui est efficace sur les mucites. Il utilise la lumière infrarouge à une longueur d'onde proche de la lumière visible. Ce laser n'a aucun effet thermique sur les tissus et produit une réaction dans les cellules à travers la lumière, appelé photobiostimulation ou photoréaction biochimique (analgésique, anti-inflammatoire et accélératrice la guérison). La puissance de sortie de ces lasers est inférieure à 250 mW.

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

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

**7. Ajustement du traitement anti-angiogénique :**

En cas de mucite de grade 3 ou 4, il y a lieu de suspendre ou de diminuer les doses du traitement (accord professionnel) , jusqu'à résolution de la symptomatologie (Grade 0-1).

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.

**8. Quand réaliser un prélèvement à visée microbiologique :**

**– Bactériologique :**

- devant toute mucite n'évoluant pas favorablement malgré les mesures thérapeutiques,
- en cas de fièvre et/ou de leuconéutropénie,

- devant une extension rapide des lésions avec aspect nécrotique.

– **Fongique:** en cas de résistance à un premier traitement antifongique local d'épreuve, il est recommandé de réaliser un écouvillonnage à visée diagnostique avec recherche de *Candida* non albicans.

– **Viral :**

- en cas de mucite de grade 3 ou 4, un prélèvement par écouvillon est recommandé à la recherche d'une surinfection virale (accord professionnel),
- en cas de fièvre et/ou de leuconutropénie,
- en cas d'ulcérations persistantes.

**9. En cas de surinfection :**

**1. Surinfection bactérienne :**

En cas de surinfection bactérienne, il faut débiter une antibiothérapie par voie générale adaptée à l'antibiogramme.

**2. Surinfection fongique :**

En cas de surinfection fongique, on préconise en premier lieu un antifongique local (Fungizone® buvable, Mycostatine® en suspension buvable, Daktarin® gel ou Loramyc®). Les antifongiques d'action systémique seront préférés s'il y a plusieurs sites colonisés à *Candida* (fluconazole en première intention si *Candida albicans*). Il faut aussi éviter les antifongiques inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques de type kétoconazole et itraconazole (accord professionnel).

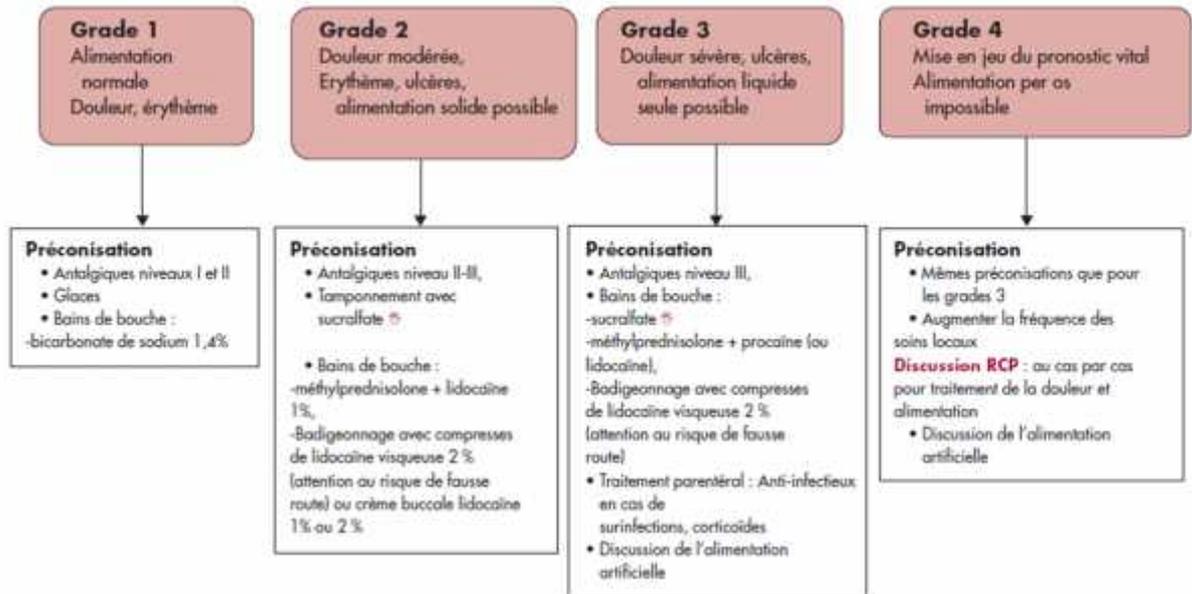
**3. Surinfection herpétique :**

En cas de surinfection herpétique (prélèvement positif ou lésions cutanées associées typiques), il y a lieu d'instaurer un traitement antiherpétique par voie générale (aciclovir ou valaciclovir ; accord professionnel).

**10. En cas de dysphagie avec retentissement nutritionnel : Grade 4**

Une suppléance nutritionnelle par compléments alimentaires hypercaloriques peut être proposée si l'alimentation liquide ou semi-liquide est toujours possible.

L'alimentation entérale par sonde naso-gastrique (SNG) peut être mise en place si l'alimentation orale n'est plus possible, et en l'absence de lésions œsogastriques associées ou d'une intolérance à l'alimentation entérale. Enfin, une alimentation parentérale peut être requise si l'alimentation entérale ne peut être poursuivie (accord professionnel), du fait de lésions œsogastriques associées ou d'une intolérance à l'alimentation entérale.



**Figure 34 : Prise en charge proposée pour les mucites selon le grade.**  
« Non recommandée pour les cancers des voies aérodigestives supérieures ».

Grade	Prise en charge des mucites en fonction du grade OMS
0	– Hygiène bucco-dentaire. – Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique.
1	– Antalgiques niveaux I et II. – Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique, froids, glaces.
2	– Antalgiques niveau II. – Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique. – Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux. – Badigeonnage avec compresses d’anesthésiques locaux.
3	– Antalgiques niveau III. – Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux. – Traitement parentéral : corticoïdes, antibiotiques en cas d’infection.
4	<i>Au cas par cas, en RCP :</i> – ACP d’analgique de niveau III. – Alimentation entérale ou parentérale en fonction du contexte clinique.

**Tableau 4: Prise en charge des mucites selon le grade. (124)**

OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; ACP : Analgésie Contrôlée par le Patient ;  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

### **e. Prise en charge de l'ostéochimionécrose : [132, 133]**

#### **11. Prévention :**

Le risque d'ostéonécrose des mâchoires chez les patients traités par bevacizumab (anti-VEGF) et sunitinib (inhibiteur des tyrosines kinases) a été précédemment évoqué. Ce risque doit être pris en compte avant l'initiation des traitements par biothérapie et avant la réalisation de tout acte à risque.

De nombreuses revues se regroupent pour dire que les recommandations émises pour des patients traités par biphosphonates, face au risque d'ostéonécrose, peuvent être extrapolées aux patients traités par Denosumab ou par des molécules antiangiogéniques tel que le bevacizumab ou le sunitinib. Leurs effets étant proches de ceux des biphosphonates, les recommandations sur la prise en charge en odontologie sont donc les mêmes.

Toutefois la demi-vie moyenne du Denosumab, de 28 jours, celle du bevacizumab, de 20 jours et celle du sinitinib de 40 à 60 heures sont bien inférieures à celle des biphosphonates. Leurs effets sont donc plus rapidement réversibles.

Chez les patients candidats à un traitement par Denosumab, bevacizumab ou sunitinib dans le cadre d'une pathologie maligne, il est important, lorsque l'indication de traitement est posée, que le médecin prescripteur informe son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie.

Les soins bucco dentaires nécessaires doivent être réalisés et les foyers infectieux avérés ou potentiels doivent être éliminés.

Ceci doit être réalisé avant la mise en place du traitement. Toutes les dents ayant un pronostic réservé doivent être extraites. Les prothèses amovibles, quant à elles doivent être totalement atraumatique.

Il est ensuite préférable d'attendre la cicatrisation osseuse complète (environ 120 jours) avant de débiter les traitements, cela si l'état clinique du patient le permet.

Le patient doit être informé des risques de complications d'ostéonécrose qui peuvent survenir sous denosumab, bevacizumab et sunitinib.

#### **12. Prise en charge des cas d'ostéonécrose avérée :**

Chez les patients présentant des signes d'ostéonécrose avérée, ils doivent impérativement être adressés vers un service hospitalier (service de chirurgie maxillo faciale, d'ORL ou d'odontologie). Le médecin prescripteur doit être tenu informé de la complication du traitement.

Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, l'AFSAPS recommande (au médecin dentiste de ville) de réaliser un bilan radiologique pour apprécier l'importance de la zone nécrosée et la présence d'un éventuel séquestre. Il est nécessaire d'éviter tout geste chirurgical, de traiter la douleur à l'aide d'antalgiques et de poursuivre de façon stricte l'hygiène bucco-dentaire.

Des rinçages à l'aide d'une solution à base de chlorhexidine aqueuse à 0,1% sont recommandés.

Différents traitements semblent possibles en fonction de la sévérité de l'ostéonécrose.

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

**Tableau 5: prise en charge des ostéonécroses des maxillaires.**

#### **f. Xérostomie : [130]**

C'est un état de sécheresse de la bouche lié à un manque de salive, autrement dit à une hyposialie, sont très fréquents en oncologie. En effet, de nombreux traitements peuvent induire un tel effet indésirable (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie, radiothérapie cervico-faciale).

##### ➤ *Prévention* :

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

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

##### ➤ *Traitement* :

La xérostomie induite par les thérapies ciblées est réversible à l'arrêt du traitement.

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

La prescription d'un médicament sialalogue (anétholtrithione, chlorhydrate de pilocarpine) peut être discutée en l'absence de contre-indications générales.

Par ailleurs, des mesures symptomatiques doivent le plus souvent être renforcées (gel ou spray lubrifiant, gomme à mâcher sans sucre, hydratation entérale, brumisation orale d'eau thermale...).

**g. Langue géographique : [118]**

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 médecin dentiste est de rassurer le patient quant à sa bénignité.

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

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

**h. Coloration des muqueuses :**

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

Le médecin dentiste doit rassurer le patient sur sa bénignité et assurer une simple surveillance.

**i. Les kératoses buccales : [122]**

Sont souvent découvertes fortuitement, puisqu'elles sont asymptomatiques dans la plupart des cas. Lorsqu'elles sont induites par les thérapies ciblées, aucun traitement n'est nécessaire, cependant il est important de mettre en place une surveillance rapprochée de l'évolution, tous les 3 à 6 mois, puisqu'elles sont à risque potentiel de transformation maligne, estimé entre 1 et 5 %. D'autant plus si d'autres facteurs cancérigènes sont associés, tels que le tabac ou une infection par HPV (human papillomavirus).

**3. Prise en charge après traitement par des anti-angiogéniques :**

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

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

## **Quatrième partie : L'étude clinique :**

### **I. INTRODUCTION :**

#### **Résumé :**

Afin d'évaluer l'incidence d'évaluer la fréquence d'apparition des mucites induites par les traitements anti angiogéniques en général et le risque hémorragique induit par le bévacizumab suite à des actes bucco-dentaires invasifs, ainsi que l'influence de plusieurs paramètres (sexe, voie et dose d'administration, association avec d'autres traitements...), 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 » et orientation de ceux qui étaient sous Bevacizumab et nécessitaient des extractions dentaires au service de pathologie bucco-dentaire « ZABANA ».

#### **PROBLEMATIQUE :**

Grâce à l'avancée des connaissances en biologie moléculaire, le concept de thérapie Anti angiogéniques a vu le jour. Ces traitements ciblent une ou plusieurs des caractéristiques acquises par la cellule cancéreuse et permettent ainsi d'agir de manière plus spécifique contre chaque cancer.

Bien que ces thérapeutiques soient mieux tolérées que la chimiothérapie, elles ne sont pas dépourvues d'effets indésirables qui sont généralement moins nombreux et de plus faible intensité, mais la toxicité endobuccale de ces molécules n'a pas été vraiment individualisée, cela s'explique par le caractère parfois asymptomatique de ces lésions induites, couplé à l'absence d'examen buccal systématique lors des phases de développement de ces molécules.

C'est pour cela que nous avons effectué cette étude sur des patients cancéreux sous différentes molécules anti angiogéniques afin de déterminer les principales manifestations induite par ces nouveaux traitements sur la muqueuse buccale essentiellement les mucites qui sont des inflammations de la muqueuse orale, se caractérisant par un érythème et des desquamations, et évaluer l'intensité de ces dernières qui peuvent se transformer en véritables ulcérations provoquant une dégradation de la qualité de vie, tout en confrontant les données de la littérature à notre expérience.

#### **HYPOTHESE :**

Tout comme les traitements cytotoxiques classiques, les anti angiogéniques provoquent des mucites.

#### **Objectifs du travail :**

##### **A. Objectif principal :**

Évaluer l'incidence des mucites chez les patients sous anti angiogéniques.

##### **B. Objectifs secondaires :**

- Grader les mucites induites par les anti angiogéniques.
- Évaluer le risque hémorragique et retard de cicatrisation du bevacizumab post extractionnels.
- Prise en charge adéquate des patients présentant des mucites.

- L'incidence des ONM.
- Incidence de la langue géographique.
- Information et éducation des malades sur les moyens de prévention.

## **Matériels et méthodes :**

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, descriptive et analytique qui s'est déroulée au service d'oncologie médicale du CHU Frantz Fanon de Blida. La période d'étude s'est étendue sur 6 mois, de Novembre 2018 au Mai 2019 par des internes en médecine dentaire.

### **2. Population d'étude :**

On a inclut durant la période de l'étude tous les patients qui ont été suivis pour cancer colorectal, des poumons, des ovaires, du seins, hépatique ou rénal et qui ont été sous molécules anti-angiogéniques suivantes: Bevacizumab seul ou en association avec une chimiothérapie à base de Folfex, Folfiri, Sorafenib, Sunitinib et Regorafenib.

Tout patient n'étant pas sous l'une des quatre molécules anti angiogéniques citées au-dessus durant cette période ou refusant de partager leurs données dans l'étude et les patients non coopérants étaient exclus de l'enquête.

### **3. Données à recueillir :**

Les données ont été extraites des dossiers des malades classés dans les archives du CHU Frantz Fanon de Blida, au moyen d'une fiche standardisée (**Annexe 1**) contenant les différentes informations à recueillir (Nom, sexe, âge, caractéristiques sociodémographiques, hygiène de vie, tares associées, antécédents médicaux, type du cancer et traitement en cours, nombre de cycles reçus, dernier bilan sanguin). Un interrogatoire suivi par un examen clinique minutieux de la cavité buccale ont été également effectué où nous avons Interviewé les malades ou leurs familles pour des informations supplémentaires.

### **4. Faisabilité et calendrier de la recherche :**

L'étude s'est déroulée au niveau du service d'oncologie du CHU Frantz Fanon de Blida, par une consultation quotidienne des patients qui se pretaient selon leur rendez-vous au niveau du service.

La méthode utilisée était une consultation des dossiers des malades concernés afin de en tirer les informations nécessaire et les mentionner sur la fiche clinique (**Annexe1**) ensuite un interrogatoire suivi d'un examen clinique minutieux de la cavité buccale sont effectué a l'aide d'un abaisse langue et de gants stériles afin de détecter une anomalie quelconque.

### **5. Considération éthique :**

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude pour l'obtention de doctorat en médecine dentaire. A cet effet, le comité d'éthique local du CHU Frantz Fanon de Blida a donnée l'autorisation.

Tous les malades inclus dans notre étude ont reçu et signé un consentement nous autorisant à utiliser leurs données dans cette dernière (**Annexe 2**).

## 6. Limites d'étude :

Notre étude était basée sur quatre molécules anti angiogéniques seulement dont le nombre de malades traités par ces dernières n'était pas très important pendant une période de 7 mois qui était courte pour collecter un échantillon riche.

La durée entre les rendez-vous des malades étaient quand même longue (15 à 21 jours).

La molécule bevacizumab était souvent utilisée en association avec une chimiothérapie classique, rarement seule ce qui a influencé sur la qualité des résultats.

Parmi notre faible échantillon, plusieurs malades n'étaient pas coopérants ou refusaient de participer à notre étude en refusant de signer le consentement.

## II. Résultats et commentaires :

### A. Caractéristiques clinico pathologiques des patients :

Cinquante-deux (52) patients qui présentent un cancer ont été colligés et répartis en un seul groupe.

Quarante-huit des patients ont bénéficiés d'une chimiothérapie.

Parmi ces **52** patients **37** ont reçu la molécule de **Bevacizumab**, **7** ont reçu la molécule de **Sunitinib** et **5** autres ont reçu la molécule de **Regorafénib** alors que **3** patient ont reçu la molécule de **Sorafénib**.

La collecte des données a été limitée à un intervalle de temps et une comparaison des résultats qui ont été soumis à des statistiques descriptives et analytiques.

Les opérations de saisies et d'analyse sont effectuées par le logiciel Microsoft Access et SPSS dans la 23eme version.

La collecte des données a concerné **l'âge, le sexe, l'origine, la date de la consultation, les tares associées, le tabagisme, le type du cancer et sa localisation , le traitement du cancer** comportant : **\*\* la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie et la molécule anti-angiogénique\*\***, **le nombre des cycles reçus de la molécule ,le bilan sanguin avant et après intervention, le bilan radiologique, pathologie de l'ATM , pathologie des adénopathies ,pathologie des gencives, pathologie de palais , pathologie des lèvres , pathologie des joues, pathologie de la langue , l'hygiène , l'indice CAO ,la mucite et le grade de la mucite.**

\*Le questionnaire utilisé est en annexe.

### B. Présentation des résultats :

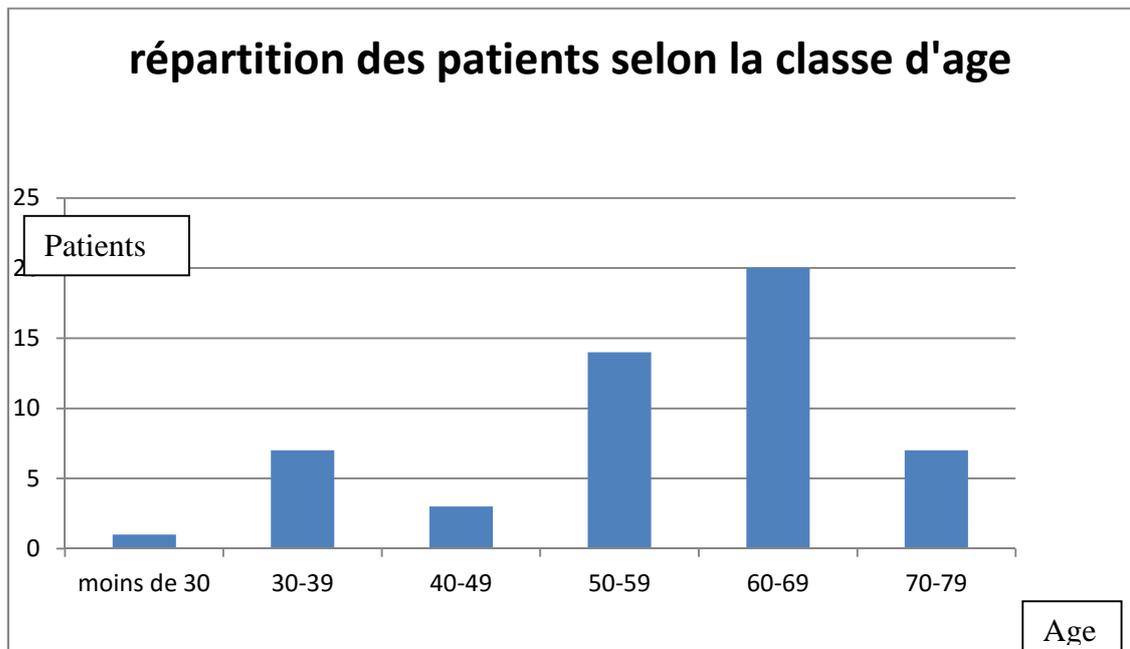
L'analyse des données de l'échantillon d'étude permet d'aboutir aux résultats suivants :

#### 1. Données épidémiologiques :

##### 1.1. Répartition selon l'âge:

##### 1.1.1. Répartition selon l'âge : Figure 1

<i>Tranches d'âge (ans)</i>	<i>Nombre effectif</i>	<i>Pourcentage %</i>
<b>moins de 30</b>	<b>1</b>	<b>1,9</b>
<b>30-39</b>	<b>7</b>	<b>13,5</b>
<b>40-49</b>	<b>3</b>	<b>5,8</b>
<b>50-59</b>	<b>14</b>	<b>26,9</b>
<b>60-69</b>	<b>20</b>	<b>38,5</b>
<b>70-79</b>	<b>7</b>	<b>13,5</b>
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>



On remarque deux pics de tranche d'âge les plus fréquentes qui sont la tranche [50-59] ans (26,9%), et la tranche d'âge [60- 69] ans, soit 38.5 %.

Ces tranches d'âge sont habituellement plus marquées par une incidence élevée des pathologies tumorales.

### 1.1.2. L'âge moyen des patients selon la molécule :

Molécule anti-angiogéniques	Age moyen	Écart type de l'âge
Bevasizumab	58,9	11.8
Sorafénib	26,0	.
Sunitinib	49,7	11.9
Regorafénib	59,9	10.7
Total	57,2	12.6

On remarque que le pic de l'âge moyen est en regard de la molécule Regorafénib et Bevacizumab.

La moyenne d'âge de la population de notre série est de 57.2+- 12.6 ans (population âgée). On note quand même que l'âge moyen des patients correspond à une population qui présente habituellement beaucoup de tares associées.

### 1.1.3. Répartition des patients selon l'âge et la mucite : Figure 2

		Age	
		Moyenne	Ecart type
Mucite	NON	58,5	12,3
	OUI	51,4	12,9
	Total	57,2	12,6

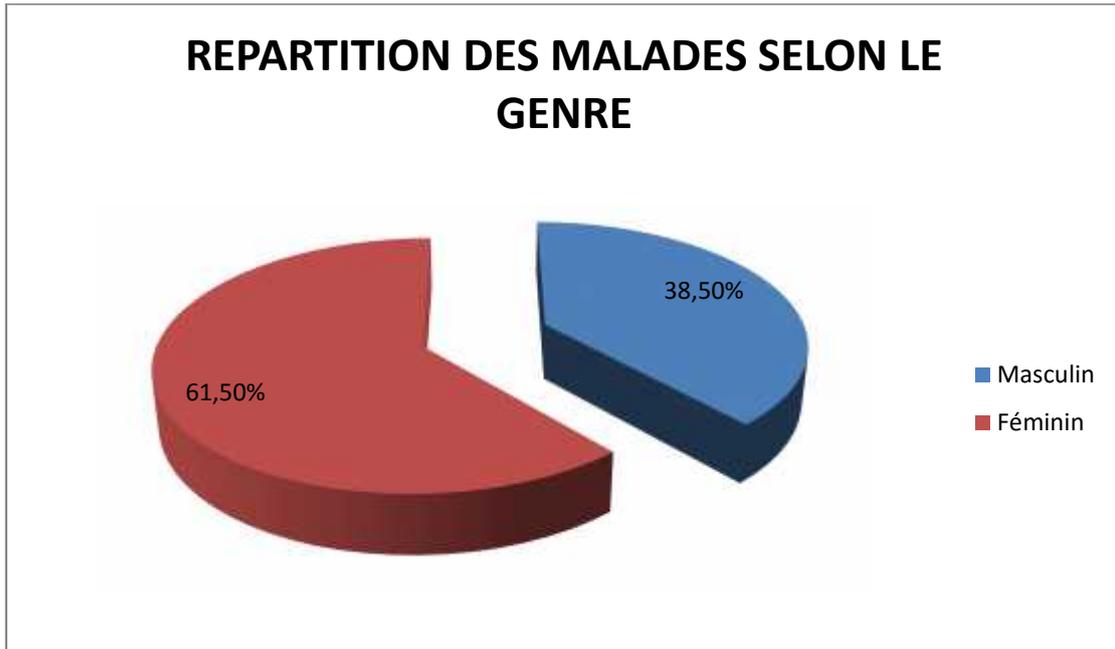
On remarque les malades n'ayant pas eu de mucite sont légèrement plus âgés que les malades présentant la mucite, mais cette différence n'est pas significative. (P=0.10 )

## 1.2. Répartition selon le sexe :

### 1.2.1. Répartition selon le sexe : Figure 3

Sexe des patients	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Féminin (F)	32	61,5
Masculin (H)	20	38,5
<b>Total</b>	52	100,0

On remarque une nette prédominance féminine avec un nombre de 32 femmes par rapport à 20 des hommes.



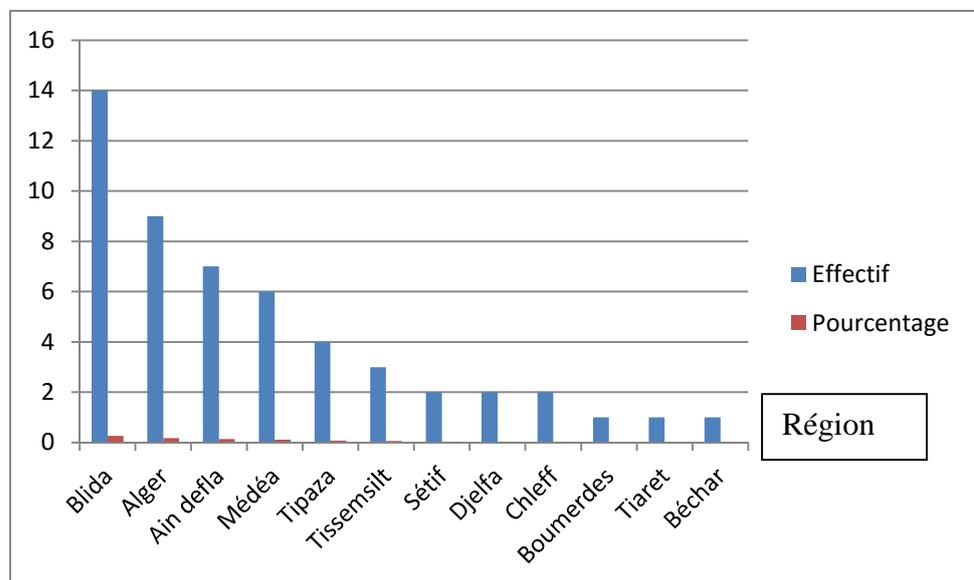
#### 1.2.2. Répartition de l'âge en fonction du sexe: Figure 4

Sexe des patients	Moyenne d'âge	Ecart type
<b>Féminin (F)</b>	58,4	12.6
<b>Masculin (H)</b>	55,2	12.7
<b>Total</b>	57,2	12.6

On remarque que la moyenne d'âge est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes cependant cette différence n'est pas significative ( $P=0.39$ ).

### 1.3. Répartition selon l'origine géographique : Figure 5

Wilaya	Effectif	Pourcentage
Blida	14	26,9%
Alger	9	17,3%
Ain defla	7	13,5%
Médéa	6	11,5%
Tipaza	4	7,7%
Tissemsilt	3	5,8%
Sétif	2	3,8%
Djelfa	2	3,8%
Chleff	2	3,8%
Boumerdes	1	1,9%
Tiaret	1	1,9%
Béchar	1	1,9%
Total	52	100,0%



On remarque que plus on s'approche de la wilaya de Blida (Où se trouve le centre anti cancer) et plus le nombre des malades augmente.

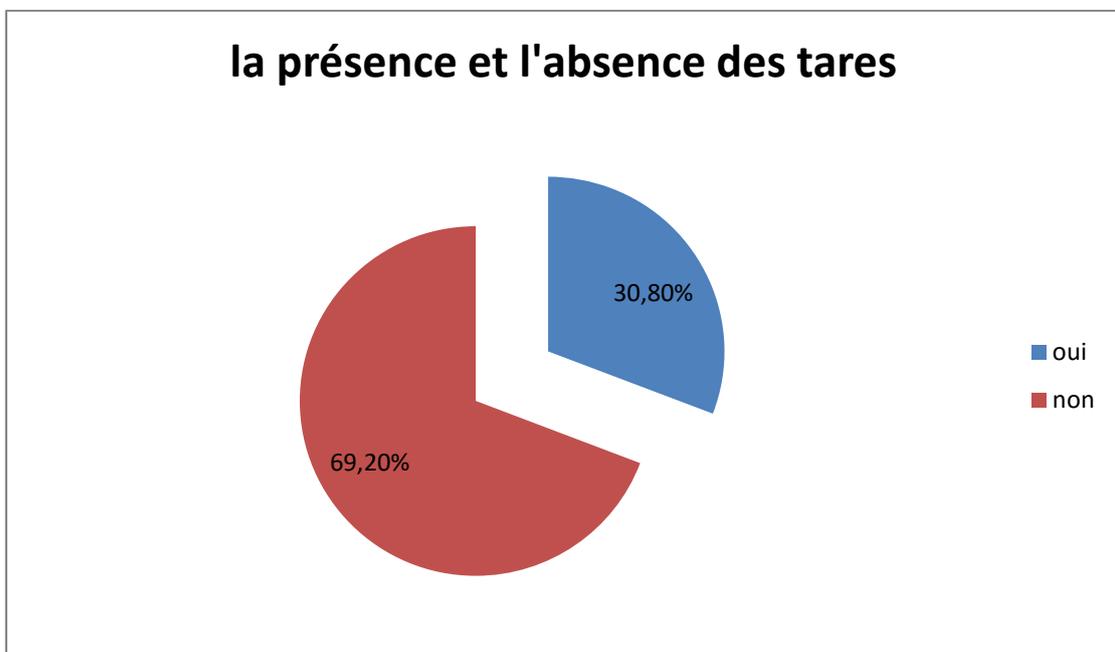
Ceci traduit le rôle important des CHU pour la prise en charge des malades cancéreux de toute la région.

## 2. Données cliniques :

### 2.1. Répartition des patients selon la présence ou l'absence des tares associées :

Figure 6

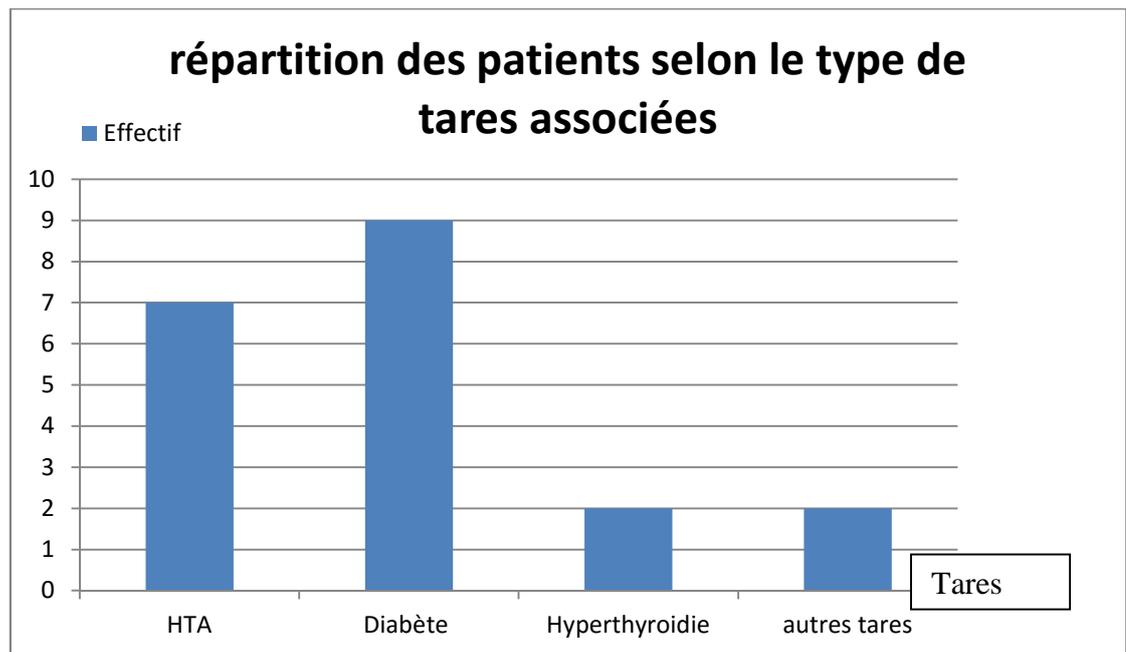
Tares	Effectif	Pourcentage
NON	36	69,2
OUI	16	30,8
Total	52	100,0



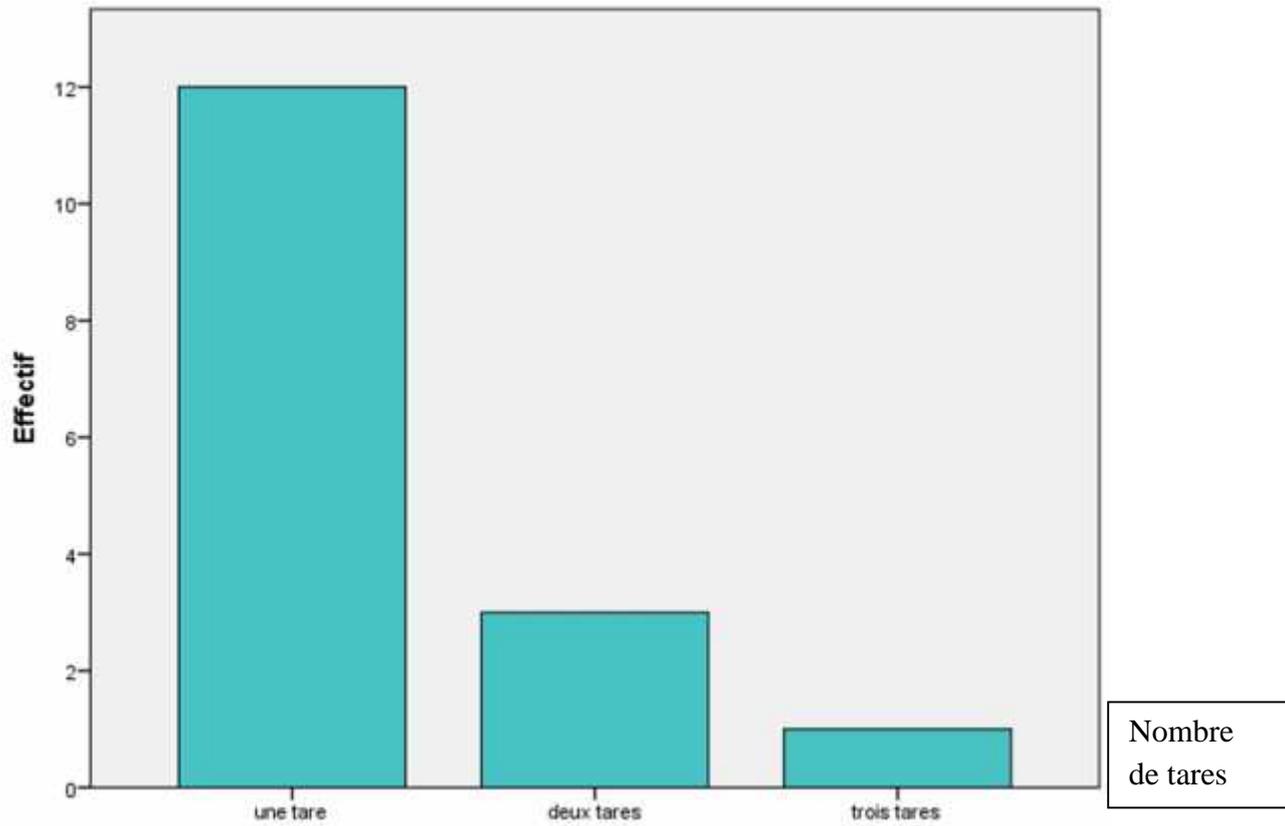
Près d'un tiers des patients présentent des tares associées lors de la consultation alors que plus de deux tiers ne sont pas touchés.

## 2.2. Répartition des patients selon le type des tares : Figure 7

Le type des tares	Nombre de cas	Pourcentage (%)
HTA	7	43.8
Diabète	9	56.3
Hyperthyroïdie	2	12.5
Autres tares	2	12.5



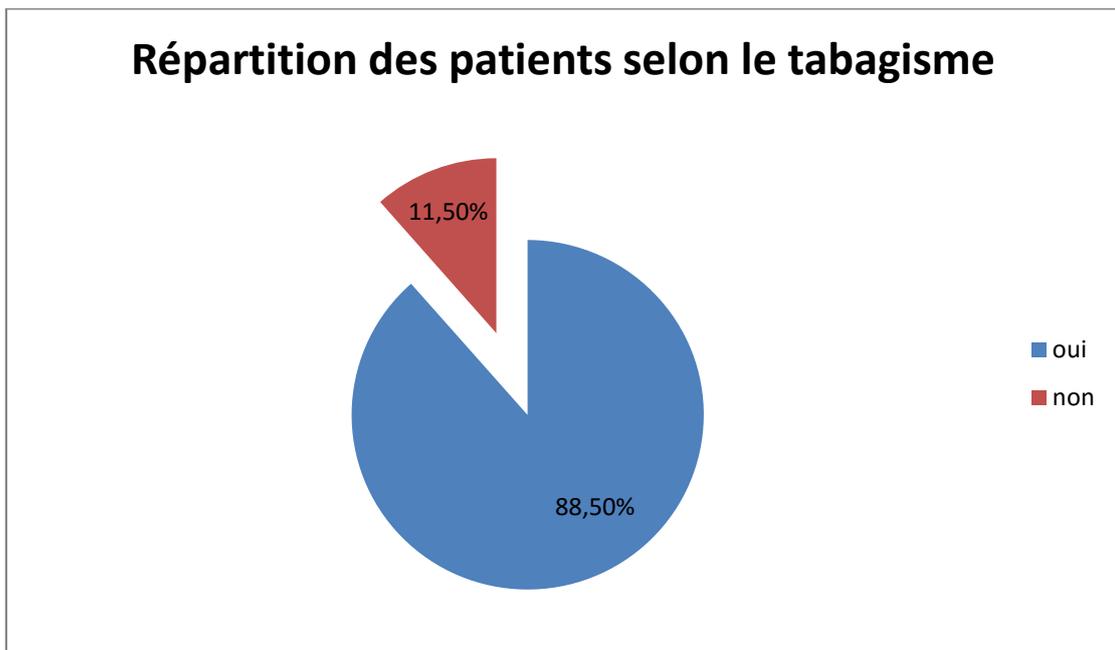
On remarque que la plupart des patients sont diabétiques avec un pourcentage de 56,3%.



La plupart des patients présentent qu'une seule tare et quelques-uns présentent deux ou trois tares associées.

### 2.3. Répartition des patients selon le tabagisme : Figure 8

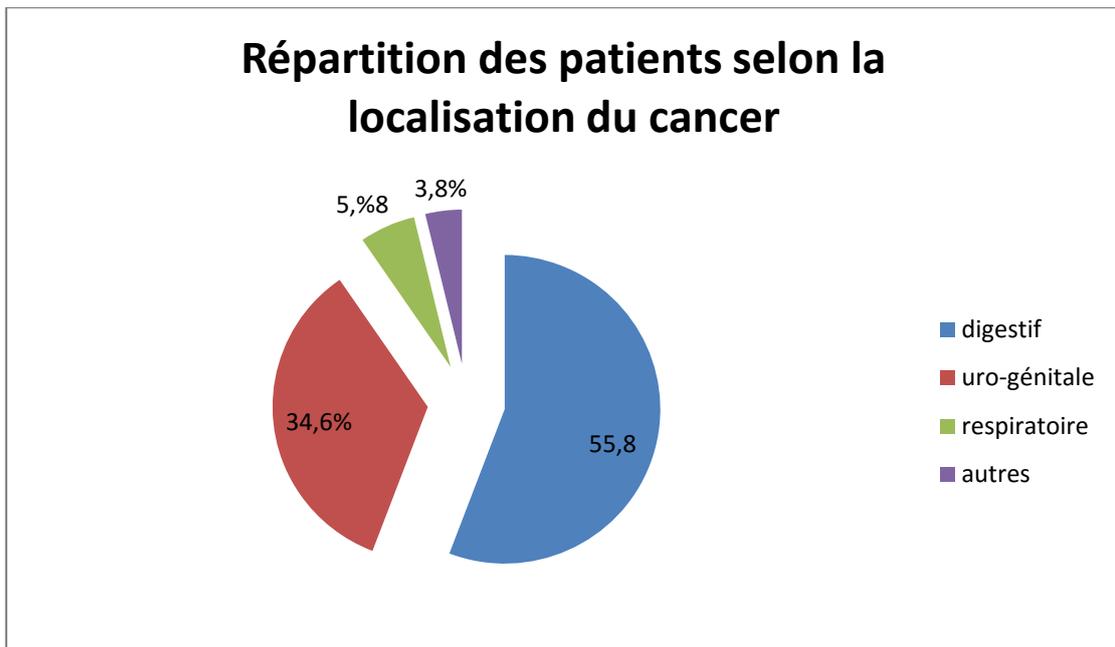
Tabac	Effectif	Pourcentage
NON	46	88,5
OUI	6	11,5
Total	52	100,0



On remarque que moins d'un tiers des malades ne sont pas fumeurs.

#### 2.4. Répartition des patients selon la localisation du cancer : Figure 9

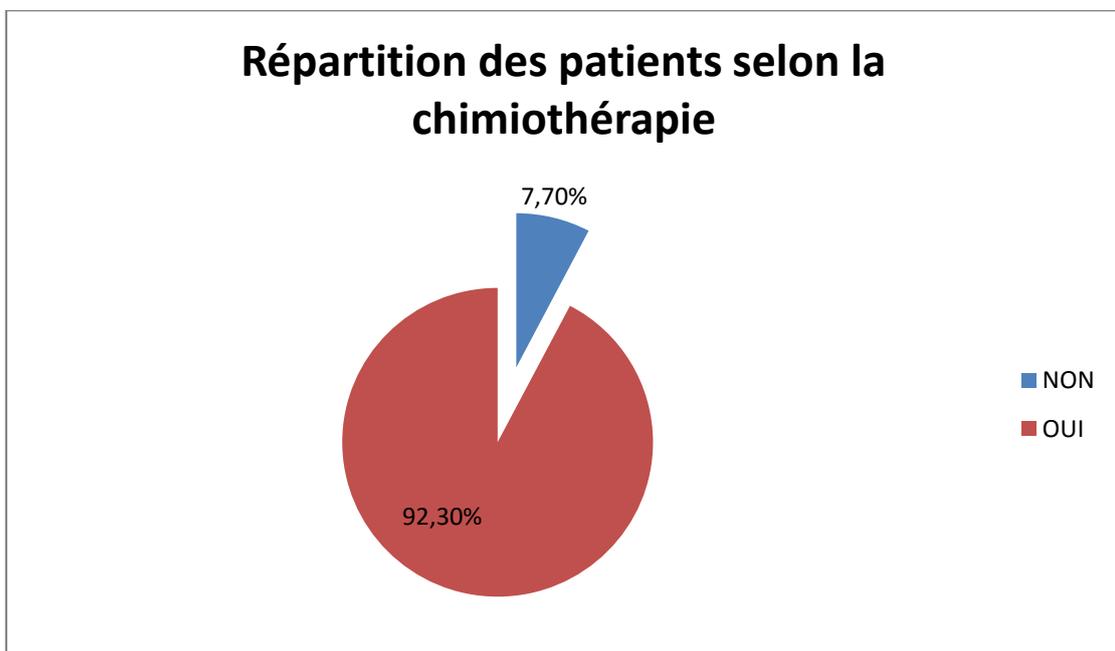
Localisation du cancer	Effectif	Pourcentage
Digestif	29	55,8%
Uro-génital	18	34,6%
Respiratoire	3	5,8%
Autres	2	3,8%
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100,0%</b>



On remarque que plus de la moitié de la population ont une tumeur de l'appareil digestif.

## 2.5. Répartition des patients selon la chimiothérapie : Figure 10

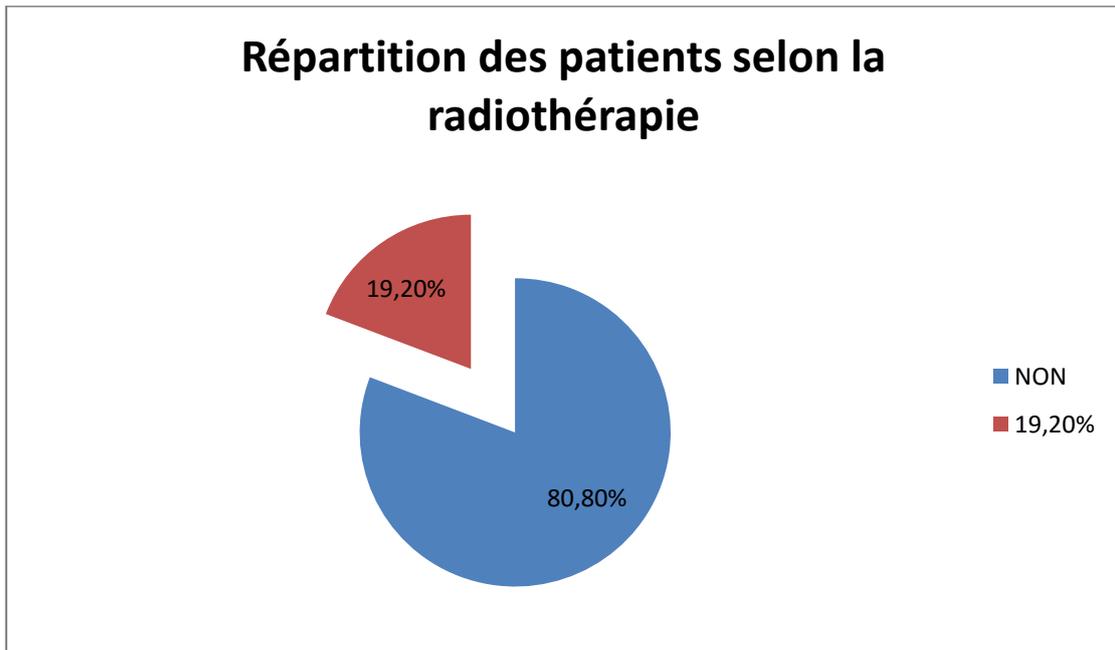
chimiothérapie	Effectif	Pourcentage
NON	4	7,7
OUI	48	92,3
Total	52	100,0



On remarque que 92,3 % des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie.

## 2.6. Répartition des patients selon la radiothérapie : Figure 11

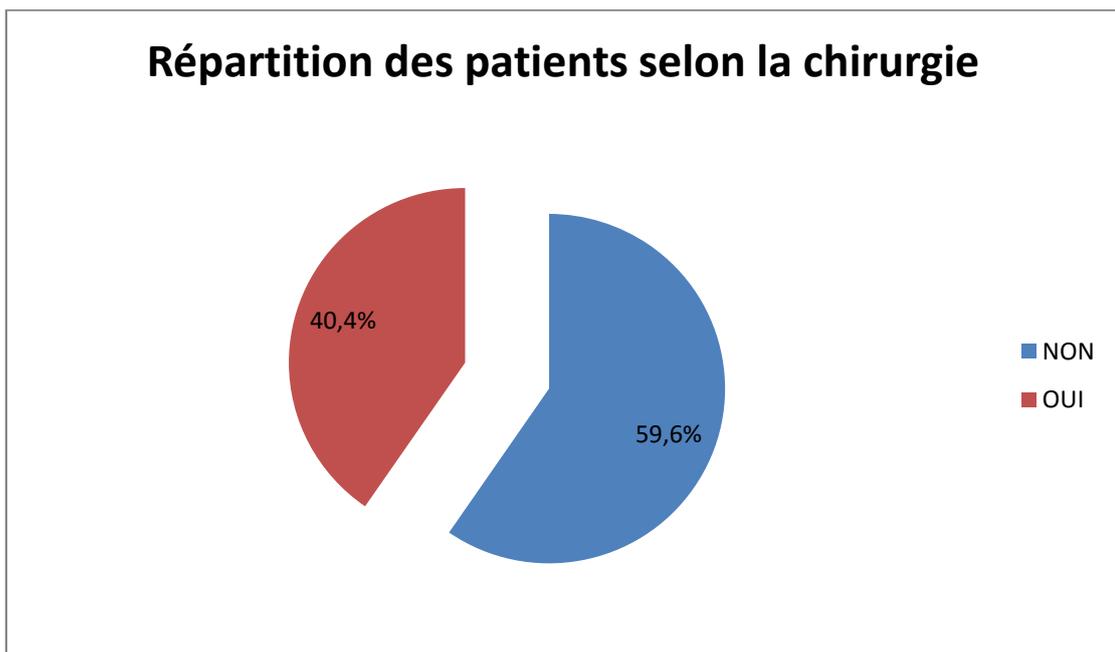
Radiothérapie	Effectif	Pourcentage
NON	42	80,8
OUI	10	19,2
Total	52	100,0



Plus de deux tiers des malades ont reçu une radiothérapie avec un pourcentage de 80,8 % par rapport aux autres qui ne l'avait pas reçu avec un pourcentage de 19,2%.

## 2.7. Répartition des patients selon la chirurgie : Figure 12

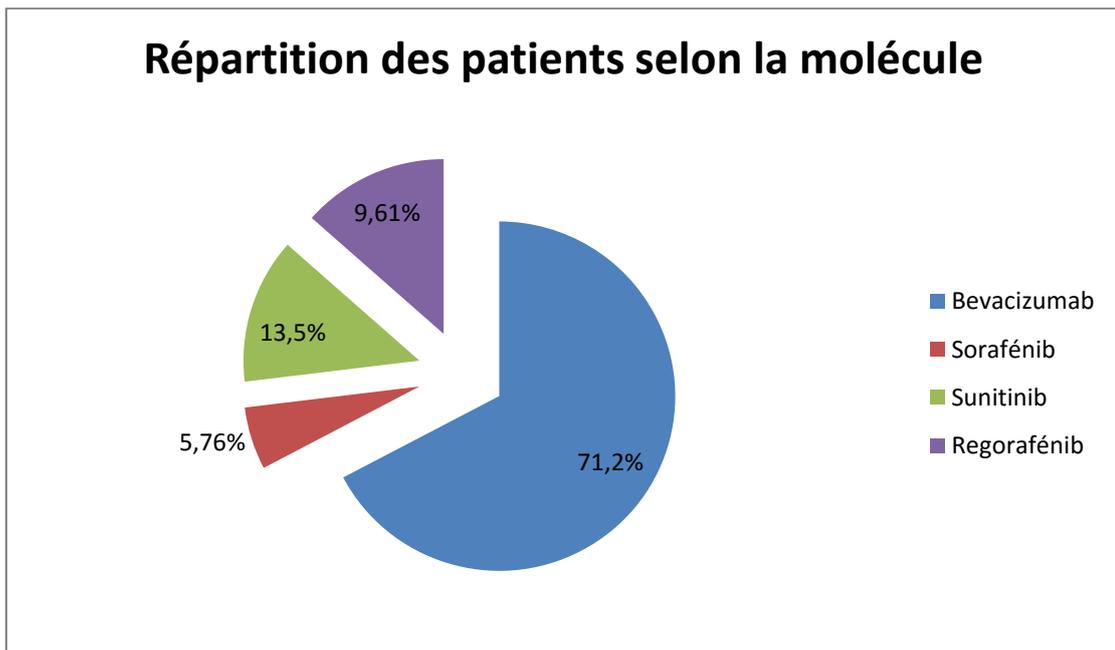
Chirurgie	Effectif	Pourcentage
NON	31	59,6
OUI	21	40,4
NON	31	59,6



On remarque que 31 des patients de la population n'ont eu une intervention chirurgicale.

## 2.8. Répartition des patients selon la molécule anti angiogénique : Figure 13

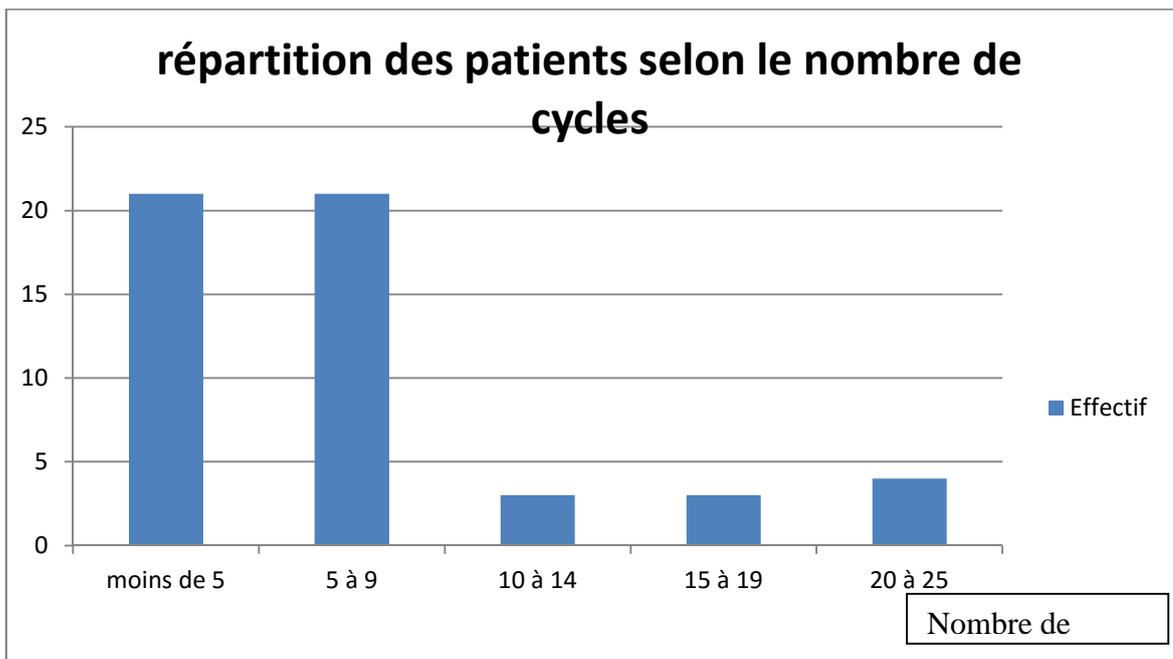
Molécule	Effectif	Pourcentage
Bevacizumab	37	71,2
Sorafénib	3	5,76
Sunitinib	7	13,5
Regorafénib	5	9,61
Total	52	100,0



On a trouvé que 71,2% des patients ont reçu le Bevacizumab, 13,5% ont reçu le Sunitinib, 9,61% ont reçu la Regorafénib et enfin que 5,76% qui ont reçu le Sorafénib.

### 2.9. Répartition des patients selon le nombre des cycles reçus : Figure 14

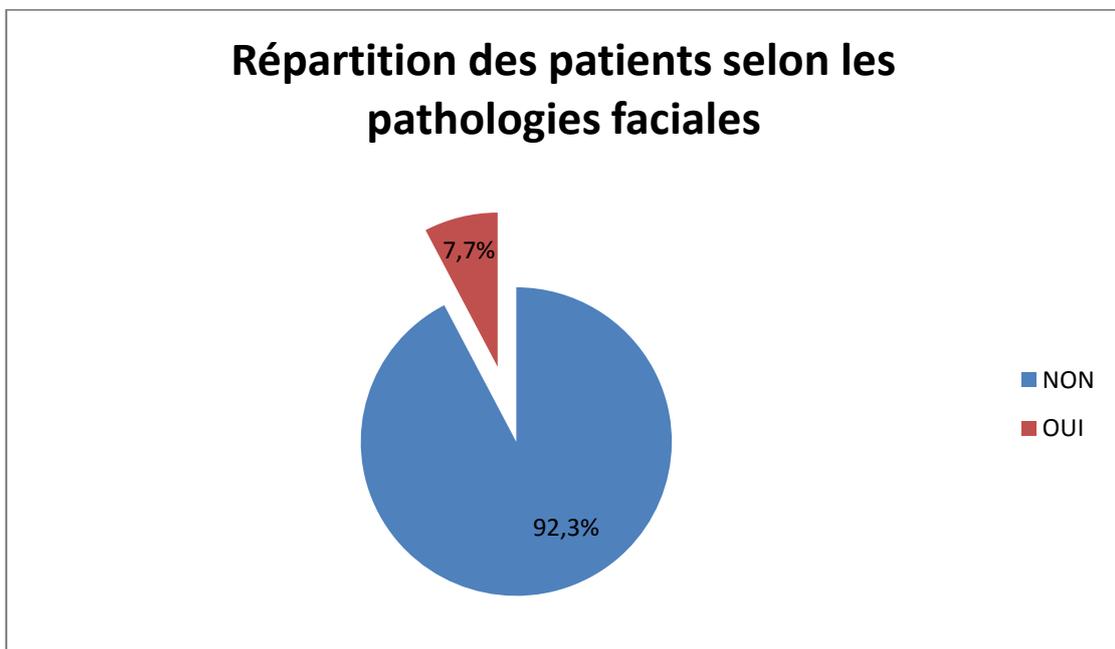
Nombre de cycles	Effectif	Pourcentage
moins de 5	21	40,4
5 à 9	21	40,4
10 à 14	3	5,8
15 à 19	3	5,8
20 à 25	4	7,7
Total	52	100,0



On remarque que les patients qui ont reçu beaucoup de cycles ne sont pas nombreux ( 4 malades ) par rapport aux autres nombreux (21 malades) qui ont reçu quelques cycles.

**2.10. Répartition des patients selon la pathologie faciale ( ATM / ADP) : Figure 15**

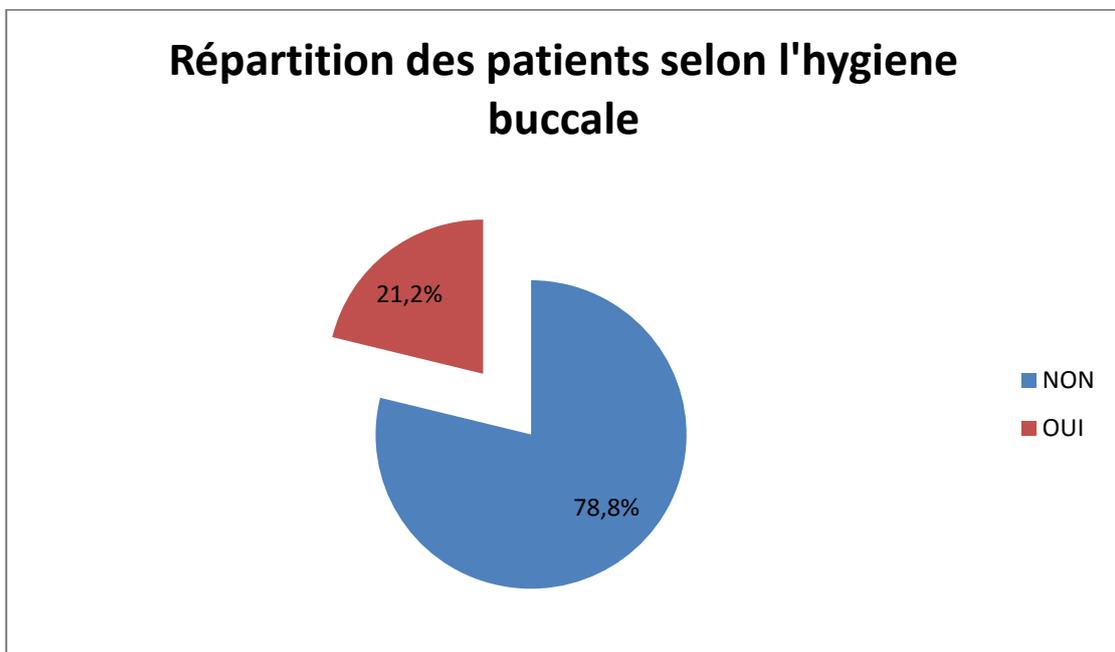
Pathologies faciales	Effectif	Pourcentage
NON	48	92,3
OUI	4	7,7
Total	52	100,0



Il y a 92,3% de la population n'ont pas de pathologies faciales contre 7,7% qui ne les présentent pas.

## 2.11. Répartition des patients selon la bonne hygiène buccale : Figure 16

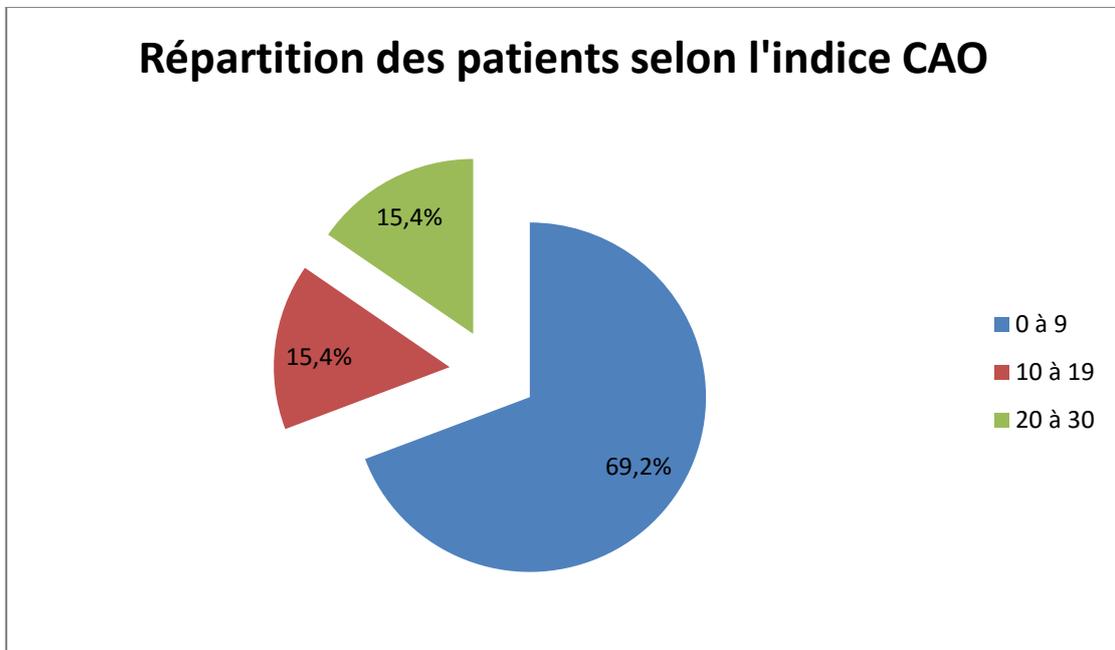
Hygiène buccale	Effectif	Pourcentage
NON	41	78,8
OUI	11	21,2
Total	52	100,0



On remarque que 41 des patients de la population ont une hygiène défectueuse et 11 autres ont une bonne hygiène.

**2.12. Répartition des patients selon l'indice CAO ( Cariée/ Absente /Obturée) : Figure 17**

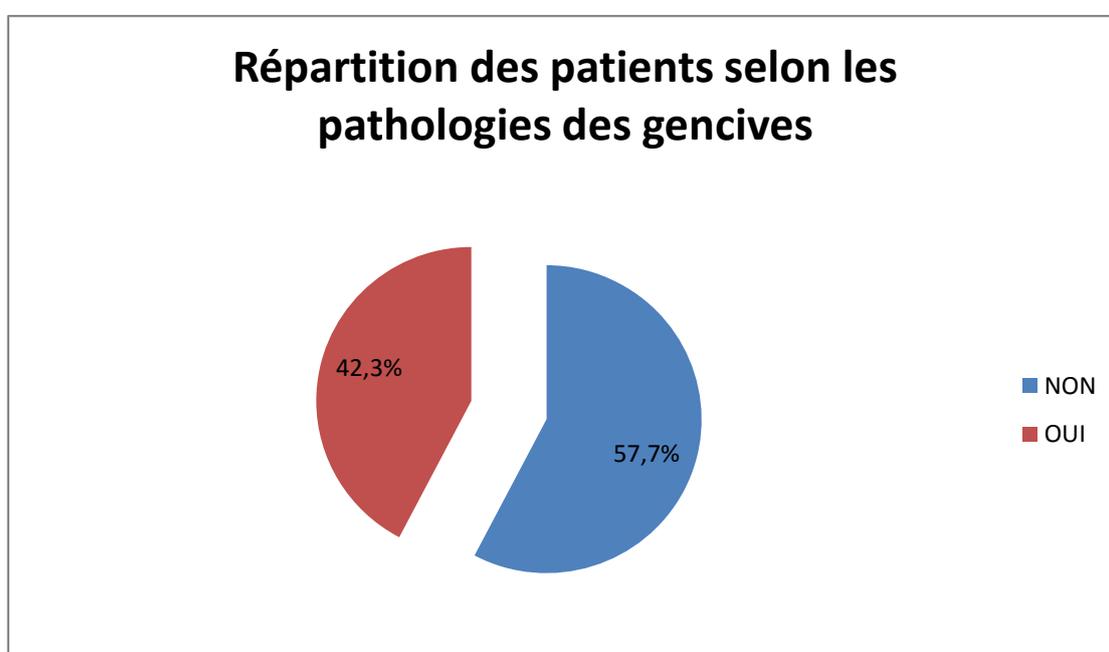
Indice CAO	Effectif	Pourcentage
0 à 9	36	69,2
10 à 19	8	15,4
20 à 30	8	15,4
<b>Total</b>	<b>52</b>	<b>100,0</b>



Il y a 36 des malades ont un ICAO bas inférieur à 9 et 16 autres ont un ICAO élevé supérieur à 19 .

### 2.13. Répartition des patients selon les pathologies des gencives : Figure 18

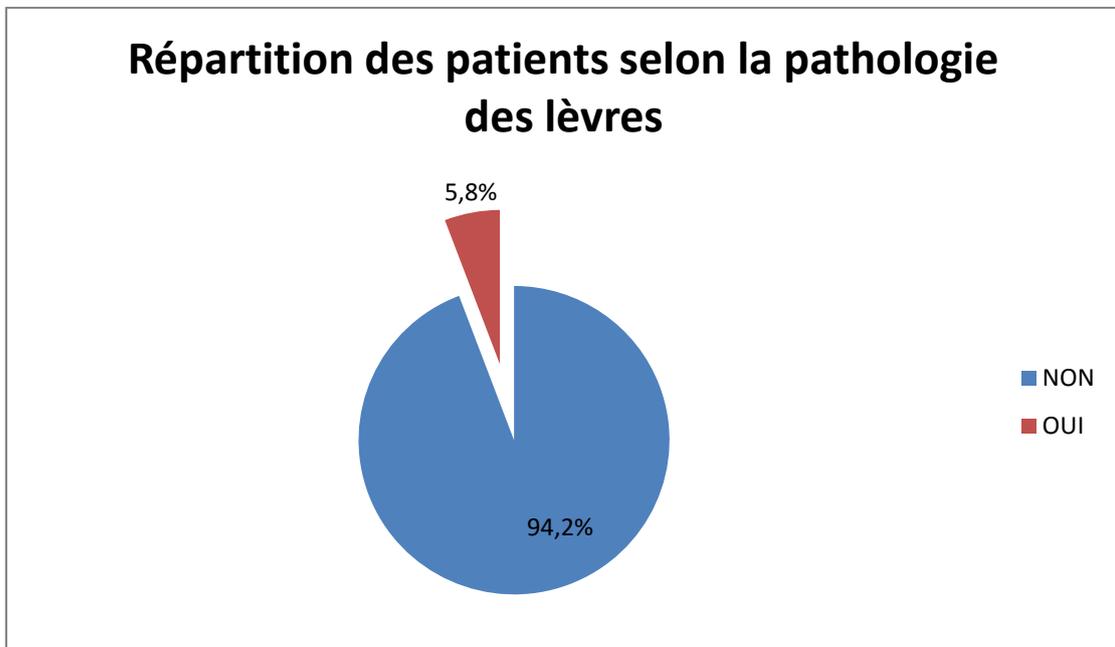
Pathologies des gencives	Effectif	Pourcentage
NON	30	57,7
OUI	22	42,3
Total	52	100,0



Plus de la moitié de la population n'ont pas de pathologies gingivales.

## 2.14. Répartition des patients selon les pathologies des lèvres : Figure 19

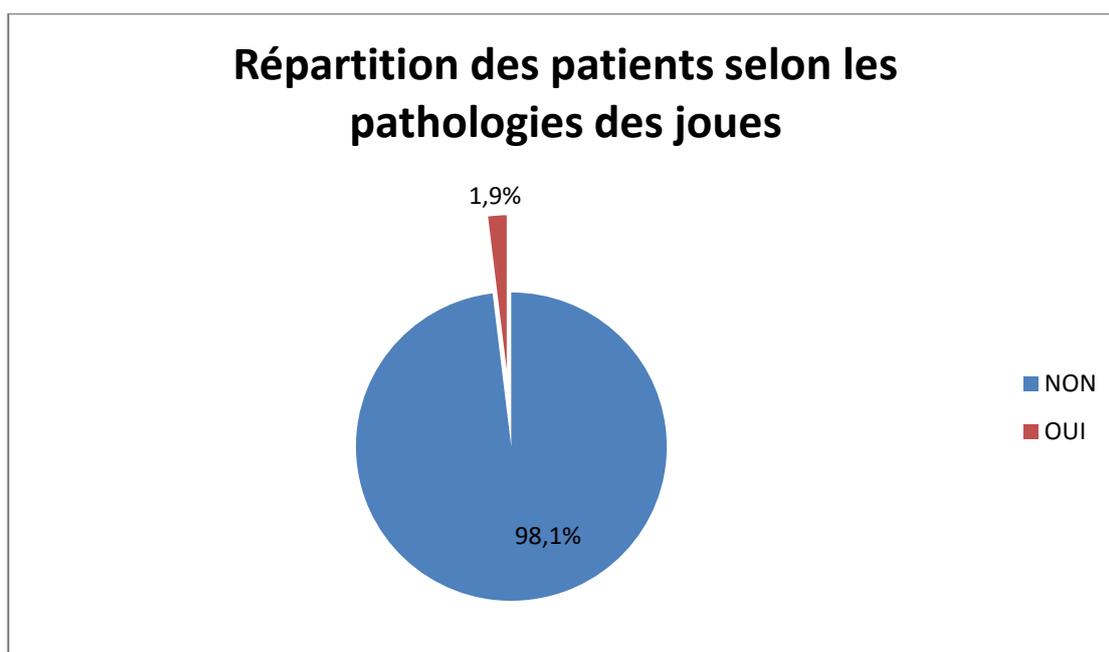
Pathologies des lèvres	Effectif	Pourcentage
NON	49	94,2
OUI	3	5,8
Total	52	100,0



Il y a pas presque de pathologies des lèvres dans la population avec un faible nombre de 4 malades.

### 2.15. Répartition des patients selon les pathologies des joues : Figure 20

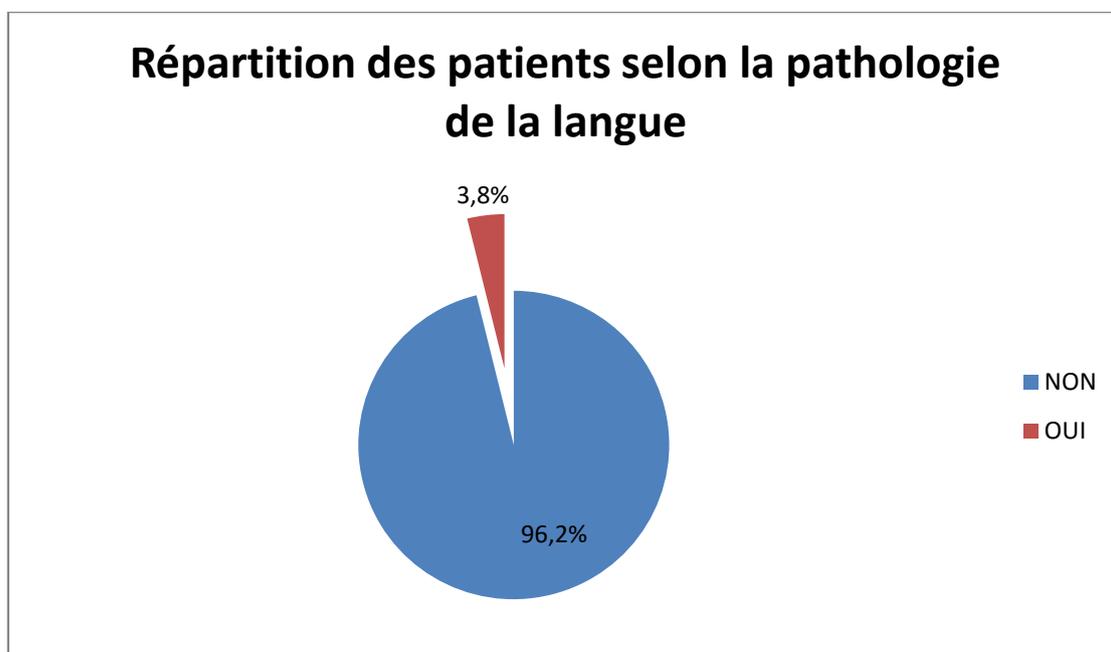
Pathologie de la joue	Effectif	Pourcentage
NON	51	98,1
OUI	1	1,9
Total	52	100,0



On remarque qu'un seul patient qui présente une pathologie des joues.

## 2.16. Répartition des patients selon les pathologies de la langue : Figure 21

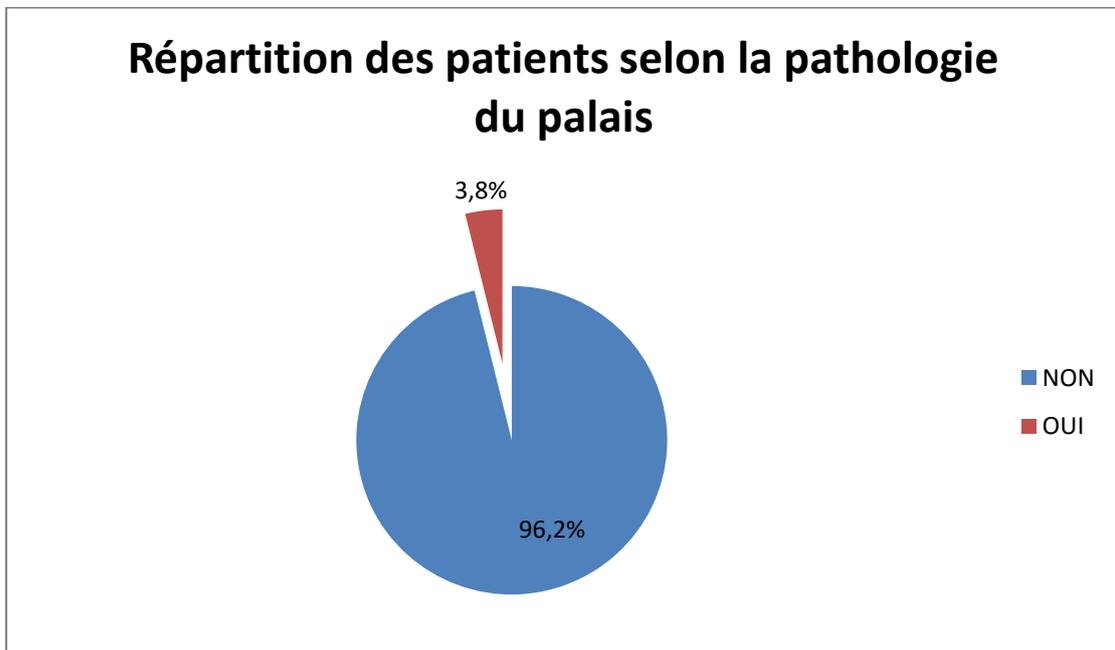
Pathologie de la langue	Effectif	Pourcentage
NON	50	96,2
OUI	2	3,8
Total	52	100,0



On a trouvé que 2 malades qui présentent une pathologies de la langue avec un pourcentage de 3,8% par rapport aux autres qui ne la présente pas.

**2.17. Répartition des patients selon les pathologies des palais : Figure 22**

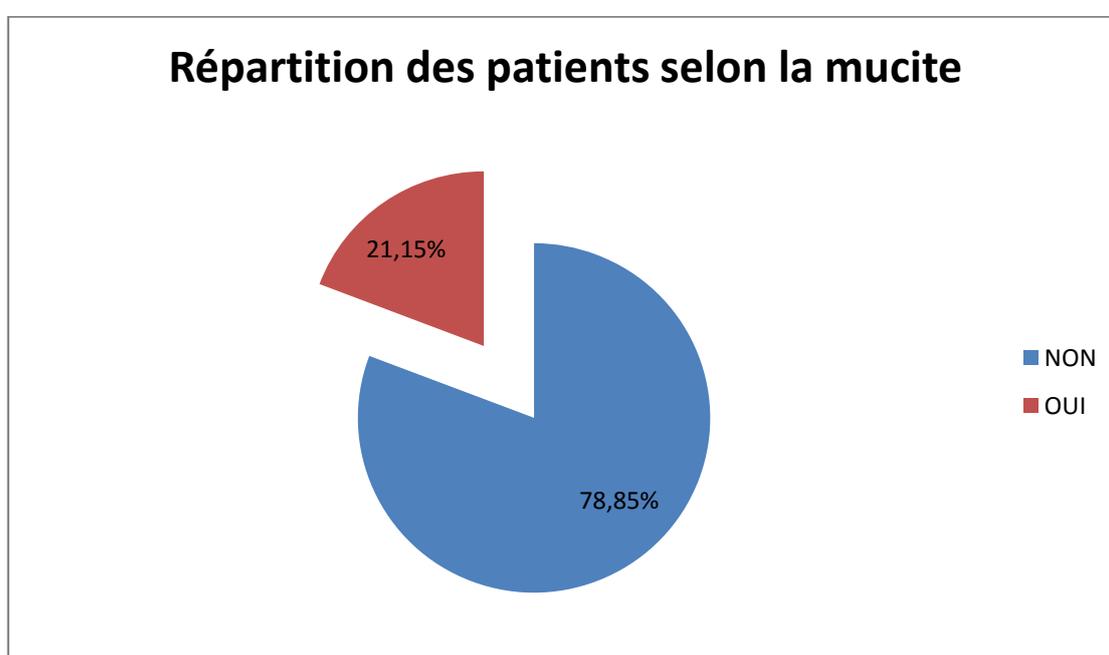
Pathologies du palais	Effectif	Pourcentage
NON	50	96,2
OUI	2	3,8
Total	52	100,0



Il y a 96,2% des patients ne présentent pas une pathologie du palais.

## 2.18. Répartition des patients selon la présence de mucite : Figure 23

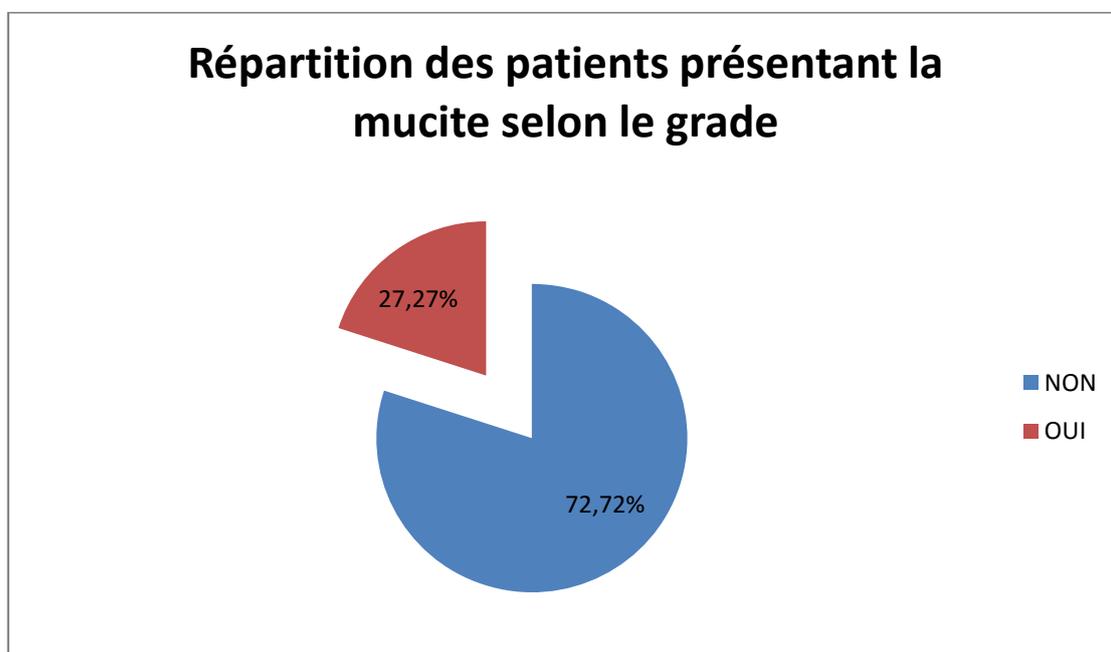
Mucite	Effectif	Pourcentage
NON	41	78,85
OUI	11	21,15
Total	52	100,0



On remarque que 41 patients de la population ne présentent pas une mucite avec un pourcentage de 78,85% ; par contre 11 autres la présente avec un pourcentage de 21,15% .

**2.19. Répartition des patients selon le grade de la mucite : Figure 24**

Grade de la mucite	Effectif	Pourcentage
1	8	72,72
3	3	27,27
Total	11	100,0

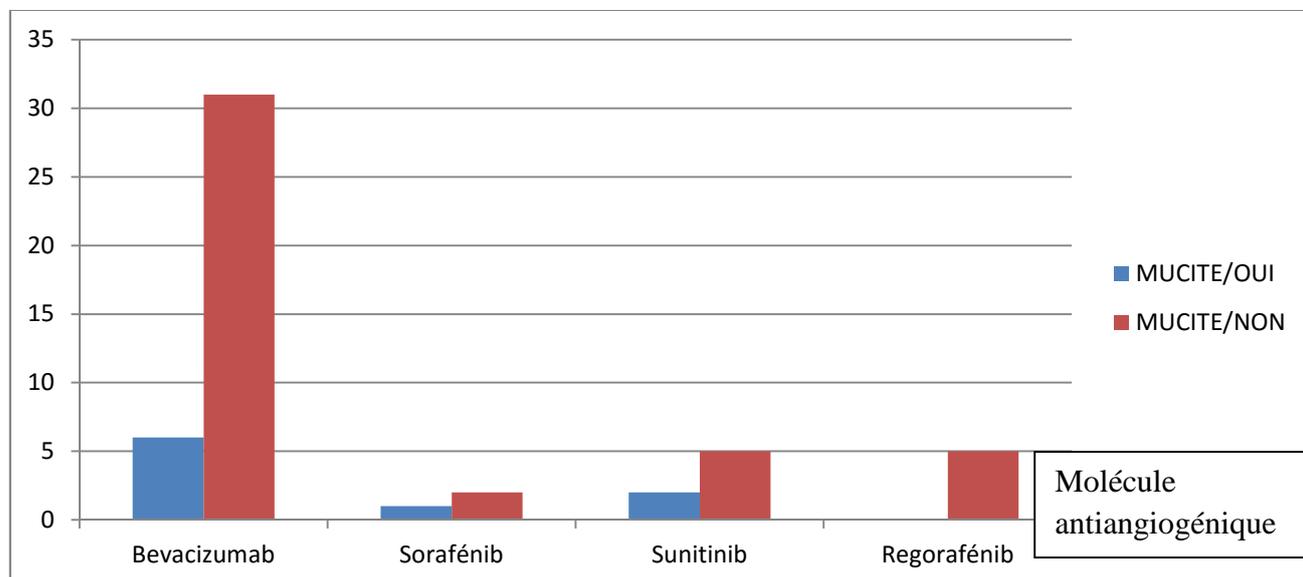


Parmi les 11 patients qui ont une mucite ; 8 présentent mucite de grade 1 ;

Et 3 seulement qui présentent mucite de grade 3 .

### 3. Donnés analytiques :

#### 3.1. Analyse de la présence de la mucite selon la molécule anti angiogénique : Figure 25



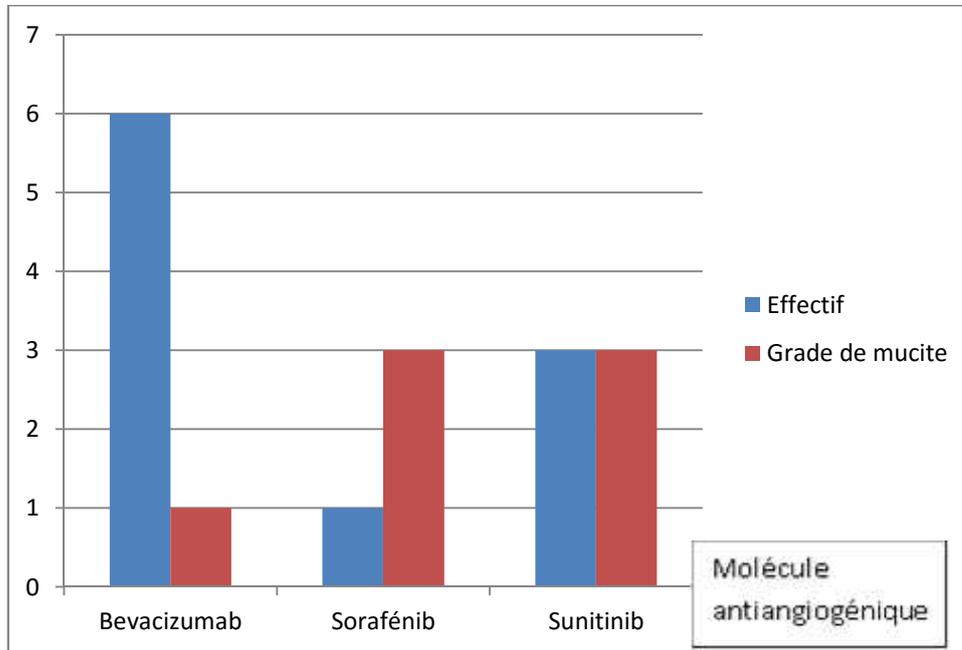
On a trouvé parmi les 37 patients qui sont sous **Bevacizumab** associé à une chimiothérapie classique , 6 patients ont développé une mucite tandis que 31 autres ne l'ont pas fait.

Parmi les 3 patients qui sont sous **Sorafénib**, un seul patient qui présente une mucite ;

On a trouvé aussi 2 patients sous **Sunitinib** développant une mucite et 5 autres sont sains ;

Et qu'aucun patient sous **Regorafénib** ne présente une mucite.

### 3.2. Analyse de grade de la mucite selon la molécule anti angiogénique : Figure 26



Les malades qui sont sous **Bevacizumab** présentent des mucites de grade 1 , alors que les malades qui sont sous **Sorafénib** et **Sunitinib** présentent mucite de grade 3.

## C. Discussion :

### 1. **Caractéristiques des mucites induites par anti angiogéniques :**

La mucite est le 3ème effet indésirable le plus fréquent après l'hypertension et la neutropénie.

Les mucites induites par les anti angiogéniques diffèrent de celles causées par les autres traitements anti cancéreux (chimiothérapie et radiothérapie).

Elles se caractérisent par des ulcérations aphtoïdes superficielles ; elles sont de forme ovoïde à fond pseudo-membraneux, de couleur grise-blanchâtre et bien délimitées par un contour érythémateux, justifient rarement l'arrêt du traitement.

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

### 2. **Incidence d'apparition des mucites :**

L'objectif de cette nouvelle étude est d'analyser le risque d'apparition des mucites provoquées par les molécules anti angiogéniques.

Dans un échantillon de 52 malades dont 7 sous sunitinib, 37 sous bevacizumab, 3 sous sorafenib et 5 sous regorafenib.

Dans notre étude 19.2% des malades sous anti angiogéniques présentaient des mucites (**Fig23**).

La molécule Sunitinib en premier lieu (42%), sorafenib en 2ème lieu (33%) et ensuite bevacizumab associé avec une chimiothérapie classique (16%) en et enfin le regorafenib (0% = absence totale de mucite dans l'échantillon) (**Fig25**).

Dans notre étude nous avons constaté que les mucites induites par l'anti angiogéniques étaient de grade 1 dans 80% des cas ou de grade 3 à 20% (**Fig 24**).

Sous bevacizumab (associé à la chimiothérapie) nous avons trouvé des mucites de grade 1 tandis que sous sunitinib et sorafenib les mucites étaient de grade 3 (**Fig 26**).

Nous avons constaté que ni l'âge ni le sexe n'avaient d'impact sur l'apparition des mucites. (**Fig 2,4**).

Selon la revue de littérature de *A.L. Watters et col.* [80] D'articles publiés entre 2000 et 2010, répertoriant les effets secondaires oraux des thérapies ciblées, des cas de mucites chez des patients traités simultanément par bevacizumab et chimiothérapie sont rapportés. cependant, lorsque le bevacizumab était administré seul, aucune stomatite n'a été décrite.

Selon une méta-analyse regroupant 85 études de *L.S. Elting et col.*, le risque relatif (RR) d'avoir une stomatite est significatif pour sorafenib (RR=3,3), sunitinib (RR=7,7) et bevacizumab (RR=1,8) (51) ; toutefois, dans la plupart des études concernant le

Bevacizumab, il était administré en concomitance avec de la chimiothérapie, nous ne pouvons donc pas affirmer sa relation de cause à effet.

L'étude de *S. Agbo-Godeau, et col* en 2011 [120] confirme nos résultats uniquement pour le sorafenib qui est le 1<sup>er</sup> incriminé (45%). Au contraire pour les deux autres molécules, il a été constaté que le bevacizumab provoquait des mucites en 2eme lieu (30%) ensuite viendra le sorafenib avec (25%).

Concernant l'étude faite par *V.Sibaud E. Vigarios* en 2014 [79] et confirmée en 2015 [82], dont les résultats coïncidaient avec les nôtres, où il a constaté que les mucites sous sorafenib avaient une fréquence de 20 à 38% et un degré moindre avec sorafenib et plus rare encore pour bevacizumab tandis que son incidence reste à déterminer avec regorafenib.

Pour l'étude faite par *Yuan A et col* en 2015 [91], les résultats étaient également compatibles avec notre étude sauf pour le regorafenib était incriminé dans l'apparition des mucites.

Dans un échantillon de 806 patients (172 sous sorafenib; 161 sous sunitinib ; 15 sous regorafenib et 159 sous bevacizumab) 199 présentaient des effets sur la cavité buccale en général dont 99 avaient des mucites selon le pourcentage suivant : 32% sunitinib, 14.5 sorafenib, 27% regorafenib et 6% pour le bevacizumab.

Dans l'étude de *Mario Lacouture, Vincent Sibaud* en 2018 [134], il a été confirmé que le sunitinib et le sorafenib étaient respectivement les molécules les plus incriminés dans l'apparition des mucites avec un pourcentage de 25%.

Donc, selon les résultats retrouvés, les anti angiogéniques peuvent provoquer des mucites mais cela dépend de la molécule utilisée, sans aucun facteur de risque identifié.

Cependant, afin de confirmer nos résultats et en tirer des conclusions, une étude avec un échantillon plus important est souhaitable.

## CAS CLINIQUES :

### **Cas n°1 : Extraction**

Il s'agit de Mm B.A âgée de 69 ans qui s'est présentée à notre consultation le 27/03/2019 munie de sa fiche de renseignements et un bilan sanguin correct pour l'extraction de la 23.

- Sur le plan général ; la patiente présente un cancer du côlon sigmoïde ayant nécessité un traitement par chimiothérapie et a ensuite commencer son traitement sous bevacizuma à une dose de 300mg.
- L'examen exobuccal ne révèle aucune anomalie.
- L'examen endobuccal a révélé une hygiène relativement bonne et un indice CAO de 9.
- La dent causale (23) était nécrosée.

#### **Conduite à tenir :**

4. Préparation psychologique de la patiente.
5. Motivation a hygiène bucco-dentaire.
6. L'extraction doit être la moins traumatisante possible.
7. Eviter l'anesthésie intra ligamentaire.

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

#### **Protocole opératoire :**

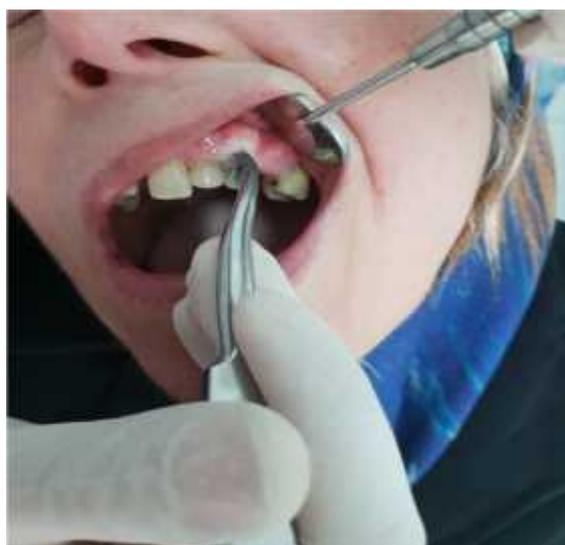
- Asepsie du champ opératoire.
- Anesthésie locale para apicale sans vasoconstricteur (3%) :





*Fig : Vue préopératoire.*

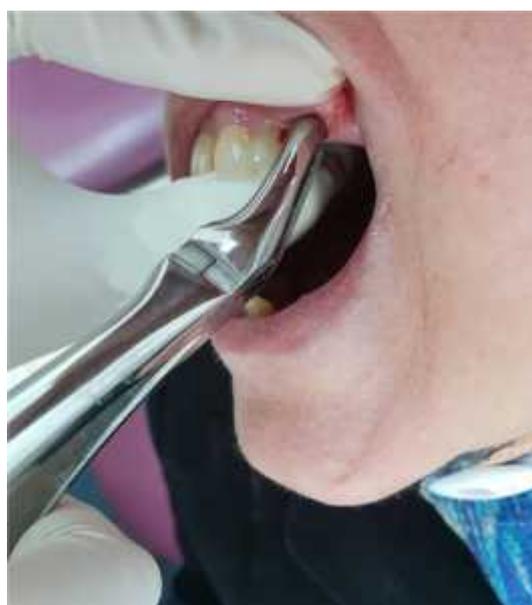
- Syndesmotomie :



- Luxation :



- Avulsion :



- Curetage alvéolaire.
- Hémostase locale.
- Sutures hermétiques
- Prescription d'antibiotiques (CLAMOXYL) et antalgique.



### Conseils post opératoires :

- iii. Eviter les aliments et les boissons chaudes.
- iv. Eviter les bains de bouche pendant les 24h qui suivent l'extraction.
- v. Proscrire les AINS et l'aspirine.
- vi. Prendre le paracétamol en cas de douleurs.
- vii. Informer le patient de consulter en cas d'hémorragie post-extractionnelle.

### Contrôle et suivi :

- viii. Le **1er contrôle** a eu lieu **une semaine** après pour ablation des fils de sutures ; nous avons constaté un retard de la cicatrisation suite à une alvéolite sèche avec débris alimentaires au niveau de l'alvéole.



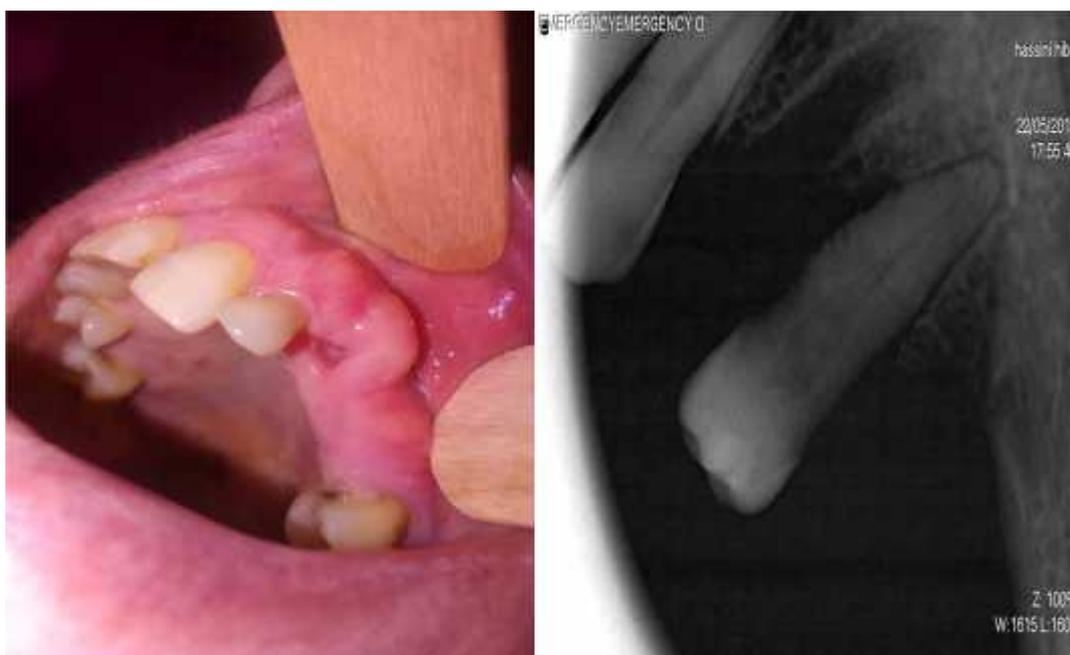
- ix. Un lavage de l'alvéole au sérum physiologique a été effectué.



- x. Un **2eme contrôle** après 15 jours : bonne évolution de la plaie mais toujours un retard de cicatrisation.



- xi. Un 3eme contrôle était fait après 1 mois : Amélioration mais encore un retard de cicatrisation.
- xii. Un contrôle clinique et radiologique (rétro alvéolaire) de **2 mois** a été effectué : Début d'ossification mais toujours un retard de cicatrisation.



**Contrôle après 3 mois :**



**Amélioration de la cicatrisation mais qui n'est pas encore totale.**

## Cas n°2 : Mucite

Il s'agit de Mm R.K âgée de 59 ans dont nous avons consulté 20/01/2019 au niveau du service d'oncologie du CHU Frantz Fanon Blida.

- ✓ Sur le plan général ; la patiente est diabétique et présente un cancer du rein ayant nécessité un traitement par anti angiogéniques sous Sunitinib à une dose de 50mg avec 6 cycles.
- ✓ L'examen exobuccal révèle une coloration jaunâtre des téguments de la face.
- ✓ L'examen endobuccal :
  - La patiente est édentée totale.
  - Une coloration jaunâtre a été retrouvée au niveau de la muqueuse orale.
  - Nous avons diagnostiqué une **mucite de grade 3** car la patiente présente les signes suivants :
    - Présence d'érythème, de desquamations et d'ulcérations importantes au niveau du palais et des crêtes supérieures et inférieures.
    - La patiente se plaint de douleurs importantes au niveau de la cavité buccale qui gêne voir empêche sa nutrition.



**Conduite à tenir :**

- Rassurer la patiente.
- Prescription de solution préparée à base d'eau bicarbonatée + carpule d'anesthésie sans vasoconstricteur 2% + 1 flacon d'Eludril. A utilisé jusqu'à 8 fois par jour.
- Complément nutritionnel (FORTIMEL).
- FUNGIZONE.
- CODOLIPRANE.
- Prière de faire un Bilan FNS.

**Contrôle après 2 mois :** Amélioration et disparition totale de la mucite.

**Cas clinique n°4 : (Ostéonécrose)**

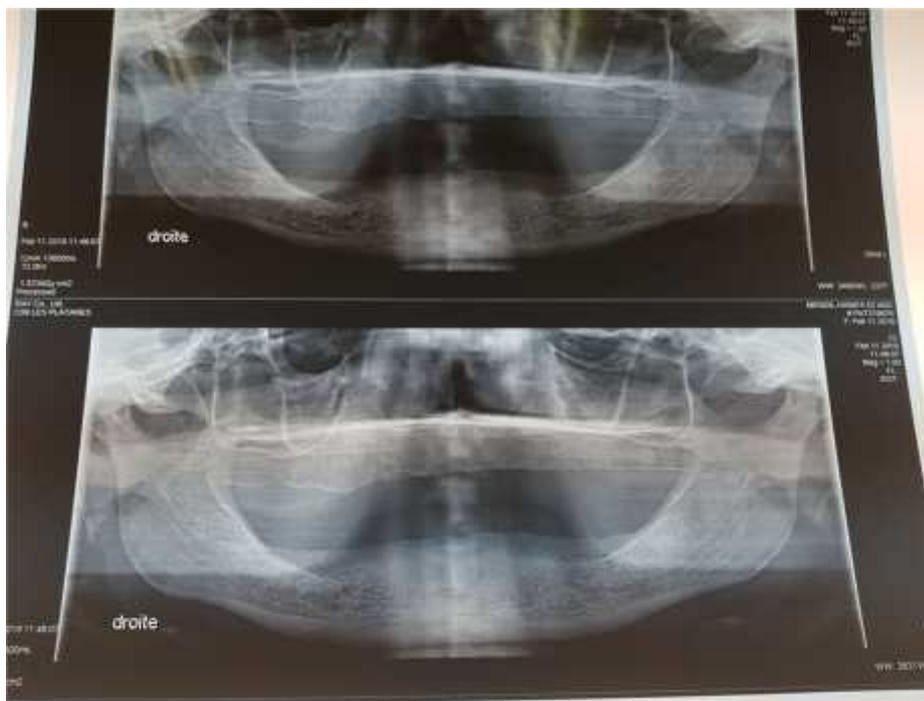
Il s'agit de Mm M.H âgée de 53 ans s'est présentée à notre service le 06/02/19 munie de sa fiche de renseignements pour des douleurs importantes au niveau des régions molaires inférieures favorisées par le port d'une prothèse inadaptée.

- Sur le plan général, la patiente présente un sarcome rénal ayant nécessité un traitement chirurgical complété un traitement par anti angiogénique (Regorafenib + Denosumab) Dose 80/120 mg.
- L'examen exobuccal ne révèle aucune anomalie.
- L'examen endobuccal :
  - Patiente édentée totale.
  - Présence de lésions muqueuse mettant à nu l'os nécrosé sous-jacent au niveau de la région molaire inférieure droite d'environ 5 mm à droite et environ 2 à 3mm dans la région retro molaire gauche.
  - La patiente souffre de douleurs importantes à ce niveau.



### Conduite à tenir :

- Bilan radiologique primitif ou panoramique dentaire ne met en évidence aucune lyse osseuse à cette région.



**1ere séance :** La patiente a bénéficié à des bains de bouche au métronidazole et une prescription médicamenteuse (Antalgique).

Le traitement par Denosumab a été arrêté par le médecin traitant.

La patiente est perdue de vue ensuite revenue après 3 mois souffrant d'un accident infectieux type cellulite suppurée.

### Protocol d'urgence :

- La patiente a bénéficié d'un traitement chirurgical type drainage.





-Rinçage avec le Métronidazole 0,5%



- Badigeonnage avec la Bétadine



-Anesthésie



-Ouverture à l'aide de lame bistouri



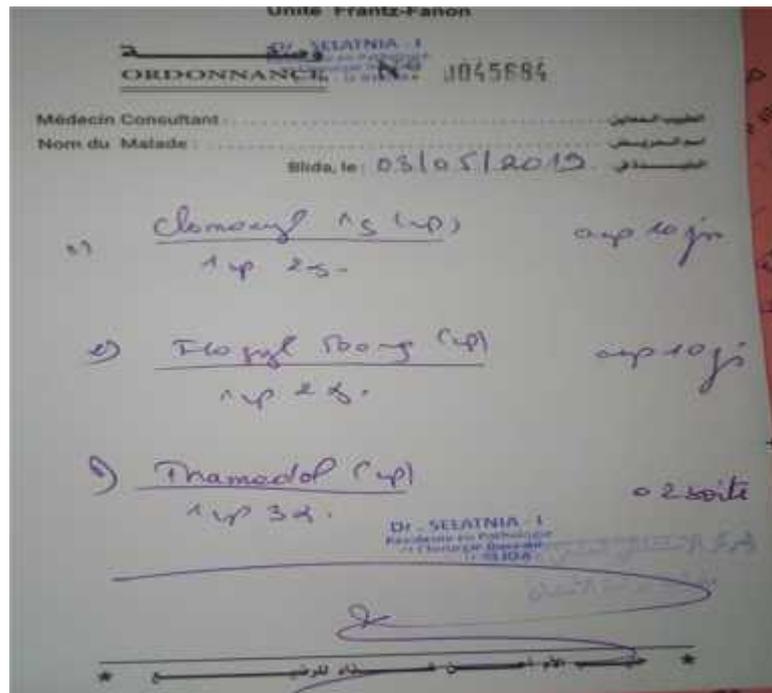
-Drainage



-Rinçage avec la Bétadine



-Mettre une compresse en laissant la lésion ouverte.



-Prescription médicamenteuse (ATB+Antalgique)

- Un cone beam a été demandé.





Le Cone Beam a révélé une destruction de la table externe et une masse osseuse pathologique.

**Contrôle après 1 semaine :**

Régression de la lésion, mais le problème de l'ostéonécrose est toujours présent.

## **Conclusion :**

Bloquer l'angiogénèse tumorale est un objectif thérapeutique qui affranchit de la complexité de la cellule tumorale.

Ce travail a présenté les principaux anti angiogéniques en oncologie qui du fait de leur utilisation relativement récente, leurs effets indésirables ne sont parfois individualisés qu'après leur commercialisation, un suivi prospectif des patients traités doit donc être systématiquement mis en place.

Nous avons détaillé dans ce travail les principales manifestations orales qui peuvent être observées avec ces nouvelles thérapies telles que les xérostomies, la langue géographique, les ostéonécrose des maxillaires, les dysgueusie... Avec un accent particulier sur les mucites qui semblent sous-estimés car l'intensité, la répercussion sur l'état général et le retentissement sur la qualité de vie du patient sont faibles, ce qui explique le manque d'intérêt pour la recherche de ces derniers par rapport aux effets généraux.

La gestion de cette toxicité orale permet une meilleure qualité de vie du patient, et donc favorisera les chances de réussite du traitement anticancéreux, qui est le rôle du médecin dentiste.

Ce travail a donc pour but de guider la pratique quotidienne des omnipraticiens et les familiariser avec les problèmes induits par le cancer, tant par le malade et sa maladie que par les traitements et leurs conséquences et pour qu'ils puissent ensuite mettre en place une prévention efficace, et après la discussion avec le médecin prescripteur adapter une prise en charge adéquate selon chaque patient.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Lacave R, Larsen C-J, Robert J. Cancérologie fondamentale. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005.
2. Morère JF, Bouillet T, Crépin M. Le cancer pour les nuls. Paris: First éd.; 2011. 295 p.
3. Institut National du Cancer (INCa).
4. Larousse médicale. Edition 2006.
5. Janin N. Introduction au processus de la cancérogenèse : les cancers sont des maladies génétiques somatiques. Rev Méd Int. 1994;15(12):821–9.
6. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7e éd. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.309 p.
7. Union for International Cancer Control (UICC). TNM classification of malignant tumours. 7ème Éd. 2009.
8. Moreau A.Giammarile F./ Quémard-barrali G.floret) Ligue contre le cancer 2011.
9. Maranninchi D, Houvenaeghel G, Viens P, Cowen D. Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie.
10. Comprendre la radiothérapie. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2009.106p.
11. COHEN-JONATHAN MOYAL E., Thérapies antiangiogéniques et radiothérapie : du concept à l'essai clinique, Masson Elsevier, Paris, Encycl Med Chir, Cancer radiothérapie 2009,13 (6/7) : 562-567.
12. Lapeyre M, Coche-Dequéant B, Moreira J-F, Le Bourhis J, Peiffert D. Curiethérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. Cancer/Radiothér. 2013;17(2):1305.
13. Comprendre la chimiothérapie. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2011. 127 p.
14. Loeper M, Hazard R, Justin-Besançon L, Legroux R Professeur, Régnier J, Sannié C.Chimiothérapie. Paris : Masson; 1942.
15. Najm SA, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. MBCB Med Buccale Chir Buccale.2008;14(1):5 – 18.
16. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées: vers une nouvelle toxicologie? Pathol Biol. 2012;60(4):234–8.
17. Raymond É. Le concept de cible en cancérologie. 2ème Éd. Paris : John Libbey Eurotext; 2009, 144p. (Thérapie ciblée des cancers, n°2).
18. Crémoux P. Signatures moléculaires des cancers. Paris : John Libbey Eurotext ; 2012,132p. (L'innovation thérapeutique en cancérologie, n°6).
19. Valentin T, Bonnet D, Guimbaud R. Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF. Hépatogastro 2011 ; 18 : S4-S17.
20. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actualités pharmaceutiques. 2015 ;546 : 57-61.
21. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. Revue méd interne. 2009;30(5):416–24.
22. Elaine N. Marieb, Katja Hoehn, Anatomie et physiologie humaine (Adaptation de la 8e édition américaine), adaptation française : Linda Moussakova et René la chaîne.
23. Philippe de Moerloose, Françoise Boehlen, Service d'Angiologie et Hémostase, Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève, cours d'hémostase 2005-2006.

24. Mélanie Guyot. Les thérapies anti-angiogéniques : entre espoir et réalité. Vers l'identification de marqueurs prédictifs et de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer du rein. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis, 2013. Français.
25. North S, Moenner M, Bikfalvi A. Recent developments in the regulation of the angiogenic switch by cellular stress factors in tumors. *Cancer Lett* 2005 ; 218 : 114.
26. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 401-410.
27. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000 ; 407 : 249-257.3
28. Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale ; Alain RAVAUD ; ETMIS2012\_Vol8\_No1 (2) .
29. Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Patard J. Voies moléculaires de l'angiogénèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. *Prog. Urol.* 2005;15:1021-1029.
30. Feige JJ. L'angiogénèse tumorale : progrès récents et défis persistants. *Bull cancer.*2010 ; 99 : 1305-1310
31. Thérapeutiques antiangiogéniques des tumeurs solides. *Rev. Med. Interne.* 2007;28:S7-8.
32. Roche en oncologie: [www.roche.com/media/media\\_backgrounder/media\\_oncology.htm](http://www.roche.com/media/media_backgrounder/media_oncology.htm)
33. Guérin S, Hill C. Épidémiologie des cancers en 2010 ; comparaison avec les USA. *Bull Cancer* 2010 ; 97 : 47-54.
34. Registre des tumeurs d'Alger INSP 2004. Pr R. Lattafi, Dr H. Meskine, Dr M. Naam, Dr MM. Nouar, Pr A. Kabir, Pr B. Saari, Pr Z. Boudaoud, service de pathologie et chirurgie buccales, CHU Alger-centre.
35. Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine (30 juin 2015).
36. Mechanisms of Anti-Angiogenic Therapy Roser Pons-Cursach and Oriol Casanovas),
37. *Ann Biol Clin* 2013 ; 71 (5) : 527-35 Anti-angiogenic therapies: from theory to practice.
38. Sandarine Faivre, Eric Raymond, 2008 (thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie) p55.
39. Sophie pastel-viney/Jean-charles soria. Livre : Le ciblage de la voie VEGF. 2012.P27.
40. Bikfalvi A ,Javerzat S,Perollet C,Savona C.angiogénèse et cancer.*Bull cancer.*1997.sept ;84(9) :885-890
41. Stephane Vignot, JEAN CHARLES SORIA Thérapies moléculaires ciblées : de la biologie aux applications cliniques.
42. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:125-134.
43. Pr R. Lattafi, Dr H. Meskine, Dr M. Naam, Dr MM. Nouar, Pr A. Kabir, Pr B. Saari, Pr Z. Boudaoud. Le traitement du cancer, par les anti-angiogéniques: leurs effets, sur la cavité orale ;
44. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:378-390.
45. Boige V, Barbare J, Rosmorduc O. Utilisation du sorafenib (Nexavar) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé : recommandations PRODIGE AFEF. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008;32:3-7.
46. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) : NCT00126503. Sorafenib and Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer.

47. Dal Lago L, D'Hondt V, Awada A. Selected combination therapy with sorafenib: a review of clinical data and perspectives in advanced solid tumors. *Oncologist*. 2008;13:845-858.
48. André T, Dumont SN. Regorafenib approved in Metastatic Colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2013 Oct 1;100(10):1027-1029.
49. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov10;29(32):4286-93.
50. Chung C, Pherwani N. Ziv-aflibercept: a novel angiogenesis inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Nov 1;70(21):1887-96.
51. *Ann Biol Clin* 2013 ; 71 (5) : 527-35 Les thérapies anti-angiogéniques :de la théorie à la pratique.
52. JADA 149(2) February 2018 Targeted cancer therapies, Oral health care implications.
53. Thèse : EFFETS SECONDAIRES CUTANES DES TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGENIQUES : SORAFENIB, SUNITINIB, ET BEVACIZUMAB MISE AU POINT SUR LES REACTIONS ACRALES octobre 2015.
54. Recent Advances in Anti-Angiogenic Therapy of Cancer Rajeev S. Samant and Lalita A. Shevde ; *Oncotarget* March, Vol.2, No 3, 2011; 2: 122 – 134.
55. *Journal of Advanced Research: Anti-angiogenic agents for the treatment of solid tumors: Potential pathways, therapy and current strategies – A review* Volume 8, Issue 6, November 2017, Pages 591-605.
56. Bertolini F, Shaked Y, Mancuso P, Kerbel RS: The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards marker and target identification. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 835-45.
57. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS: Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006 ; 3 : 24-40.
58. Midgley R, Kerr D: Bevacizumab--current status and future directions. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 999-1004.
59. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, Stalter S, Shak S, Adelman D: Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 843-50.
60. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, Gaudreault J, Novotny W, Fyfe G, Adelman D, Stalter S, Breed J: Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody tovascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 851-6.
61. Elain N Mareib, Anatomie et physiologie humaine, 4e édition (1999)
62. G. Gouli, Anatomie topographique maxillofaciale, Encyclopédie Médico-Chirurgicale 28-070-M-10.
63. Vaillant, D. Goga, Dermatologie buccale, 1997 chapitre 1, 2, 3.
64. Breton, Traité de Sémiologie et Clinique Odonto-Stomatologique.
65. Thèse : EVALUATION DES PANSEMENTS INTRA ALVEOLAIRES POST - EXTRACTIONNELS : A PROPOS DE 150 CAS. Maïmouna GUEYE.2005.
66. Parodontologie et dentisterie implantaire LAVOISIER MEDECINE SCIENCES.
67. Florence Pierlot, Influence de l'état générale sur la cicatrisation en milieu buccal, présenté et soutenu publiquement le 15 novembre 2002.

68. S.chbicheb, F.Hakkou, W.El Wady, Troubles de l'hémostase : manifestations buccales et prise en charge, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 22-048-A-10, (2014).
69. B. Pellat, Salive et milieu buccal, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 28-150-H-10 (2010).
70. Les soins bucco-dentaires chez le patient cancéreux: essai de protocoles. Th: Chir. Dent., Nancy :1997
71. Les alvéolites post-extractionnelles : étude clinique. Th. : Chir. Dent. : Nancy: 1999
72. Le rôle de la salive dans la cicatrisation des muqueuses buccales.Th. : Chir. Dent. : Nancy: 2002;
73. Miles D. Management of toxicity in patients receiving therapy with bevacizumab. Eur J Cancer 2008;29—39.
74. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.
75. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
76. CAQUELIN-GUYOT P. Effets secondaires cutanés des traitements anti-angiogéniques: Sorafenib, Sunitinib, et Bevacizumab. Mise au point sur les réactions acrales, thèse, université HENRI POINCARÉ NANCY 1, France, 2010, 136p.
77. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. Drug Saf. 2013 Jul;36(7):491-503.
78. EFFETS SECONDAIRES DU BÉVACIZUMAB EN CANCÉROLOGIE Expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès ( À travers une étude de 137 cas de cancer colorectal métastatique) THESE PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/02/2018.PAR M. YECHI Mohamed.
79. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Ann Dermatol Vénérologie. mai 2014;141(5):354-63.
80. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. Oral Oncol 2011;47:441-8.
81. 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.
82. Vigarios E, Sibaud V. Toxicités orales des traitements anti-cancéreux. Médecine Buccale Chirurgie Buccale. 2015, 21(3): 149-155.
83. Buccodental side effects of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. M Gilibert, M Provansal1, M Cappiello1, Y Walz2, N Salem, C Tarpin1, S Brunelle4, J Thomassin and G Gravis.
84. Abensour M, Grosshans E. Langue géographique ou glossite migratoire bénigne. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Nov 1999; 126 (11): 849.
85. Di Lorenzo G., Porta C., Bellmunt J., Sternberg C., Kirkali Z., Staehler M, et al. Toxicities of Targeted Therapy and Their Management in Kidney Cancer. Eur Urol. 2011 ; 59 : 526–540.
86. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. Br J Haematol. 2000;110(2):292–9.
87. 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 Nurs 2012;16:172-84

88. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161:1045-51.
89. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *The Journal of Supportive Oncology*. 2007;5(9 Suppl 4):3-11.
90. 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.
91. Anna Yuan, DMD, and Sook-Bin Woo, DMD, MMS. Adverse drug events in the oral cavity. Vol. 119 No. 1 January 2015.
92. Emmanuelle Vigarios & Joel B. Epstein & Vincent Sibaud. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* (2017) 25:1713-1739.
93. Andra M Popa, Kelly Valla, Latha Radhakrishnan, Sandra Cuellar, and J Lee Villano. Bevacizumab-Induced Oral Mucositis in Background of Cutaneous Plaque-Type Psoriasis. *The Annals of Pharmacotherapy* n 2012 November, Volume 46 n e32.
94. IGOR T. GAVRILOVIC, YEVGENIY BALAGULA, ALYX C. ROSEN, VIJAY RAMASWAMY, MAURA N. DICKLER, IRA J. DUNKEL, MARIO E. LACOUTURE. Characteristics of Oral Mucosal Events Related to Bevacizumab Treatment. *The Oncologist* 2012;17:274-278.
95. CHRISTINE B. BOERS-DOETS, JOEL B. EPSTEIN, JUDITH E. RABER-DURLACHER, JAN OUWERKERK, RICHARD M. LOGAN, JAN A. BRAKENHOFF, MARIO E. LACOUTURE, HANS GELDERBLOM. Oral Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: A Structured Literature Review. 2012;17:135-144.
96. Saravanan K. Krishnamoorthy, Valerie Relias, Sunit Sebastian, Vijay Jayaraman and Muhammad Wasif Saif. Management of regorafenib-related toxicities: a review. *Ther Adv Gastroenterol* 2015, Vol. 8(5) 285-297.
97. Sali Al-Ansari<sup>1</sup> & Judith A. E. M. Zecha & Andrei Barasch<sup>1,3</sup> & Jan de Lange & Fred R. Rozema & Judith E. Raber-Durlacher. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep* (2015) 2:202-211.
98. Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:266-73.
99. Schutz FA., Jardim DL., Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2011 ; 47 : 1161-1174.
100. Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GEOQ). Guide de ressource : effets indésirables fréquents des traitements ciblés. *ONCible*. 2015 ; 236p.
101. Joly F., Bouhier-Leporrier K., Delcambre C., Gervais R., Henri P., Lamy E. et al. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. *Les livrets de médecine pratique*. 2011 : 65p.
102. Massard C., Patard JJ., Hermine O., Ravaud A. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires iatrogéniques. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : S79-S94
103. C. Bertholom. Risques infectieux et anticorps monoclonaux utilisés pour le traitement des maladies systémiques ou hématologiques. *Option/Bio*. 2009.

104. Chevreau C., Méjean A., Pocard M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : complications de la chirurgie. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : S61-S67.
105. Funakoshi T., Latif A., Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013
106. ZIENER N. Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale: quel type d'outil pour le pharmacien d'officine, thèse pour le diplôme d'état de doctorat en Pharmacie, Université Joseph Fourier, Grenoble, France, 2012.
107. Risque hémorragique et anti-angiogéniques. Anti-angiogenic therapies and hemorrhagic risk ; J. Ayllona, G. Pignotb, *Progrès en urologie* (2010) 20 Suppl. 1, S20-22(ELSEVIER MASSON).
108. Association Francophones des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) Chimiothérapie et soins bucco-dentaires. Référentiels inter-régionaux. Version revue en 2014. [http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Chimiotherapie\\_et\\_soins\\_buccodentaires.pdf](http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Chimiotherapie_et_soins_buccodentaires.pdf).
109. Sotto JJ. Conduite à tenir devant une thrombopénie. *Corpus médical*, Faculté de médecine de Grenoble : 2005.
110. Demoersman. J, Soueidan A., Corre P., Pers JO. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale* 2014 ; 115 : 152–163.
111. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011.
112. Gounant V., Milleron. B, Assouad J., Gligorov J., Lavole A., Wislez M. et al. Bevacizumab et actes invasifs : recommandations pratiques. *Rev Mal Repir* 2009 ; 26 : 221–226.
113. Éric Dansin ; Anti-angiogéniques, cicatrisation et chirurgie, Aspects pratiques ;;Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France. *VEGF Actu* N° 32 • Septembre 2013.
114. Chen, H. X., & Cleck, J. N. (2009). Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 6(8), 465–477.
115. Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis). *Bull Cancer* 2011 ; 98 : S117-S126.
116. AFSOS version n 03 Date 12 /10/2011 « Procedure et prevention des traitements des mucites buccales chimio et radio induites.
117. AFSOS Pr Rene Jean Pensadoun (centre haute energie, Nice « Mucites bucco pharyngées et traitements anti cancéreux » .
118. DRIDI S-M, EJEIL A-L. La langue géographique, dermatologie buccale, revue d'odontostomatologie, 2009, (p1-p3).
119. Bensadoun R., Collangettes D, Fricain J-C. 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 inhibiteur de mTOR. *Lett Cancérologue*. mars 2014;XXIII(3):124.
120. Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein: effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis). *Bull Cancer* (Paris). 2011;98(3):S117–S126.

121. 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*. janv 2012;17(2):274-8.
122. Fricain JC. Les lésions blanches de la muqueuse buccale et autres lésions à potentiel malin. *Conférences des Journées Dentaire de Nice (JDN) 2015*.
123. Eilers J, Berger AM, Petersen MC. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum* 1988 ; 15 : 325-30.
124. AFSOS. Mucites et candidoses. *Oncologie* 2011;13(7):429-36.
125. Wadhawan R, Solanki G, Bhandari A, Rathi A, Dash R. Role of laser therapy indentistry: a review. *Int J Biomed Res* 2014;5:153-7.
126. Ottaviani G, Gobbo M, Sturnega M, Martinelli V, Mano M, Zanconati F, et al. Effect of class IV laser therapy on chemotherapy-induced oral mucositis: aclinical and experimental study. *Am J Pathol* 2013;183:1747-57.
127. Yavuz B, Bal Yılmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J PediatrOncol Nurs* 2015;32:47-56.
128. El Bousaadani A, et al. Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux : recommandations pratiques. *Cancer Radiother* (2016).
129. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhira BM. Low levellaser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in headand neck cancer patients – a triple blinded randomized controlled trial. *Radio-ther Oncol* 2012;104:349-54.
130. Planc, on M, Debrabant R, Boulot P, Labrosse-Canat H, Farsi F. Prévention et prise en charge des mucites et candidoses radio- et/ou chimio-induites. *Hematologie* 2016.
131. GUINAND, Nils, DULGUEROV , Pavel, GIGER Roland. Xérostomie radio-induite : prévention, traitement, perspectives. *Revue médicale suisse*, 2007, vol.3 no127, p2225-9.
132. Thèse pour diplôme d'état de coteur en chirurgie dentaire par HABOUZIT Albane 2015: les osteochimionecroses des maxillaires : quelles solutions therapeutiques en 2015 ? Université Claude Bernard LYON1.
133. SOCIETE FRANÇAISE DE STOMATOLOGIE, CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET CHIRURGIE ORALE. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillo-faciale et traitements médicamenteux à risque (anti-résorbeurs osseux, antiangiogéniques). *Recommandations de Bonne Pratique*, 2013.
134. Mario Lacouture, Vincent Sibaud. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology* (2018) 19 (Suppl 1):S31-S39.

**Annexes :****Annexe 1 : Fiche clinique d'évaluation des mucites.****FICHE CLINIQUE***Centre hospitalo-universitaire De Blida Frantz fanon**Département de chirurgie dentaire/oncologie médicale**Service de pathologie et chirurgie buccale*Dossier N<sup>°</sup> .....

Nom : .....

Prénom : .....

sexe : .....

Né (e) le : ..../...../.....

à : .....

Profession : .....

Adresse : .....

tel : .....

Motif de consultation : .....

Date de la première consultation : ..../...../.....

**BILAN GENERAL**

Tares associées : .....

Hygiène de vie : Tabac : Oui Non -Alcool : oui non 

Type du cancer : .....

Stade : T N M Nature histologique : .....

Protocole du traitement anti-cancéreux : .....

Date de début du traitement : ..../...../.....

-Date du dernier cycle : ..../...../.....

Traitement concomitant :

**Thérapeutique ciblée**

Type (DCI):..... Dose : .....

Rythme : .....

Nombre de cycle reçu : .....

Date du dernier cycle : ..../...../.....

**Bilan sanguin du dernier cycle :**

GB : .....

GR.....

HB : .....

PLT : .....

Glycémie : .....

Urée : .....

Creat : .....

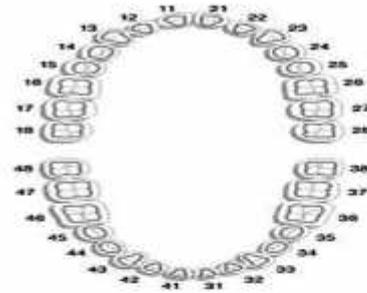
**Examen exobuccal : ATM : .....** ADP : .....Université de Blida \ Faculté de Médecine \ Département de Médecine Dentaire.

**Examen endobuccal :**

I. Hygiène buccale : .....

II. Dent :

-Indice CAO :



3) Examen de la muqueuse buccale :

-Gencive :..... Lèvres : .....

-Joue :..... Langue : .....

Palais : .....

-Mucite :    oui             non

-Degré : I     II     III     IV

**Examens complémentaires :**

-Radio rétro alvéolaire : .....

-Le panoramique dentaire : .....

**BILAN THERAPEUTIQUE**

**Bilan sanguin avant le geste**

GB :.....

GR.....

HB :.....

PLT :.....Glycémie : .....

Urée :.....

Creat :.....

**Evaluation de degré de mucite :**

**DEGRE I :**

**Prise en charge :**

.....  
 .....

**DEGRE II :**

**Prise en charge**

.....

**DEGRE III :**

.....  
 .....

**DEGRE IV :**

**-Tableau de contrôle :**

<b><u>Dates des RDV :</u></b>	<b><u>Acte fait :</u></b>	<b><u>Examens complémentaires</u></b>	<b><u>Suivis(Dégradation / Amélioration) :</u></b>

**Annexe 2** : Consentement autorisant l'utilisation des données des patients dans notre étude.

Centre hospitalo-universitaire de Blida  
Clinique de médecine dentaire ZABANA ; Service de pathologie et chirurgie buccale

**FOMRULAIRE DE CONSENTEMENT**

---

N° de dossier :

Merci de formuler vos accords ci-dessous :

Je soussigne **Mme/Melle/Mr**.....d'accepter t de partager mes informations médicales dans le cadre d'une étude scientifique : *Evaluation de l'effet des anti-angiogéniques sur la muqueuse buccale* » ; qui sera réalisée au sein de la clinique ZABANAA à Blida ; CHU Frantz Fanon.

Je consens volontairement à participer à cette étude ; respectant ainsi des rendez-vous périodiques répartis sur cinq séances durant une période de trois mois.

Nom et prénom de patient :

.....

Date :

...../...../.....

Signature du patient :

Nom et prénom du médecin ayant obtenu le consentement :

.....

Signature :

## Résumé :

Khadraoui Affaf, Mechemache Souad, Aissou Akila, Hadid Hadjer, Kouidri Romaiassa, Koriche Radhia.

Évaluation de l'impact des anti angiogéniques sur la muqueuse buccale.

Evaluation of the impact of anti angiogenic therapies on the oral mucosa.

Mémoire de médecine dentaire 2019.

### Résumé :

Les traitements anti cancéreux classiques, telle que la chimiothérapie, ont montré leurs limites qui sont principalement leur toxicité et leur manque de spécificité pour les cellules cancéreuses. C'est à partir de là que le concept de thérapie ciblée généralement et anti-angiogénique spécialement a émergé.

Les antiangiogéniques sont des traitements qui ciblent les facteurs pro angiogéniques ou leurs récepteurs qui donc bloquent des mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses.

Indiqués pour le traitement de différents cancers principalement le cancer colorectal, rénal, des poumons et du sein.

Bien que ces traitements sont mieux tolérés, mais présentent quand même des effets indésirables généraux ainsi que sur la cavité buccale, même si jugés moins sévères que ceux des agents cytotoxiques classiques.

Les atteintes des muqueuses orales sont les plus fréquemment retrouvés principalement les mucites, les glossites migratrices bénignes et les dysguesies. Des cas d'ostéonécrose des maxillaires ont aussi été décrits.

L'odontologiste joue donc un rôle majeur dans la prise en charge de ces patients, durant les traitements, en diagnostiquant et en traitant les possibles effets secondaires mais aussi en minimisant les risques de complications grâce à des attitudes préventives. Il doit également savoir agir en amont, avant l'initiation des traitements, en réalisant un bilan bucco-dentaire initial et en aval, à la fin des thérapeutiques, par des suivis réguliers.

### Abstract :

Conventional cancer treatments, such as chemotherapy, have shown their limitations, which are mainly their toxicity and lack of specificity for cancer cells. It is from there that the concept of targeted therapy generally and specially anti-angiogenic emerged.

Antiangiogenics are therapies that target pro-angiogenic factors or their receptors that therefore block specific mechanisms of cancer cells.

Indicated for the treatment of different cancers mainly colorectal, renal, lung and breast cancer.

Although these treatments are better tolerated, they still present general adverse effects as well as on the oral cavity, even if considered less severe than those of conventional cytotoxic agents.

Oral mucosa damages are most frequently found mainly mucositis, benign migratory glossitis and dysgusia. Cases of osteonecrosis of maxillaries have also been described.

The odontologist therefore plays a major role in the management of these patients, during the treatment, by diagnosing and treating possible side effects but also by minimizing the risks of complications through preventive attitudes. It must also know how to act upstream, before the initiation of treatments, by performing an initial oral check-up and downstream, at the end of the therapies, by regular follow-up.

**Mots clés :** Cancer, thérapies ciblées, anti angiogéniques, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, regorafenib, effets indésirables, muqueuse buccale, cicatrisation, mucite, prise en charge.

**Key words :** Cancer, targeted therapies, anti angiogenic, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, regorafenib, side effects, oral mucosa, wound healing, mucositis, management of side effects.