

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université de Saad Dahleb Blida  
Faculté de médecine  
Département de la médecine dentaire  
Module de pathologie buccodentaire

**LES BIOTHERAPIES :  
INCIDENCE ET CONDUITE A TENIR  
EN ODONTOLOGIE**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE :

**DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE**

Présenté et soutenu publiquement le :

Réalisé par :

Abdelkrim Nora .  
Aibi Saad .  
Arbaoui Ibtissem.  
Chabouti Ilyes.  
Djoual Yasser Abdelmadjid.  
Khallil Lilia.  
Nador Abdennour.

sous l'encadrement de :

Dr. Bareche

**Jury composé de:**

Président :

Dr. Ammar Boudjelal.

Examinatrice:

Dr.Maouane

## **RÉSUMÉ:**

Le progrès médical génère de nouvelles options thérapeutiques telles que les biothérapies qui correspondent à l'utilisation de produits dérivés des substances présentes dans l'organisme vivant. Elles sont fondées sur l'utilisation de connaissances nouvelles touchant à différents domaines de la biologie et s'appuyant sur une expertise moléculaire et cellulaire sophistiquée obtenus par génie biologique, enrichissent progressivement l'arsenal thérapeutique, de premier plan dans des domaines cliniques très divers, notamment la rhumatologie, la cancérologie, l'hématologie et l'hépatogastro-entérologie, le médecin dentiste peut donc être amené à rencontrer des patients en cours de traitement par biothérapie, l'obligeant à élargir ses compétences dans un nouveau domaine d'action. D'où la nécessité d'une bonne compréhension de sa part du et d'un suivi étroit de celle-ci.

C'est dans l'objectif d'améliorer la compréhension des biothérapies, l'accompagnement et la prise en charge au quotidien des patients sous biothérapies qu'on a réalisé ce travail.

Au cours de ce travail, dans un premier temps, nous définissons la biothérapie, ces classifications présentons leurs indications en a parler aussi sur les traitements par biothérapie et ses effets secondaires systémiques et sur la cavité buccale, dans un second temps nous faisons une mise à jour sur les précautions et conduites à tenir vis-à-vis d'un patient sous biothérapie et devient tout les risques qui peuvent survenir en fonction des données acquises de la science.

**ABSTRACT:**

Medical progress is generating new therapeutical options to chose from, such as biotherapy that uses products derived from substances already present inside our living organisms. They are founded via the utilization of new discoveries in a multitude of domains in biology that include complex molecules and cells, that are obtained by biological engineering, progressively enhancing and enriching the therapeutical arsenal we have, in a multitude of clinical fields, specifically rheumatology, cancerology, hematology and gastro-enterology, the medical dentist could then come in contact with patients during some sort of biotherapy, pushing the dentist to learn more and improve his knowledge and competence in a new field of studies, where good understanding, concentration, and dedication are required.

Through treating patients going through biotherapy, we hope to further the comprehension and application of biotherapy.

During this work, at first, we define biotherapy, its classifications, it's secondary systemic effects and on the bucal cavity, then we will give an update on precautions and prophylaxy of a patient going through biotherapy and emergencies according to the newest findings.

## **Remerciements**

*Ce travail est le fruit de la combinaison d'efforts de plusieurs personnes. On remercie tout d'abord le tout puissant qui, par sa grâce nous a permis d'arriver au bout de nos efforts en nous donnant la santé, la force, le courage et en nous faisant entourer des merveilleuses personnes dont nous tenons à remercier.*

*Notre connaissance et notre gratitude vont à **nos parents** qui ont réuni toutes les conditions pour nous permettre d'effectuer et de terminer nos études sereinement.*

*On remercie chaleureusement notre promotrice, **Dr Bareche** pour son encadrement sans faille, son soutien moral, sa rigueur au travail, ses multiples conseils, ses orientations et sa disponibilité malgré ses multiples occupations, Un grand honneur pour nous est le fait que vous avez accepté de nous encadrer et de diriger notre travail.*

*Nos sentiments de respect et de reconnaissance sont voués à notre **corps enseignant**, et à tous ceux qui ont contribué de près et de loin à l'élaboration de ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements anticipés aux **membres du jury: Dr.Ammar Boudjelal et Dr.Maouane**. Désignés pour notre soutenance.*

*Enfin, à toute personne qui nous a aidé de près et de loin et soutenu tout au long de notre cursus....*

# *Dédicaces*

*Premièrement, je remercie le bon **dieu** tout puissant de m'avoir permis d'en arriver là, car sans lui rien n'est possible.*

*J'exprime ensuite toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères :*

*A mes parents **Mourad Abdelkrim** et **Ourida Belghadid** pour leurs ressources affectueuses et inépuisables, pour leurs aide et leurs soutien inconditionnel.*

*A mes frères **Oussama** et **Islem***

*A toutes ses personnes qui ont partagé avec moi leurs savoirs:  
**Dr. Boukhattala Ouahiba, Dr. Brahim Nabil, Dr. Alidji Lila, Dr. Izri Hind, Dr. Bahloul Haizia, Dr. Boukerch Nadja, Dr Boukhazzar Tinhinène.***

*Merci !!*

*Abdelkrim Nora*

*À mes chers **parents**, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*À mes chères sœurs **zouhra** que Dieu la bénisse et **rbiha** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*À mes chers frères, **Miloud**, **abdlkader**, **saïem**, **ammar**, **messoud**, **yahia** et **blkhdar**, pour leur appui et leur encouragement,*

*À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*À toutes les personnes qui me respectent et qui m'aiment*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

*Aibi Saad*

*Je dédie ce modeste travail*

*A ma maman <<Daoud Yasmina>>, merci pour tout ce que tu as fais pour moi sans toi je ne serais pas qui je suis aujourd'hui et je suis fière d'être la fille de la meilleure maman au monde. Que dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur et vous protège pour nous.*

*A ma sœur Zhor et mes frères Housseem et Issam, vous êtes ma source de joie, de bonheur et de courage , et à qui je souhaite plus de succès.*

*A la mémoire de mon père et mon grand père, j'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie. Que dieu vous garde dans son vaste paradis.*

*A mes copines Lilia, Nardjes, Zahra, Sihem , louiza qui m'ont toujours encouragé.*

*Arbaoui Ibtissem*



*Je dédie ce modeste travail à :*

*A Allah, qui m'a guidé ET m'a donné la volonté et la capacité de terminer mes études.*

*A mes parents Hakim Chabouti et Kouider Louiza ,pour leurs ressources affectueuses et inépuisables, pour leur aide altruiste et leur soutien inconditionnel.*

*A mes chères sœurs et frères*

*A toutes mes amis surtout Abdennour Nador et Yasser djaoual.*

*A tous ceux que m'ont aidé de près ou de loin je leur dis simplement du fond du coeur.*

*MERCI !*

*Ilyes CHabouti*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A mon très cher père **Mostefa***

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.*

*Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

*Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*A ma très chère mère **Rabouhia***

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

*A ma grand-mère maternelle **Saadia***

*C'est à la personne la plus idéale dans ce monde, que je le dédie*

*C'est vrai quelle n'est pas avec nous pour récolter le fruit de ses sacrifices, mais, elle reste toujours la plus présente.*

*A mes chers frères **Mohamed, Saleh, Amine**, et mes sœurs **Fatima, Kheira, Maroua, Nada***

*Qu'ils trouvent l'expression de mes grands attachements. Qu'ils trouvent le témoignage de mes immenses affections. En leurs souhaitant la réussite et le bonheur.*

*A mes chers amis **Nador, Ilyes, Adel, Laith, Assad, Ziad, Mouadh, Saad, Mohamed***

*Une pensée très spéciale envers nos collègues et nos amis pour leur soutien moral et leur esprit de groupe*

*Djoual Yasser Abdelmadjid*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A Allah, qui m'a guidé ET m'a donné la volonté et la capacité de terminer mes études.*

*A l'être le plus cher de ma vie, la personne qui m'a tout offert sur un plateau d'argent sans rien demander en retour, qui m'a soutenu et encourager à sa façon, mon papa adoré, **Dr Khallil Mustapha***

*A la personne qui m'a mise au monde, qui malheureusement n'est plus parmi nous, mais toujours présente dans mon cœur, mon adorable et merveilleuse maman. **Dr AIT Kaci Nadia.***

*A mon petit frère **Ouail**, qui m'a toujours soutenu et encourager le long de toutes ces longues années.*

*A tout le reste de ma nombreuse famille, du plus grand au plus petit.*

*Et surtout à toutes mes amies particulièrement **ADDA Roufaïda, Arbaoui Ibtissem et Djedari Saida** qui étaient toujours présentes pour moi.*

*A tous les professeurs et tout le corps d'enseignement tout au long de mon cursus.*

*Et A tous ceux que m'ont aidé de près ou de loin je leur dis simplement du fond du cœur.*

*Merci !*

**KHALLIL LILIA**

وأما بنعمة ربك فحدث

الشكر كل الشكر لخالقي و مصوري في احسن صورة لك الحمد و  
الثناء ياربي اللهم بارك لنا في علمنا و عملنا و وفقنا لما تحبه و  
ترضاه

*Je remercie ma chère mère, mon père, ma grand-mère pour leurs aide et  
leurs soutien inconditionnel.*

*Je remercie également mes frères Hamza, Nadia, Djamilia, Aziz. merci  
pour le soutien que dieu vous garde pour moi*

*Finalemnt un grand mrc à Ilyes, Yasser, Nora, Imad, Ziad, Hichem,  
Mouadh, Anis, Amin et d'autres amies que dieu vous protège*

*Nador Abdennour*

## Listes des figures :

**Figure 01** : structure des anticorps

**Figure 02** : la fabrication des anticorps monoclonaux

**Figure 03** : les différents types des Acs monoclonaux

**Figure 04** : réactions eczématiformes dû à la prise des anti-TNFa

**Figure 05** : Psooriasis et lésions psoriasiformes induits par l'administration des anti-TNFa

**Figure 06** : Pathogénèse du psoriasis classique et du psoriasis paradoxal

**Figure 07** :

A. Petites plaques érythémato-squameuses, bien délimitées, disséminées sur les jambes ressemblant au psoriasis en gouttes.

B. Plaques érythémateuses, partiellement squameuses avec multiples pustules stériles au niveau des paumes des mains, similaires au psoriasis pustuleux palmo-plantaire.

C. Plaques érythémateuses, squameuses du scalp avec une alopecie non cicatricielle sévère.

**Figure 08** : Lupus due à la prise des anti-TNFa

**Figure 09** : Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induite par le cetuximab.

**Figure 10** : lesion lichenoidienne sur la joue et la langue

**Figure 11** : Glossites migratrices bénignes

**Figure 12** : Diagnostics différentiels des Glossites migratrices bénignes

**Figure 13** : Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with Imatinib for chronic myelogenous leukemia

**Figure 14** : une xanthochromie après traitement par Sunitinib

**Figure 15** : des différents types de trouble du goût, d'après Vénail, 2008.

**Figure 16** : les stades d'ostéochimionécrose

**Liste des tableaux :**

**Tableau I :** Les principales indications des biomédicaments.

**Tableau II:** Les principales indications des biomédicaments.

**Tableau IIIA et IIIB :** Checklist avant de débuter un traitement anti-TNF au cours d'une maladie chronique inflammatoire de l'intestin (disponible en intégralité sur les sites de la SNFGE et du GETAID)

**Tableau IV:** classification pour l'évaluation des mucites.

**Tableau V :** Antibiothérapie prophylactique (ANSM -2011).

**Tableau VI :** Précautions à prendre en odontostomatologie vis-à-vis des principaux anticorps thérapeutiques–recommandations

**Tableau VII :** Prises en charge des mucites (AFSOS 2017)

**Tableau VIII :** Prise en charge des réactions lichénoïdes

## **Glossaire :**

**ACE:** antigène carcino\_embryonnaire

**AcM:** anticorps monoclonaux

**ACPA:**Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

**ADCC:** antibody dependent cell cytotoxicity

**AMM:**Amelanotic malignant melanoma

**AT :** antibiotiques

**ANSM :** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**AFFSAPS :** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

**B-RAF :** un gène

**CAM:** complexe d'attaque membranaire

**CD4 CD8 :** cluster de différenciation (4\_8)

**CDC:** complement dependent cytotoxicity

**CDR:** complementarity determining regions

**CH :** chaînes peptidiques lourd

**CL:** chaînes peptidiques légères

**CMH:** complexe majeur d'histocompatibilité

**CTLA-4 :** cytotoxic -lymphocyte-associated protein 4 (est un récepteur protéique situé sur la membrane cellulaire des lymphocytes )

**CRP:** C-reactive protein

**CRI :** Clinical Research Informatics

**DAS 28:** nombre d'articulations douloureuses (de 0 à 28)

**DLCO:** Diffusing capacity for carbon monoxide

**EFR:** explorations fonctionnelles respiratoires

**EGFR:** epidermal growth factor receptor

**EPO:** érythropoïétines

**EPP:**Erythropoietic protoporphyria

**Fc:** fragment cristallisable

**Fr:**Fluid-Resistant

**G-CSF:**Granulocyte colony-stimulating factor

**GP IIb/IIIa :** glycoprotein IIb/IIIa

**G-CSF:**Granulocyte colony-stimulating factor

**HAMA:** anticorps humains anti-souris

**HAT:** hypoxanthine, aminoptérine, et thymidine

**Hbs:**l'hépatite B

**Hbc:**l'hépatite C

**HDL:** high-density lipoprotein

**HER2** : est une protéine naturellement présente dans l'organisme. Il s'agit d'un récepteur transmembranaire impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire.

**Ig:** immunoglobulines

**IGRA:**Interferon Gamma Release Assay

**IL-1:** interleukin 1

**LDL:**Low-density lipoprotein

**LEMP:** leucoencéphalopathie multifocale progressive

**LFA-3:** lymphocyte function-associated antigen 3

**MICI:** maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**MTX:** methotrexate

**Nk:** natural killer

**NYHA:** New York Heart Association

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONM** : l'ostéonécrose des mâchoires

**PD-1/PD-L1** : protéine qui se trouve au niveau des cellules T

**Pr:** poly arthrite rémathoïde

**RANK** : receptor activator of nuclear  $\kappa$  B ligand

**RfcgVEGF** : Vascular Endothelium Growth Factor ( facteur de croissance des vaisseaux sanguins

**RIC:** rumathisme inflammatoire chronique

**RP:** rhumatisme psoriasique

**Sa:**spondylarthrite ankylosante

**TDM:**tomodensitométrie

**Tk:** thymidine kinase

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**VEGF:** vascular endothelium growth factor

**Vh:** variable lourd ( heavy)

**VI:** variable légère IGF: Insulin-like growth factor

**VRS:**Respiratory syncytial virus

**Vs:** vitesse de sédimentation



## Table des matières :

Resumé

Abstract

Remerciements

Dédicaces

Listes des figures

Liste des tableaux

Glossaire

Table des matières

Chapitre I : La biothérapie

1-Introduction .....	1
2-Définition .....	2
3-Historique .....	2
4-Les différentes classes de biothérapie .....	3
4-1- Les anticorps monoclonaux .....	3
4-1-1- Définition .....	3
4-1-2- Structure .....	4
4-1-3- Fonctions des anticorps .....	5
4-1-3-1- La neutralisation .....	5
4-1-3-2- L'opsonisation .....	5
4-1-3-3- L'activation du complément .....	5
4-1-3-4- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps .....	5
4-1-3-5- L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles par les IgE .....	5
4-1-4- La fabrication des anticorps monoclonaux .....	6
4-1-5- Les différents types d'anticorps monoclonaux .....	7
4-1-5-1- Les anticorps murins .....	8
4-1-5-2- Les anticorps chimériques.....	8
4-1-5-3- Les anticorps humanisés.....	8
4-1-5-4- Les anticorps humains.....	8
4-2- Les protéines thérapeutiques .....	8
4-2-1- Les facteurs de croissance .....	8
4-2-1-1- Erythropoïétines.....	8
4-2-1-2- G-CSF et GM-CSF .....	8
4-2-1-3- Gonadotrophine .....	8
4-2-2- Les hormones .....	9
4-2-2-1- L'insuline .....	9
4-2-2-2- Les hormones de croissance .....	9
4-2-3- Les cytokines .....	9
4-2-3-1- Les interférons .....	9
4-2-3-2- Les interleukines .....	9
4-2-4- Les protéines de fusion .....	9
4-2-5- Les facteurs plasmatiques .....	10
4-2-6- Les enzymes .....	10
4-3- Les vaccins .....	10
5- Nomenclature des biomédicaments .....	11
6- Mécanisme d'action .....	12

<b>7-Indications et contre-indications.....</b>	<b>13</b>
<b>7-1- Indication.....</b>	<b>13</b>
<b>7-1-1- Dans la polyarthrite rhumatoïde.....</b>	<b>13</b>
<b>7-1-2- En rhumatologie.....</b>	<b>13</b>
<b>7-1-3- En dermatologie.....</b>	<b>14</b>
<b>7-1-4- En gastro-entérologie.....</b>	<b>14</b>
<b>7-1-5- En oncologie.....</b>	<b>14</b>
<b>7-1-6- En hématologie.....</b>	<b>14</b>
<b>7-1-7- En odontologie.....</b>	<b>14</b>
<b>7-2- Contre-indications .....</b>	<b>20</b>
<b>7-2-1- pour l'infliximab .....</b>	<b>20</b>
<b>7-2-2- Pour l'etanercept.....</b>	<b>21</b>
<b>7-2- 3- Pour l'adalimumab.....</b>	<b>21</b>
<b>7-2-4- Pour l'anakinra.....</b>	<b>21</b>
<b>8- Le traitement par biothérapies.....</b>	<b>22</b>
<b>8-1- champs d'application.....</b>	<b>22</b>
<b>8-2- Critères de choix d'une biothérapie.....</b>	<b>22</b>
<b>8-3- Modalités de prescription des biothérapies.....</b>	<b>25</b>
<b>8-3-1- Rituximab.....</b>	<b>25</b>
<b>8-3-2- Infliximab.....</b>	<b>25</b>
<b>8-3-3- adalimumab.....</b>	<b>26</b>
<b>8-3-4- etanercept.....</b>	<b>26</b>
<b>8-3-5- anakinra.....</b>	<b>26</b>
<b>8-3-6- Tocilizumab.....</b>	<b>26</b>
<b>8-4- Bilan pré thérapeutique.....</b>	<b>26</b>
<b>8-4-1- Examens complémentaires recherchant les contre-indications absolues ou relatives des biothérapies .....</b>	<b>27</b>
<b>8-4-1-1- Les examens complémentaires à demander en première intention.....</b>	<b>27</b>
<b>8-4-1-2- Les examens complémentaires à discuter en seconde intention.....</b>	<b>27</b>
<b>8-4-2- Examens complémentaires recherchant les éléments prédictifs de réponse aux biothérapies.....</b>	<b>28</b>
<b>8-4-2-1- En fonction du rhumatisme et du malade.....</b>	<b>28</b>
<b>8-4-2-2- En fonction de l'immunothérapie.....</b>	<b>28</b>
<b>8-4-3- Examens complémentaires pour le suivi de la biothérapie Les examens complémentaires à demander.....</b>	<b>29</b>
<b>9-Effets secondaires aux traitements.....</b>	<b>30</b>
<b>9-1- D'ordre général .....</b>	<b>30</b>
<b>9-1-1- Risques liés à l'administration.....</b>	<b>30</b>
<b>9-1-2- Risque infectieux .....</b>	<b>30</b>
<b>9-1-3- Risque néoplasique.....</b>	<b>30</b>
<b>9-1- 4- Risque hémorragique .....</b>	<b>31</b>
<b>9-1- 5- Retard de cicatrisation.....</b>	<b>31</b>
<b>9-1- 6- Répercussion cutanées.....</b>	<b>32</b>
<b>9-1-6-1- Réactions eczématiformes .....</b>	<b>32</b>
<b>9-1-6-2- Psooriasis et lésions psoriasiformes.....</b>	<b>32</b>

9-1-6-3- Psoriasis paradoxal.....	33
9-1-6-4- Lupus induits et lupus like syndrome.....	34
9-1-7- Répercussion métaboliques .....	35
9-1-8- Hypophysite .....	35
9-1-9- Répercussion pulmonaire .....	35
9-1-10- Repercussion cardiovasculaires.....	36
9-1- 11- Repercussion hépatiques.....	36
9-1- 12- Repercussion gastro-intestinaux .....	36
9-2- D'ordre bucco-dentaire .....	37
9-2-1 Répercussion sur les tissus mous.....	37
9-2-1-1 Atteintes des muqueuses buccales .....	37
9-2-1-1-1 Mucite.....	37
9-2-1-1-1-1 Description .....	37
9-2-1-1-1-2 Grade de mucite.....	38
9-2-1-1-2 Les lésions lichénoïdes.....	38
9-2-1-1-2-1 Description .....	38
9-2-1-1-2-2 Etiologie .....	38
9-2-1-1-2-3 Présentation clinique .....	38
9-2-1-1-2-4 Prévalence .....	39
9-2-1-1-3 Glossites migratrices bénignes .....	39
9-2-1-1-3-1 Description.....	39
9-2-1-1-3-2 Caractéristiques cliniques.....	40
9-2-1-1-3-3 Caractéristiques histologiques.....	40
9-2-1-1-3-4 Diagnostics différentiels.....	41
9-2-1-1-4 La dyschromie .....	42
9-2-1-1-4-1 Description .....	42
9-2-1-1-4-2 Etiologie .....	42
9-2-1-1-5 Les hyperkératoses secondaires .....	43
9-2-1-2 Atteintes des glandes salivaires .....	44
9-2-1-2-1 Xérostomie .....	44
9-2-1-2-1-1- Description .....	44
9-2-1-2-1-2- Etiologie .....	44
9-2-1-2-2 Dysphagie .....	44
9-2-1-2-3 Les dysgueusies .....	45
9-2-1-2-3-1 Description.....	45
9-2-1-2-3-2 Les types de dysgueusies.....	45
9-2-1-2-3-3 Étiologie.....	46
9-2-2 Répercussion sur les tissus durs.....	47
9-2-2-1 Ostéonécrose des maxillaires.....	47
9-2-2-1-1 Description .....	47
9-2-2-1- 2Caractéristiques .....	47
9-2-2-1-3 Les manifestations cliniques.....	47
9-2-2-1-4- Classification .....	48
9-2-2-1-5- Les molécules responsables .....	49

<b>Chapitre II : Conduit à tenir en odontologie</b>	
<b>1- prise en charge d'un patient candidat à un traitement biothérapeutique</b>	<b>51</b>
<b>1-1- Bilan clinique et radiologique</b>	<b>51</b>
<b>1-1-1- L'examen clinique</b>	<b>51</b>
<b>1-1-2- L'examen radiographique</b>	<b>52</b>
<b>1-2- Information du patient</b>	<b>52</b>
<b>2- prise en charge d'un patient sous traitement biothérapeutique</b>	<b>53</b>
<b>2-1- risque infectieux</b>	<b>53</b>
<b>2-2- Risque hémorragique</b>	<b>56</b>
<b>3- Prise en charge des effets secondaires des biomédicaments</b>	<b>57</b>
<b>3-1- Les mucites</b>	<b>57</b>
<b>3-2- les réactions lichénoïdes</b>	<b>58</b>
<b>3-3- les glossites migratrices bénignes</b>	<b>59</b>
<b>3-3- xérostomie</b>	<b>60</b>
<b>3-3-1- Prévention</b>	<b>60</b>
<b>3-3-2- Curatif</b>	<b>61</b>
<b>3-4- Ostéonécrose des maxillaires</b>	<b>61</b>
<b>3-4-1- Préventif</b>	<b>61</b>
<b>3-4-2- Curatif</b>	<b>62</b>
<b>3-5- Les hyperkératoses secondaires</b>	<b>63</b>
<b>3-6- Les dysgueusies</b>	<b>64</b>
<b>3-7- Dyschromie</b>	<b>65</b>
<b>Conclusion</b>	<b>66</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>67</b>

# **1ère partie : Les biothérapies**



## **1-Introduction :**

Les biothérapies correspondent à l'utilisation d'une molécule, de cellules, voire de tissus, à des fins thérapeutiques. L'un des principaux outils actuels des biothérapies est représenté par les anticorps monoclonaux et leurs dérivés.

Ils sont devenus, notamment grâce à une remarquable ingénierie moléculaire, des outils thérapeutiques de premier plan dans des domaines cliniques très divers, notamment la rhumatologie, la cancérologie, l'hématologie et l'hépto-gastro-entérologie. À l'image des anti-TNF $\alpha$  et des anti-IL-1, les biothérapies sont des immunothérapies ciblées qui ont des applications particulièrement intéressantes dans les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes.

Leur production et leur utilisation à grande échelle ont été possibles grâce aux progrès considérables du développement industriel des biotechnologies. Or, la réalisation d'une intervention chirurgicale lors d'un traitement par biothérapies, notamment les anti-TNF $\alpha$ , peut théoriquement, conduire à un risque d'infections per- ou postopératoires augmenté.

Les perspectives sont immenses en ce qui concerne les biothérapies. Reste à définir les bonnes indications et les stratégies thérapeutiques les plus pertinentes mais aussi la tolérance au long et très long cours de ces nouvelles molécules. Leur utilisation est de plus en plus fréquente et il convient de bien connaître les précautions à prendre pour ces patients lors de leur prise en charge odontologique.

## **2-Définition : (1,2)**

Littéralement, le mot biothérapie veut dire traitement fabriqué à partir de cellules vivantes. Les biothérapies visent à produire des médicaments et des stratégies thérapeutiques qui se fondent sur le vivant à partir de la biologie. Elles reposent ainsi sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'organismes vivants: (levures, microbes, gènes, cellules, tissu..) ou de substances prélevées sur des organismes vivants:(hormones, anticorps, interleukines...).Elles sont des protéines complexes de grandes tailles, hétérogènes, et de poids moléculaires élevés.

En pratique, une biothérapie est une thérapie ciblée. Après avoir identifié une cible (par exemple la cytokine TNF), on peut demander à une cellule vivante par des manipulations extrêmement complexes de fabriquer une molécule qui va bloquer cette cytokine. La molécule ainsi fabriquée par cet organisme vivant est une immunoglobuline. C'est la raison pour laquelle ces traitements ne peuvent pas être administrés par voie orale (les immunoglobulines seraient détruites par la salive et le suc gastrique). Leurs fabrications complexes justifient le coût élevé.

## **3-Historique : (3)**

Leur histoire se déroule en trois actes étalés sur plusieurs siècles rythmés de découvertes majeures :

-La préhistoire de la biotechnologie, avec la sédentarisation de l'homme et l'apparition des cultures. Avec le début de l'agriculture, commencent le croisement et la sélection empirique des espèces végétales et animales pour une productivité améliorée et des qualités optimisées. Viennent aussi le brassage de la bière, la vinification ou la fabrication de fromages qui mettent en jeu des procédés de fermentation et l'utilisation de micro-organismes.

-Le temps des connaissances et de l'émergence des biotechnologies modernes. A partir du XVIIIème siècle débutent les premières descriptions de microorganismes et les premières recherches relatives à leur rôle et leurs utilisations. Le médecin britannique Edward Jenner (1749-1823) pose les bases de la vaccination en pratiquant la première inoculation du vaccin contre la variole. Louis Pasteur s'appuie sur la base de ces travaux pour établir le principe de la vaccination préventive et de l'immunisation et réalise à partir de 1885 les premiers essais du vaccin contre la rage chez l'homme. C'est en jetant les bases de la vaccination que ces deux biothérapeutes modernes ont démontré qu'il était possible de détourner des molécules issues du vivant au profit de la santé humaine.

-Les biothérapies modernes sont apparues à la fin des années 1970 avec deux révolutions



majeures :

Le clonage (ou synthèse artificielle) d'un acide désoxyribonucléique codant pour une protéine ayant un intérêt thérapeutique. Le premier exemple est l'insuline obtenue quasi simultanément par H.BOYER et W.GILBERT.

La génération d'anticorps monoclonaux de spécificité prédéfinie (l'aide d'une technique d'hybridomes développée par G.KÖHLER et C.MILSTEIN).

Parallèlement, la maîtrise de la culture de cellules humaines suivie de leur réinjection à des patients, a permis d'explorer de nouvelles approches de thérapie cellulaire.

Celles-ci s'appliquent maintenant à de vastes domaines cliniques comme la fécondation in vitro, la vaccination et l'immunothérapie (notamment anti tumorale), la greffe de moelle osseuse et l'utilisation de cellules souches pour de possibles reconstructions tissulaires.

#### **4-Les différentes classes de biothérapie :**

Ces thérapeutiques utilisent des connaissances nouvelles ciblant différents domaines de la biologie et se basant sur une expertise moléculaire et cellulaire sophistiquée.

Il existe toute une série de médicaments biologiques, toutefois on distingue 3 grandes classes :

-Les anticorps monoclonaux

-Les protéines thérapeutiques

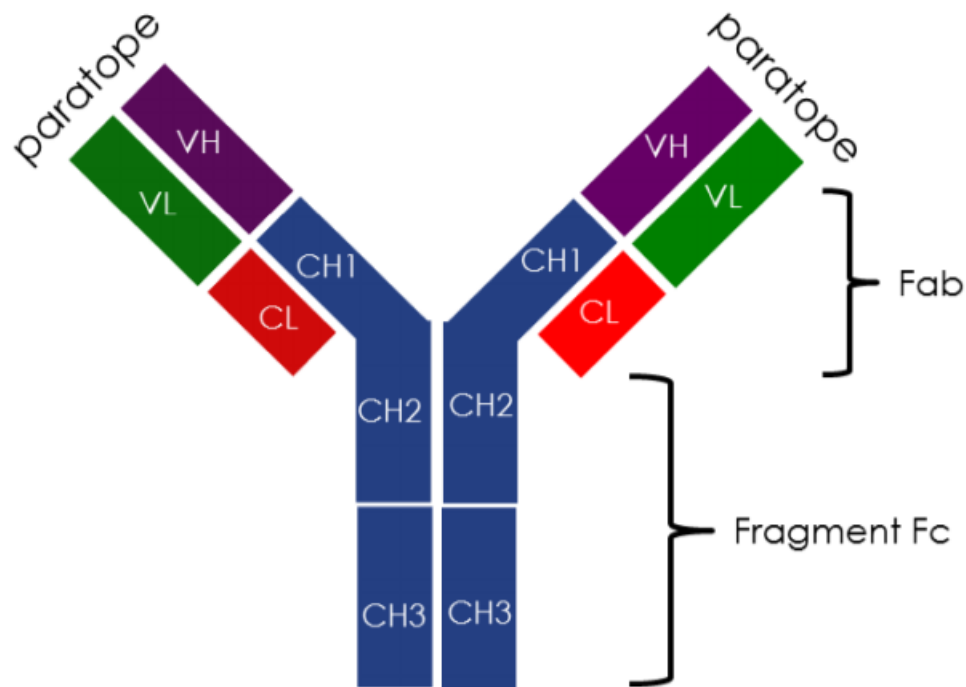
-Les vaccins

#### **4-1 Les anticorps monoclonaux :(4,5,6)**

##### **4-1-1 Définition :**

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines qui ont la particularité d'être produites en réponse à un antigène. Elles sont sécrétées par les plasmocytes lors de la réponse immunitaire adaptative humorale. Les anticorps sont capables de se lier spécifiquement à un antigène, formant alors ce qu'on appelle un complexe immun. Les anticorps ont deux propriétés : ils lient spécifiquement un antigène donné et participent à une ou plusieurs fonctions effectrices telles que l'activation du complément, l'opsonisation.

#### 4-1-2 Structure :



**Figure01** : structure des anticorps

Une immunoglobuline est composée de 2 chaînes peptidiques légères (L) et de 2 chaînes lourdes (H). Les chaînes L sont de type  $\lambda$  ou  $\kappa$ . Les chaînes H existent sous forme de 5 sous types  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ , et  $\gamma$ . La nature du sous type de la chaînes lourde déterminent le type d'immunoglobuline (IgE:  $\epsilon$ , IgD:  $\delta$ , IgM:  $\mu$ , IgA:  $\alpha$ , IgG:  $\gamma$ ).

Les immunoglobulines sont composées de domaines structuraux de 110 acides aminés que l'on peut retrouver dans d'autres molécules telles que les récepteurs aux immunoglobulines, les marqueurs CD4, CD8 ou encore les molécules présentatrices d'antigènes (CMH de classe 1 et 2). Chaque chaîne est composée d'un domaine constant et d'un domaine variable. La partie variable est constituée de régions hypervariables (CDR = complementarity determining regions) qui participent à la structure du paratope, qui interagit avec l'épitope. Une molécule d'immunoglobuline possède ainsi 2 paratopes identiques, d'où la possibilité de lier 2 structures antigéniques identiques par anticorps. Cette partie constante n'interagit pas avec l'antigène mais permet d'activer le complément et d'être reconnu par le récepteur des fragments constants des cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules tueuses naturelles ou natural killer (NK). Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par des ponts disulfures (S-S) interchaînes. Ces ponts peuvent être présents au sein d'une même chaîne et on parlera de ponts

intra-chaînes.

### **4-1-3 Fonctions des anticorps :**

Les anticorps interviennent dans 5 fonctions différentes

**4-1-3-1 La neutralisation** : les anticorps permettent de neutraliser les antigènes tels que les bactéries, les virus, les toxiques. Les IgG permettent une neutralisation systémique alors que les IgA agissent au niveau muqueux. Cette interaction non covalente se fait au travers de liaisons de faible énergie (Van der Waals, liaisons hydrogènes). Cette neutralisation permet de bloquer les fonctions biologiques de l'antigène puis de faciliter son élimination par des mécanismes effecteurs.

**4-1-3-2 L'opsonisation** : Suite à la formation du complexe immun, le fragment Fc des anticorps est reconnu par des récepteurs spécifiques de la région Fc et présents sur les cellules phagocytaires.

**4-1-3-3 L'activation du complément** : l'anticorps doit d'abord se fixer sur l'antigène pour découvrir une partie de son fragment Fc, afin de permettre la fixation du complément qui activera la voie classique pour détruire les agents du « non soi ». Le système du complément est un ensemble d'une vingtaine de protéines plasmatiques. Ce système agit par une cascade d'activation pour former, au final le complexe d'attaque membranaire (CAM) qui permettra au complément d'avoir une action cytolytique sur la cellule cible.

**4-1-3-4 La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps**: l'anticorps se fixe sur l'antigène, puis via le Fc de l'anticorps, il existe une interaction avec les récepteurs des cellules effectrices telles que les polynucléaires neutrophiles, les cellules NK, les macrophages ce qui provoque la libération de granzymes (sérine-protéases inductrice d'apoptose), de perforines (formant des « trous » dans la membrane de la cellule cible) et ainsi la lyse de la cellule.

**4-1-3-5 L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles par les IgE**: Les IgE présentent la propriété d'être reconnue par les récepteurs de haute affinité présents sur les mastocytes et les basophiles. La fixation de l'antigène (allergène) sur l'IgE provoque très rapidement une dégranulation des cellules effectrices libérant des médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine qui participe à la formation d'œdème, de prurit et d'inflammation.

### **4-1-4- La fabrication des anticorps monoclonaux :**

Les premiers anticorps monoclonaux développés étaient entièrement murins. Ils ont été produits par la technique des hybridomes, qui consiste à immortaliser un lymphocyte B en le fusionnant avec une cellule de myélome murin.

Dans un premier temps, il faut isoler le lymphocyte B capable de synthétiser un anticorps. Pour cela on injecte dans une souris un antigène pur. On lui prélève sa rate pour isoler les lymphocytes B. On procède à la fusion de LB avec des cellules de myélomes (cellules immortelles déficientes en TK- et HGPRT-, enzyme nécessaire à la voie de récupération des nucléotides sont sélectionnés par des milieux de culture contenant de la bromodéoxyuridine, ou de l'azaguanine.

On obtient des hybridomes avec un milieu de culture HAT (hypoxanthine, aminoptérine, et thymidine). L'aminoptérine bloque la voie de sauvetage, ce qui empêche les cellules de myélome de croître car la voie endogène est bloquée. A l'inverse ce milieu de culture permet une sélection positive des hybridomes TK+, HGPRT+, car même si l'aminoptérine bloque la synthèse de novo des purines, la thymidine du milieu peut être pris en charge par la TK. On cultive ensuite les hybridomes en effectuant des dilutions limites de manière à avoir un seul hybridome par puit. Le surnageant de culture de chaque puit est testé par ELISA pour rechercher la présence d'anticorps ayant la spécificité recherchée.

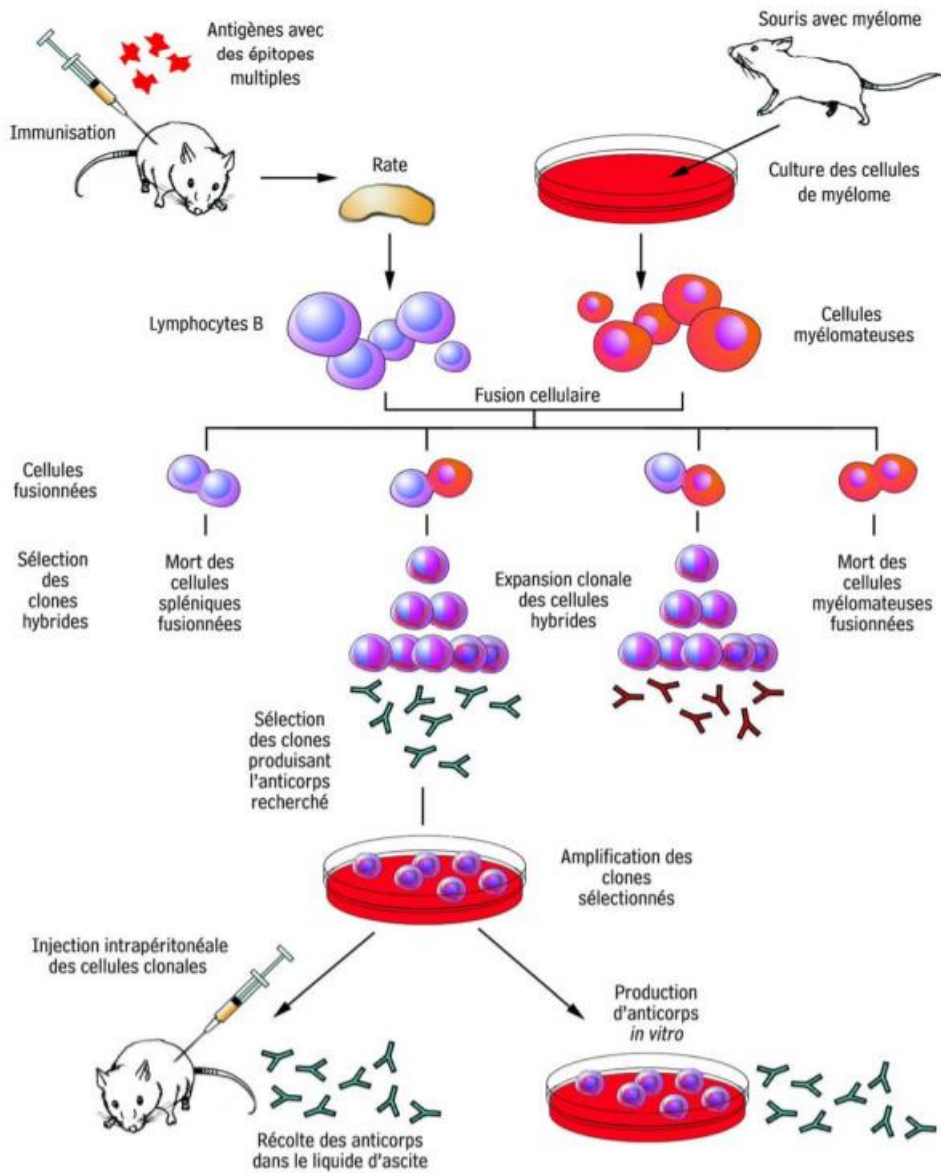


Figure 02 : la fabrication des anticorps monoclonaux

#### 4-1-5- Les différents types d'anticorps monoclonaux :

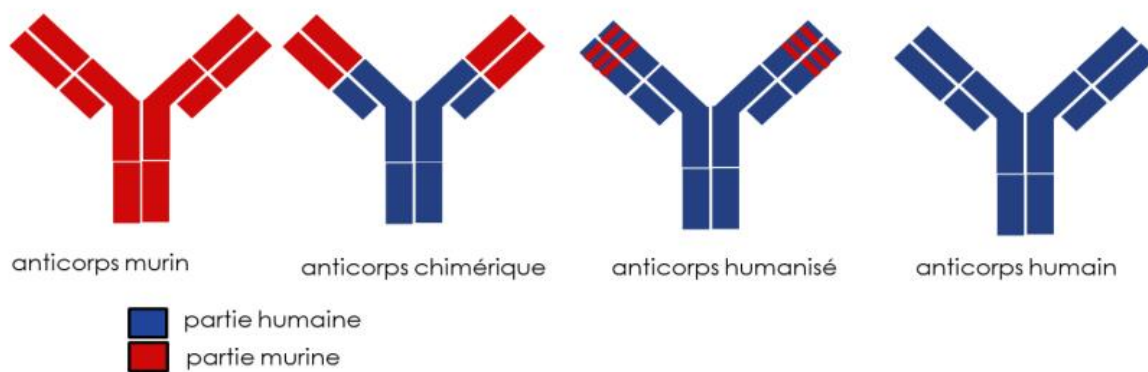


Figure 03 : les différents types des Acs monoclonaux

**4-1-5-1- Les anticorps murins :** (suffixe -omab) sont des anticorps produits chez la souris. Le principal défaut de ces anticorps est la production d'anticorps humains anti-souris (HAMA) lorsqu'ils sont utilisés comme agent thérapeutique chez l'homme. Aujourd'hui leur utilisation est limitée.

**4-1-5-2- Les anticorps chimériques :** (suffixe -ximab) sont humains à 60%. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sont greffées sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.

**4-1-5-3- Les anticorps humanisés :** (suffixe -zumab) sont humains à 90%. Des parties hypervariables (CDR) d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine. L'anticorps humanisé est mieux toléré par l'organisme humain car ressemble plus « au soi ». Son efficacité est renforcée car sa demi-vie est plus longue dans l'organisme.

**4-1-5-4- Les anticorps humains :** (suffixe -umab) sont humains à 100%. Ils ont l'avantage de limiter l'immunogénicité et diminuer le risque de synthèse d'anticorps humains anti-souris retrouvés lorsque des anticorps chimériques et humanisés sont utilisés.

#### **4-2- Les protéines thérapeutiques : (7,8,9,10,11,12)**

Elles sont produites par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique.

##### **4-2-1- Les facteurs de croissance :**

Cette classe regroupe essentiellement les érythropoïétines (EPO), les facteurs de croissance (G-CSF et GM-CSF) et la gonadotrophine.

**4-2-1-1- Erythropoïétines :** L'EPO stimule la croissance des érythrocytes, elle est principalement indiquée dans le cadre d'anémies sévères.

**4-2-1-2- G-CSF et GM-CSF :** Les G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) et GM-CSF (Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor) stimulent la croissance des granulocytes (globules blancs) ils sont utilisés en cas de neutropénies. Ces désordres hématologiques font partis des effets secondaires suite à la mise en place d'une chimiothérapie.

**4-2-1-3- Gonadotrophine :** La gonadotrophine quant à elle, stimule la croissance des gamètes. Elle est indiquée lorsqu'une stimulation de l'ovulation ou de la spermatogénèse est souhaitée.

##### **4-2-2- Les hormones :**

Cette classe regroupe les insulines et les hormones de croissance.

**4-2-2-1- L'insuline** : Au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, l'insuline était extraite de pancréas de bœufs et de porcs. En 1984 grâce au génie génétique, des chercheurs ont mis au point l'insuline humaine : elle fut la première protéine recombinante française. Actuellement l'insuline animale ne détient plus que 30% du marché (essentiellement dans les pays en voie de développement). Elle permet une régulation de la glycémie, elle est indiquée dans le traitement du diabète insulino-dépendant.

**4-2-2-2- Les hormones de croissance** : Également appelées somatotropines, elles ont un effet anabolisant et stimulent la division cellulaire par induction de la somatomédine (IGF-1). Elles sont utilisées lors de retard de croissance lié à un déficit de cette hormone, à un syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique.

#### **4-2-3- Les cytokines :**

Elles représentent un ensemble hétérogène de médiateurs protéiques produit par des cellules activées. Les cytokines sont impliquées dans l'inflammation, la réponse immunitaire et l'hématopoïèse. Elles regroupent essentiellement les interférons et les interleukines (IL).

**4-2-3-1- Les interférons** : Le premier interféron fut commercialisé en 1993. En général, ils déclenchent une réaction inflammatoire. Ainsi ils sont utilisés dans le traitement des scléroses en plaque, des hépatites B et C, mais aussi dans certaines formes de cancer.

**4-2-3-2- Les interleukines** : Elles modulent l'activité des cellules responsables de la réaction immunitaire, elles sont indiquées dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

#### **4-2-4- Les protéines de fusion :**

Également appelées immuno-adhésines, elles ont une structure assez semblable à celle des AcM. En effet elles sont obtenues par génie génétique avec la combinaison de différentes protéines, ou partie de protéines. Elles combinent le domaine fonctionnel d'une protéine (récepteur ou ligand) à un domaine Fc d'anticorps. Grâce à cette fusion la demi vie de ces molécules est alors allongée et comme elles sont complètement humanisées elles sont peu immunogènes.

Elles sont proposées dans les maladies inflammatoires, en oncologie, et en ophtalmologie.

Quelques exemples :

Etanercept (Enbrel ®) : récepteur du TNF $\alpha$  de type I

Alefacept : de la molécule LFA-3

Abatacept (Orencia ®) : récepteur CTLA-4

Ce sont des molécules immunomodulatrices, puisqu'elles servent de leurre en bloquant l'interaction des ligands naturels du récepteur du TNF $\alpha$ , de la molécule CD2 et des molécules CD80 et CD86, respectivement.

#### **4-2-5- Les facteurs plasmatiques :**

Ils sont représentés par les facteurs de coagulation et l'albumine. Cette dernière est une protéine de transport sanguine qui joue un rôle dans l'osmolarité du sang, ce qui permet de maintenir ou de restaurer le volume sanguin.

Quant aux facteurs de coagulation, ils inhibent ou activent la cascade de coagulation.

Ainsi on utilise les facteurs VIII et IX dans le traitement de l'hémophilie et des hémorragies.

#### **4-2-6- Les enzymes :**

Elles sont principalement utilisées dans les traitements des maladies génétiques et lors d'un déficit enzymatique.

#### **4-3- Les vaccins : (13)**

Les vaccins constituent une thérapie consistant à stimuler le système immunitaire de manière à obtenir une réponse spécifique de l'organisme contre un antigène, qu'il soit viral, bactérien, cellulaire ou même moléculaire. Les vaccins sont obtenus à partir de souches inoffensives de virus ou de bactéries, d'antigènes purifiés ou d'analogues antigéniques. On les utilise couramment en prévention pour éviter qu'un individu ne développe une maladie, mais ils peuvent aussi être utilisés une fois la pathologie déclarée, afin d'orienter la réponse immunitaire contre un envahisseur.

Le mot vaccin provient du fait que le premier traitement de ce type utilisait le virus de la vaccine (vacca = vache en latin) pour immuniser les sujets contre la variole.

Lorsqu'un agent étranger à l'organisme pénètre dans le corps, il est reconnu par le système immunitaire, qui, par l'intermédiaire de lymphocytes B va produire des anticorps,



des molécules capables de reconnaître spécifiquement tout ou partie de l'agresseur potentiel. Ce processus est en plus couplé à un effet mémoire, qui permet à un organisme de se souvenir d'un pathogène, parfois de longues années après et d'accélérer les délais avant la réponse immunitaire.

Un vaccin consiste donc en l'injection d'un antigène (virus atténué ou inactivé, protéine de membrane bactérienne, etc.), de manière à susciter une réaction immunitaire avec effet mémoire pour permettre à un patient de se débarrasser d'un agent infectieux déjà présent à l'aide de ses défenses naturelles (vaccin thérapeutique), ou de préparer le corps à se confronter à l'avenir à un pathogène sans déclarer la maladie (vaccin préventif).

## **5- Nomenclature des biomédicaments : (14)**

La nomenclature internationale des biomédicaments permet de comprendre la nature du traitement et de regrouper des molécules appartenant à un même groupe pharmacologique. On distingue les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion.

La nomenclature des anticorps monoclonaux repose sur un préfixe, un radical A, un radical B et un suffixe.

Le préfixe permet de personnaliser chaque DCI.

Le radical A définit la cible de l'anticorps monoclonal, par exemple :

- ci- pour « système cardiovasculaire » (abciximab),
- ibi pour « inhibiteur » (ranibizumab),
- kin- pour « cytokines » (canakinumab),
- li- pour « système immunitaire » (infliximab, certolizumab),
- os- pour « os » (dénozumab),
- tu- pour « tumeurs » (rituximab),
- vi- pour « virus » (palivizumab).

Le radical B définit l'origine de l'anticorps monoclonal, par exemple :

- mo- pour « souris » (ibtrimumab),
- xi- pour « chimérique » (infliximab, rituximab),
- mu- pour « humain » (adalimumab, golimumab),
- zu- pour « humanisé » (bévacizumab, certolizumab).

Le suffixe commun « mab » vient de l'abréviation de Monoclonal Anti-Bodies.

Ainsi, à titre d'exemple, l'infliximab se décompose en :

- inf : préfixe ;
- li : radical A (anticorps agissant sur le système immunitaire) ;
- xi : radical B (anticorps chimérique) ;

-mab : suffixe (médicament appartenant à la classe des anticorps monoclonaux).

Les protéines de fusion s'identifient par leur suffixe, par exemple « -cept » pour « récepteur ». Il permet de désigner la cible de ces molécules.

L'anakinra est apparenté. Il est antagoniste d'un récepteur de l'interleukine 1.

-kin pour « cytokine »,

-ra pour « récepteur antagoniste »

## **6- Mécanisme d'action : (15,16)**

Leur mécanisme d'action repose sur leurs propriétés intrinsèques de fixation à la cible et/ou aux effecteurs moléculaires et cellulaires. Elles incluent principalement les molécules capables d'inhiber : les lymphocytes B, les molécules de la costimulation indispensables à l'activation lymphocytaire T, les lymphocytes T, les lymphocytes B et T, le réseau cytokinique, le système du complément, et les chimiokines et les intégrines ou leurs récepteurs. Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique actuellement sur le marché ont différents modes d'action, parfois non mutuellement exclusifs :

-Neutralisation de l'action d'une molécule soluble pro inflammatoire comme le TNF alpha. La neutralisation du TNF alpha soluble est également obtenue avec la protéine de fusion Etanercept.

-Neutralisation d'un facteur soluble de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), afin de prévenir la néo-angiogenèse tumorale [bevacizumab].

-Inhibition de la migration cellulaire par blocage de l'adhérence cellulaire [natalizumab]

-Blocage par compétition de l'inhibition de l'activation de molécules de costimulation (abatacept).

-Blocage par compétition de récepteurs membranaires de facteurs de croissance comme le récepteur de l'épidermal growth factor (EGF-R) [cétuximab, panitumumab], ou le récepteur de haute affinité de l'interleukine-2 (IL-2) [daclizumab et basiliximab].

-Induction d'un programme de mort cellulaire, après fixation à une molécule membranaire [Rituximab].

-Activation de mécanismes effecteurs : fixation du C1q (premier composant de la voie classique du complément), conduisant à la lyse des cellules cibles (CDC ou complément dépendant

cytotoxicity) et/ou fixation aux RFc $\gamma$  exprimés à la surface des cellules de l'immunité, conduisant également à une lyse des cellules cibles (ADCC ou antibody dependent cell cytotoxicity) ou à leur phagocytose. Chez l'homme, l'ADCC, la phagocytose et la CDC sont des fonctions effectrices exercées par les anticorps d'isotype IgG1 et IgG3. C'est pour cette raison que la plupart des anticorps sur le marché, qu'ils soient chimériques, humanisés ou humains sont des IgG1.

## **7-Indications et contre-indications :**

### **7-1- Indication :(17,18,19,20,21,22,23,24)**

Au cours de ces dernières années, les biotechnologies ont permis de mieux connaître, diagnostiquer, prévenir ou soigner diverses maladies. Grâce à l'évolution des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques, et plus précisément sur l'identification des cibles responsables des pathologies, les indications des biomédicaments ont connu une expansion considérable ces dernières années.

En effet ils sont utilisés dans le traitement de plus en plus de pathologies telles que les maladies tumorales, auto-immunes, inflammatoires, allergiques, infectieuses, métaboliques ou encore dans la prévention de rejet de greffe. Les biomédicaments ont souvent une application dans plusieurs domaines, comme par exemple le Rituximab (Mabthera®) qui est utilisé à la fois dans le cadre de polyarthrite rhumatoïde, de maladie de Wegener, de lymphome non hodgkinien et de leucémie lymphoïde chronique. Ainsi les produits biologiques constituent un arsenal thérapeutique varié et de plus en plus important.

**7-1-1- Dans la polyarthrite rhumatoïde :** Rappelons que le traitement de fond de première intention, une fois le diagnostic de PR affirmé, est toujours le MTX (sauf contre-indication).

**7-1-2- En rhumatologie :** deux anti-TNF $\alpha$  [étanercept (Enbrel®) et adalimumab (Humira®)] sont indiqués dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. L'étanercept, dans sa forme pédiatrique, s'adresse aux enfants et adolescents de 4 à 17 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au MTX. L'adalimumab est indiqué chez l'adolescent de 13 à 17 ans, en association au MTX, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond, ou en monothérapie, en cas d'intolérance au MTX.

Dans la spondylarthrite ankylosante (SA) et le rhumatisme psoriasique (rP) seuls les anti-TNF $\alpha$  ont une indication parmi les biothérapies dans ces deux pathologies.

**7-1-3- En dermatologie** : trois anti-TNF $\alpha$  ont une AMM dans le psoriasis en plaques, en seconde intention après échec des autres traitements.

**7-1-4- En gastro-entérologie** : l'adalimumab (Humira®) et l'infliximab (Remicade®) sont indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Le premier chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn n'ayant pas répondu à un traitement approprié par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré ; le second dans la même indication, ainsi que dans la maladie de Crohn fistulisée, également chez les enfants de 6 à 17 ans ayant une maladie de Crohn sévère et active, et enfin en cas de rectocolite hémorragique chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel ou lorsque ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué .

**7-1-5- En oncologie** : le bévacizumab (Avsatin®) est indiqué en cas de cancer colorectal métastatique, cancer du sein métastatique, du rein métastatique ou cancer bronchique non à petites cellules. La tumeur exprime des récepteurs particuliers pour les tumeurs digestives, on retrouve des antigènes comme l'ACE et EGFR qui sont des antigènes de reconnaissance spécifique pour les cancers. L'anticorps, une fois injecté, va pouvoir reconnaître l'antigène spécifique de la tumeur et se fixer dessus et non pas sur les tissus sains. Ainsi l'anticorps, fixé sur l'antigène, va pouvoir bloquer la progression des cellules tumorales et donc bloquer la croissance de la tumeur

**7-1-6- En hématologie** : le rituximab (Mabthera®) est indiqué en cas de lymphome.

**7-1-7- En odontologie** : Le développement de nouvelles thérapies, les biothérapies, devient possible dans le domaine dentaire grâce à la progression de la recherche dans celui des cellules souches et biomatériaux. En effet, la mise en évidence récente de cellules souches dans différents tissus de l'organe dentaire et en particulier dans la pulpe, devrait permettre le développement de nouvelles approches thérapeutiques des atteintes pulpodentaires, Dans le cas de lésion pulpaire modérée, une stimulation du réservoir de cellules souches pulpaire persistantes par des biomolécules est l'approche à envisager. Dans le cas de lésions plus sévères qui requièrent une éviction totale de la pulpe, une thérapie cellulaire pourrait être envisagée.

D'autres indications des anti-TNF $\alpha$  sont en cours d'évaluation : vascularites, sarcoïdose...

Nous avons les regroupées, sous forme d'un tableau, (Tableau I et tableau II),

<b>Monoclonal</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Indications</b>
Abatecept	ORENCIA	Rhumatologie	Immunosuppresseurs
Abciximab	REOPRO	Cardiologie	Prévention des thromboses
Adalimumab	HUMIRA	HGE	Maladies inflammatoires de l'intestin
		Rhumatologie	Immunosuppresseurs
Alemtuzumab	MABCAMPATH	Hématologie	Leucémie lymphoïde chronique B
Basiliximab	SIMULECT	Cancérologie	Immunosuppresseurs sélectifs
Bélatacept	NULOJIX	Cancérologie	Immunosuppresseurs sélectifs
Bevacizumab	AVASTIN	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques
Canakinumab	ILARIS	Cancérologie	Immunosuppresseurs sélectifs
Certolizumab	CIMZIA	Rhumatologie	Immunosuppresseurs
Cétuximab	ERBITUX	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques
Tocilizumab	ROACTEMRA	Rhumatologie	Immunosuppresseurs
Daclizumab	ZENAPAX	Cancérologie	Immunosuppresseurs sélectifs
Densomab	PROLIA	Cancérologie	Inhibiteur du récepteur RANK des ostéoclastes
		Rhumatologie	Inhibiteur du récepteur RANK des ostéoclastes
Eculizumab	SOLIRIS	Hématologie	Hémoglobulinurie paroxystique nocturne
Gemtuzumab-ozogamicin	MYLOTARG	Hématologie	Leucémie myuéloïde aiguë
Ibritumomab tiuxétan	ZEVALIN	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques

Infliximab	REMICADE	HGE	Maladies inflammatoires de l'intestin
		Rhumatologie	Immunosuppresseurs
Ipilimumab	YERVOY	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques
Natalizumab	TYSABRI	Neurologie	Sclérose en plaque
Ofatumumab	ARZERRA	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques
Palivizumab	SYNAGIS	Infection à virus respiratoires	Pneumologie
Panitumumab	VECTIBIX	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques
Ranibizumab	LUCENTIS	Ophtalmologie	Dégénérescence maculaire liée à l'âge et œdème maculaire
Rituximab	MABTHERA	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques
		Rhumatologie	Immunosuppresseurs
Trastuzumab	HERCPETIN	Cancérologie	Antinéoplasiques
		Hématologie	Antinéoplasiques

Tableau I : Les principales indications des biomédicaments

<b>Aires thérapeutiques</b>	<b>Pathologies traitée</b>	<b>Biomédicament utilisé</b>
Infectiologie	Prévention des infections à VRS	Palivizumab
	Maladie du charbon	Raxibacumab
	Hépatite B et C	Interféron alfa-2
Cancérologie	Cancer ORL	Cetuximab
	Cancer du col, des trompes, de l'ovaire	Bévacizumab
	Cancer du poumon	Bévacizumab, nivolumab, Nectinumab.
	Cancer du rein	Bevacizumab, nivolumab
	Cancer de l'estomac	Trastuzumab, ramucirumab
	Cancer du sein	Trastuzumab, bévacizumab, pertuzumab, trastuzumab entasine
	Cancer colorectal	Bévacizumab, Cetuximab, Panitumumab, alfibercept.
	Ascite maligne	Catumaxomab
	Mélanome	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
	Neuroblastome	Dinutuximab
	Métastases osseuses Adénocarcinomes rénal métastatique	Dénosumab, Aldesleukine
Gastroentérologie	Maladie de Crohn	Infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustékinumab
	Rectocolite hémorragique	Infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab

Dermatologie	Psoriasis		Etanercept, infliximab, adalimumab, ustkinumab, secukinumab  Certolizumab pegol
	Urticaire		Omalizumab
	Hidrosadénite		Adalimumab
Hématologie	Lymphome hodgkinien, lymphome anaplasique à grandes cellules		Brentuximab vedotin, nivolumab
	Lymphome folliculaire, Lymphome non hodgkinien à cellules B CD20+		Rituximab, ibritumomab tiuxetan, brentuximab vedotin, inotuzumab, ozogamicine.
	Anémie		Epoetin $\alpha$ et $\beta$ ; darbepoetin $\alpha$
	Leucémie lymphoïde chronique		Rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, obinutuzumab
	Leucémie aigüe lymphoblastique		Blinatumomab, inotuzumab, Ozogamicine
	Leucémie aigüe myéloblastique		Gemtuzumab ozogamicine
	Myélome multiple		Daratumumab, elotuzumab, interféron alfa-2b
	Maladie de Castleman		Siltuximab
	Purpura thrombopénique autoimmun		Romiplostim
	Hémoglobinurie nocture paroxystique		Eculizumab
	Pneumologie	Asthme	Allergique
Eosinophilique sévère			Mepolizumab



Rhumatologie	Polyarthrite rhumatoïde	Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab.
	Spondylarthrite ankylosante	Adalimumab, certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
	Rhumatisme psoriasique	Adalimumab, Etanercept, Certolizumab pegol, Golimumab, Infliximab, Ustékinumab.
	Arthrite juvénile idiopathique	Abatacept, adalimumab, canakinumab, Etanercept, Tocilizumab
	Arthrite goutteuse	Canakimumab
	Ostéoporose	Dénosumab
Neurologie	Sclérose en plaque	Natalizumab, Alemtuzumab, Daclizuma, interferon- $\beta$ 1a et 1b
Immunologie / Transplantation/ Génétique	Rejet greffe Maladie du greffon contre l'hôte	Basiliximab, bélatcept,
	Maladie de Wegener	Rituximab
	Syndrome hémolytique	Eculizumab
	Hpercholestérolémie familiale	Evolocumab, alirocumab
	Neutropénie	Filgrastim
	Cryopyrinopathie	Canakinumab
	Lupus érythémateux	Belimumab
	Maladie des os de verres : ostéopétrose	Interferon gamma -1b humain recombinant
Gynécologie	Infertilité/ Hypofertilité	Follitropine $\alpha$
Endocrinologie	Retard de croissance	Somatropine
	Diabète	Insuline glargine

Ophtalmologie	Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	Aflibercept, Ranibizumab, bévacizumab
	Œdème maculaire et néovascularisation chroïdienne myopique	Aflibercept, Ranibizumab
Cardiologie	Angor instable et syndrome coronarien	Abciximab
Hémostase/Thromose	Hémophilie A	Efmoroctocog $\alpha$
	Hémophilie B	Eftrenonacog $\alpha$
	Antidote dabigatran	Idarucizumab

Tableau II: Les principales indications des biomédicaments.

### 7-2- Contre-indications : (25,26,27,28,29)

Elles sont également relativement voisines pour ces différents agents biologiques. Elles offrent cependant quelques petites variations en fonction des produits :

- Infection évolutives.
- Infection grave antérieure.
- Maladie démyélinisante, névrite optique.
- Maladies hématologiques et lymphomes.
- Néoplasies récentes (moins de 5 ans).
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Maladies favorisant les infections.
- Hypersensibilité au médicament.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (anakinra).

**7-2-1- pour l'infliximab** : les contre-indications sont représentées par une tuberculose active, une infection sévère ou la notion d'infections opportunistes, une insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III ou IV NYHA) (tableau II), la notion d'une hypersensibilité au produit ou aux protéines murines. Le traitement n'est pas indiqué en cas de lupus, de maladie neurologique démyélinisante, de grossesse et d'allaitement (préconisation d'une contraception pendant six mois après la dernière injection), en cas de lymphome ou de tumeur maligne datant de moins de cinq ans. Les vaccins vivants sont contre indiqués.

- ✓ Classe I : aucune limitation des activités ; absence de symptômes au cours des activités ordinaires
- ✓ Classe II : limitation modérée des activités, sans gêne au repos ou lors d'un exercice modéré
- ✓ Classe III : limitation importante de l'activité, absence de gêne uniquement au repos
- ✓ Classe IV : patient confiné au lit ou au fauteuil, gêne à la moindre activité

Tableau II. Insuffisance cardiaque : classification NYHA.

**7-2-2- Pour l'etanercept** les contre-indications sont représentées par une hypersensibilité au produit, les antécédents de septicémie ou d'infections graves, l'administration de vaccins vivants, la grossesse et l'allaitement. Des précautions particulières doivent être prises en cas d'affection démyélinisante du système nerveux, d'insuffisance cardiaque congestive, d'antécédents de lymphome ou de tumeur maligne.

**7-2-3- Pour l'adalimumab** : les contre-indications consistent dans hypersensibilité au principe actif, l'existence d'une tuberculose évolutive, les infections sévères et opportunistes, l'insuffisance cardiaque. Le produit n'est pas indiqué en cas de grossesse et d'allaitement (préconisation d'une contraception durant cinq mois après la dernière injection), d'affection démyélinisante,

**7-2-4- Pour l'anakinra** : hypersensibilité au principe actif, aux protéines dérivant de. coli, l'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la l'inférieure à 30 ml/mn) et l'association à un agent anti-TNF représentent les contre-indications à ce traitement. Celui-ci n'est pas recommandé en cas d'antécédents d'infections récurrentes et de pathologie prédisposant aux infections, de pathologie maligne préexistante, chez la femme enceinte et allaitante, et en cas de neutropénie (neutrophiles inférieurs à 1 500 par ml).

## **8- Le traitement par biothérapies:**

### **8-1- champs d'application : (24)**

Son utilisation est vaste et elle concerne : les maladies génétiques, les cancers, les transplantations (de cellules ou d'organes), les maladies infectieuses, les régénérations et réparations tissulaires en neurologie, cardiologie, hépatologie ou bien encore pour l'os, les muscles ou la peau.

### **8-2- Critères de choix d'une biothérapie : (27,28,30,31,32,33,34,35,36)**

Avec le développement de nouveaux traitements ciblés dans la PR ou les MICI, le choix du traitement passe par un ensemble de critères généraux rigoureux et de critères spécifiques au malade traité.

Les trois critères généraux sont :

- les indications selon le respect de l'AMM.
  
- les recommandations des agences ou autorités de santé.

# Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF $\alpha$  au cours d'une MICI



Nom du patient : .....

Date : .....

## LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OUI
<b>INFECTION EVOLUTIVE</b>	Fièvre, signes d'appel.	<b>NFS, CRP</b> et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
<b>ABCES ABDOMINAL</b>	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	<b>Imagerie</b> si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
<b>ABCES PERINEAL</b>	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	<b>Imagerie</b> si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
<b>TUBERCULOSE</b>	Rechercher un <b>antécédent</b> de tuberculose latente ou active chez le patient ou son <b>entourage</b> proche, et un <b>séjour</b> en zone d'endémie.  Préciser si vaccination <b>BCG</b> réalisée.  Si oui, date : .....	<b>IDR à la tuberculine</b> (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive <b>Radiographie pulmonaire</b> de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique.	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
<b>VIH</b>	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	<b>Sérologie VIH</b> avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque.  Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-Indication relative. À discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
<b>HEPATITE B</b>	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée.  Si oui, date : .....	<b>Sérologie B</b> incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc, ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
<b>CANCER</b>	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome.  Si oui, date : .....	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spinocellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
<b>MALADIE DEMYELINISANTE</b>	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
<b>INSUFFISANCE CARDIAQUE</b>	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade II ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
<b>GROSSESSE</b>	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

LES MESURES RECOMMANDÉES				
Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
<b>PNEUMOCOQUE</b>	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date : .....		<b>Vaccination</b> polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	<input type="checkbox"/>
<b>HERPES SIMPLEX</b>	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. <b>Antiviral</b> oral si herpès récidivant.	<input type="checkbox"/>
<b>VARICELLE/ZONA</b>	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date : .....	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. <b>Vaccination</b> éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
<b>HEPATITE C</b>	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	<b>Sérologie C</b>	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	<input type="checkbox"/>
<b>CYTOMEGALOVIRUS</b>	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des <b>biopsies coliques</b> si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	<input type="checkbox"/>
<b>EPSTEIN-BARR VIRUS</b>	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	<input type="checkbox"/>
<b>GRIPPE SAISONNIERE</b>	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
<b>GRIPPE H1N1</b>	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
<b>PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)</b>	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	<input type="checkbox"/>
<b>FIEVRE JAUNE</b>	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	<input type="checkbox"/>
<b>STRONGYLOÏDOSE</b>	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	<b>Eosinophiles</b> ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par ivermectine.	Traitement par ivermectine avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
<b>PNEUMOCYTOSE</b>	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par <b>co-trimoxazole</b> si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
<b>LUPUS</b>	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>

**Tableau IIIA et IIIB : Checklist avant de débuter un traitement anti-TNF au cours d'une maladie chronique inflammatoire de l'intestin (disponible en intégralité sur les sites de la SNFGE et du GETAID)**

-Le choix personnel du praticien et du service hospitalier, car ces biothérapies sont toutes de prescription hospitalière initiale, a fortiori en cas d'administration intraveineuse

Ces critères sont donc à évaluer :

-Les caractéristiques du patient (âge, sexe, choix de procréation, état veineux, contexte culturel, compliance et préférences) ;

-ses comorbidités : L'activité de la maladie selon des critères validés comme le DAS 28-VS.

-Autres caractéristiques de sévérité de la PR: caractère érosif, évolutivité structurale, présence de biomarqueurs (facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptidocitrullinés).

-Le choix va également dépendre des échecs aux thérapeutiques antérieures, définissant ainsi des choix de biothérapies.

-Leurs caractéristiques, leurs voies et rythmes d'administration sont à prendre en compte, surtout les données de pharmacovigilance,

### **8-3- Modalités de prescription des biothérapies : (26,27,28,29,37)**

**8-3-1- Rituximab** : se présente sous forme d'une solution à diluer pour perfusion intra veineuse. Il est disponible sous deux présentations : un flacon de 100mg et un autre de 500 mg. Deux schémas d'administration par voie intraveineuse existent dans le cadre des maladies auto-immunes : sous la forme d'une perfusion de 375 mg/semaine pendant quatre semaines consécutives et à la posologie de deux perfusions de 1000 mg à 15 jours d'intervalle. Il n'existe actuellement pas de différence en termes de déplétion B entre ces deux posologies. Un interrogatoire et un examen clinique minutieux sont nécessaires avant toute perfusion, afin d'éliminer les contre-indications au traitement. Concernant la vaccination, les vaccins vivants sont proscrits et il est nécessaire, si possible, de compléter les vaccinations 1 mois avant de débiter le Rituximab. Une prémédication accompagne systématiquement la prescription de Rituximab. Il s'agit d'une injection de 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse 30 minutes avant l'injection de Rituximab pour améliorer sa tolérance. S'y associe le plus souvent du paracétamol et un antihistaminique également par voie intraveineuse. Dans l'avenir proche, il sera très certainement possible d'utiliser la forme sous cutanée du Rituximab.

**8-3-2- Infliximab** : est administré par voie intraveineuse en perfusion de deux heures. La posologie utilisée dans nos cas était de 5mg /kg. Le traitement d'attaque consiste en la réalisation d'une première perfusion, les deux suivantes ont lieu deux semaines et six semaines après. La demi-vie du produit est d'environ 14 jours. Dans la plupart des indications, un traitement d'entretien toutes les huit semaines est nécessaire.

**8-3-3- adalimumab** : répond également à une prescription initiale hospitalière valable six mois. Le mode d'administration de l'Adalimumab est simple : une injection sous-cutanée de 40 mg

toutes les deux semaines, avec la possibilité, en cas de monothérapie et de réponse insuffisante, de passer à la posologie de 40 mg par semaine. Le produit se présente sous forme de seringues préremplies. La demi-vie est d'environ 8 jours.

**8-3-4- etanercept** : répond à une prescription initiale hospitalière, valable pour une durée de six mois, réservée aux spécialistes de rhumatologie, de médecine interne. La posologie est de 25 mg en injection sous-cutanée deux fois par semaine. Il s'agit d'une poudre à reconstituer qui atteint un volume d'injection de 1 ml, la conservation se fait au réfrigérateur ; le produit doit être injecté dans les six heures après reconstitution.

**8-3-5- anakinra** : est de prescription initiale hospitalière pour une durée de six mois. La posologie est de 100 mg par jour en injection sous-cutanée représentant 0,67 ml. Il s'agit de seringues préremplies à conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière.

**8-3-6- Tocilizumab** : se présente sous forme de solution à diluer. Il est administré en perfusion intraveineuse étalée sur 1 heure, après être dilué sous conditions d'asepsie stricte, dans une solution stérile de chlorure de sodium 0,9%. La dose recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel et est administrée une fois toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse d'une heure. Les patients d'un poids supérieur à 100 kg ne doivent pas recevoir plus de 800 mg par dose isolée.

#### **8-4- Bilan pré thérapeutique : (38)**

Les examens complémentaires qu'il convient de réaliser avant la prescription d'une immunothérapie chez un patient souffrant d'un rhumatisme inflammatoire chronique dépendent bien évidemment :

- de l'immunothérapie (anti-TNF-alpha, rituximab, abatacept, tocilizumab) qui va être prescrite,
- du RIC traité (RIC : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite, rhumatismes liés au MICI...) qui est associé à des degrés variables à certaines comorbidités (ostéoporose, hépatopathies, maladies cardiovasculaires...),
- de l'âge du patient, de ses antécédents, de ses maladies concomitantes, de son activité professionnelle, de son désir de grossesse, etc.

#### **8-4-1- Examens complémentaires recherchant les contre-indications absolues ou relatives des biothérapies :**



#### **8-4-1-1- Les examens complémentaires à demander en première intention :**

- l'hémogramme,
- l'électrophorèse des protéines sériques (surtout si traitement par rituximab préconisé ou antérieur),
- le dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et le typage lymphocytaire (si discussion ou traitement antérieur par rituximab) ; le dépistage d'anomalies des immunoglobulines dont les gammopathies dites "de signification indéterminée",
- la sérologie de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps antiHBs, anticorps anti-Hbc) et de l'hépatite C (inférieure à cinq ans, sauf si situation particulière dans l'intervalle). Il faut parfois, en fonction de ces résultats de dépistage, prescrire un dosage ARN ou de l'ADN circulant,
- la sérologie HIV avec l'accord du patient,
- une radiographie du thorax,
- une intradermoréaction à la tuberculine 5 unités (de type Tubertest), complétée et/ou remplacée dans l'avenir (déjà pour de nombreuses équipes hospitalières) par les IGRA (Quantiféron ou T-Spot. TB),
- un bilan lipidique initial paraît logique, plus particulièrement en cas de prescription de tocilizumab (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides),

#### **8-4-1-2- Les examens complémentaires à discuter en seconde intention :**

En fonction de la clinique, on appliquera les recommandations nationales de bonne pratique de dépistage des néoplasies :

- un dépistage du cancer colorectal : on discutera l'hémocult (tout particulièrement après 50 ans et chez les patients prédisposés),
- un dépistage individuel du cancer de la prostate, – un dépistage des cancers gynécologiques (frottis cervico-vaginal si inférieur à trois ans) et mammographie en fonction de l'âge et des facteurs de susceptibilité individuelle,
- un bilan ORL qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et d'alcoolisme associé ou de métier à risque (menuisier par exemple),

–un bilan pulmonaire qui pourra être discuté tout particulièrement en cas de tabagisme et/ou d'exposition professionnelle, mais qui est nécessaire en cas de pathologie pulmonaire connue (EFR, DLCO, TDM thoracique, expertise pneumologique). Dépistage du tabagisme et proposition d'une consultation de sevrage,

–un examen dermatologique paraît justifié s'il existe des facteurs de risque (phototype clair, antécédent de PUVAthérapie, professions exposées : ouvriers agricoles, maçons) ...  
En fonction de la clinique, la recherche de foyers infectieux est nécessaire :

–un examen bucco-dentaire, complété éventuellement de soins après un panoramique si le stomatologiste ou le dentiste.

#### **8-4-2- Examens complémentaires recherchant les éléments prédictifs de réponse aux biothérapies :**

##### **8-4-2-1- En fonction du rhumatisme et du malade :**

–Signes d'activité biologique (VS et ou CRP...) ou clinique (nombre d'articulations gonflées...).

–Signe de sévérité dont les manifestations extra-articulaires (pour la PR : nodules rhumatoïdes, vascularite, atteinte pulmonaire...) ou la progression radiographique rapide.

–Éléments connus pour influencer la réponse à certaines immunothérapies : tabac, obésité...

##### **8-4-2-2- En fonction de l'immunothérapie :**

–EPP, dosage pondéral des immunoglobulines, taux du FR ou de l'ACPA

–Taux de lymphocytes et typage lymphocytaire

#### **8-4-3- Examens complémentaires pour le suivi de la biothérapie Les examens complémentaires à demander :**

–l'hémogramme (nécessaire pour le tocilizumab, utile pour les autres immunothérapies dont les anti-TNF-alpha),

–l'électrophorèse des protéines sériques (surtout si traitement par rituximab préconisé ou antérieur),

–dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et typage lymphocytaire (si discussion ou traitement antérieur par rituximab),

–un bilan lipidique (entre trois et six mois) en cas de prescription de tocilizumab (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides) .

–CRP, VS pour le suivi du RIC,

–ASAT, ALAT utile pour anti-TNF-alpha, rituximab... systématique si co-prescription par léflunomide ou méthotrexate.

La fréquence d'un bilan minimal de suivi (NFS, VS, CRP, ASAT, ALAT) sera à adapter à la biothérapie : anti-TNF-alpha tous les uns à trois mois, rituximab tous les trois à six mois, abatacept et tocilizumab tous les mois, voire tous les trois mois. Les bilans sanguins plus spécifiques (lipique HDL, CT, TG, ou dosage pondérale des Ig) seront faits tous les trois à six mois.

## **9-Effets secondaires aux traitements :**

### **9-1- D'ordre général :**

#### **9-1-1- Risques liés à l'administration :(14)**

La perfusion (en particulier des anticorps monoclonaux) peut entraîner, à des degrés divers, fièvre, frissons, céphalées, nausées, prurit, urticaire, dyspnée, bronchospasme, hypotension artérielle, etc. Ces effets d'intensité modérée, parfois sévère, sont souvent liés à la vitesse de perfusion. Ils imposent l'augmentation progressive de dose, prémédication, perfusion lente et surveillance. On les attribue le plus souvent à une libération de cytokines, mais le rôle du complément est probable, et de véritables anaphylaxies (par dégranulation mastocytaire) ne sont pas à exclure. Des réactions sévères sont possibles (rituximab...) et les précautions d'administration décrites dans les AMM doivent être respectées. Dans certains cas les réactions anaphylactiques sont majorées chez des patients allergiques à la viande rouge ou aux morsures de tiques (cétuximab...) et un dépistage peut être envisagé

#### **9-1-2- Risque infectieux :(39)**

Lorsqu'un biomédicament cible un élément du système immunitaire il existe un risque d'immunosuppression associé. Par exemple lors d'un traitement anti-CD20 (Rituximab) la déplétion de LB attendue majore le risque d'apparition d'infection. Ce risque touche surtout les voies aériennes supérieures, les poumons, les voies urinaires et la peau.

Ainsi des réactivations virales (herpès ou hépatite) bactériennes(abcès)

Ou mycobactériennes (tuberculose, pneumocytoses, infections opportunistes) sont couramment décrites dans la littérature et imposent aux prescripteurs de réaliser des examens cliniques minutieux incluant, en outre, un dépistage de la tuberculose et de l'hépatite B, avant toutes mise en place de thérapies immunomodulatrices.

De rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés sous Rituximab et Natalizumab, nécessitant également sa recherche avant et pendant le traitement sous biomédicaments.

#### **9-1-3- Risque néoplasique :**

Le risque néoplasique est discutable, mais tous les auteurs s'entendent à admettre l'existence d'un risque accru concernant les carcinomes cutanée : basocellulaires, spinocellulaires, voire mélanomes , sous anti-TNFa.

#### **9-1- 4- Risque hémorragique :(40,41)**

Ce risque est essentiellement lié à la prise d'agents anti-angiogéniques, puisqu'en inhibant VEGF, ils interviennent sur la coagulation, ainsi que sur la prolifération, la survie et la migration des cellules endothéliales. On distingue deux biomédicaments anti-angiogéniques :

-le bévacizumab (avastin) : est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Il a été développé par le laboratoire de Napoleone Ferrara au sein de Genentech. C'est un inhibiteur de l'angiogenèse, qui ralentit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

-L'aflibercept : est un agent antinéoplasique. Les facteurs de croissance endothéliaux vasculaires A et B (VEGF-A, VEGF-B), et le facteur de croissance placentaire (PlGF) font partie de la famille VEGF des facteurs angiogéniques qui peuvent agir comme facteurs mitogéniques, chimiotactiques et de perméabilité vasculaire pour les cellules endothéliales. VEGF-A agit par le biais de deux récepteurs des tyrosines kinases, VEGFR-1 et VEGFR-2, présents à la surface des cellules endothéliales.

#### **9-1- 5- Retard de cicatrisation : (42)**

Certains bio médicaments, comme le bévacizumab, provoquent un retard de cicatrisation, favorisant ainsi la survenue de complications.

Actuellement bien qu'il n'existe pas de recommandations officielles concernant la conduite à tenir lors d'actes chirurgicaux sous molécules anti-angiogéniques, il est recommandé d'éviter au maximum toute chirurgie au cours du traitement.

Un délai, entre la dernière injection de bévacizumab et la chirurgie, de 4 à 5 semaines doit être respecté et une antibiothérapie doit être mise en place jusqu'à cicatrisation totale de la muqueuse. Lors de l'acte chirurgical les lambeaux doivent être au maximum évités, si toutefois ils sont nécessaires, ils devront être d'épaisseur partielle afin de permettre une bonne vascularisation de l'os sous-jacent. Les sutures doivent être le plus hermétiques possibles et un contrôle de la cicatrisation instauré régulièrement. De plus la reprise du traitement n'est possible que 28 jours après la chirurgie et après cicatrisation complète de la plaie.

### 9-1- 6- Répercussion cutanées : (43,44,45,46,47)

Il existe de nombreux effets secondaires cutanés, qui sont essentiellement liés à la prise Des biomedicaments :

#### 9-1-6-1- Réactions eczématiformes :

-surtout chez la femme et les patients fumeurs avec une médiane d'apparition après l'initiation du traitement de 6 à 11 mois.

-localisations variables et indépendantes du type de MICI, de l'activité de cette maladie, ou du traitement anti-TNF utilisé.



**Figure 04** : réactions eczématiformes dû à la prise des anti-TNF $\alpha$

#### 9-1-6-2- Psooriasis et lésions psoriasiformes :

La sécrétion accrue d'interféron  $\alpha$  (cytokine classiquement inductrice de psoriasis) par les cellules dendritiques plasmocytoïdes régulées par le TNF $\alpha$ . de plus en plus souvent rapporté, jusqu'à 10% des patients traités par anti-TNF. les lésions apparaissent généralement de façon précoce les trois premiers mois mais peuvent survenir jusqu'à 48 mois après le début du traitement.



**Figure 05** : Psooriasis et lésions psoriasiformes induits par l'administration des anti-TNF $\alpha$

### 9-1-6-3- Psoriasis paradoxal :

Le psoriasis paradoxal est spécifique des anti-TNF et touche 2 à 5 % des patients traités. Il apparaît indépendamment de la maladie sous-jacente ou du type d'anti-TNF utilisé. Il peut survenir quelques jours à plusieurs années après l'initiation du traitement.

Le psoriasis paradoxal touche fréquemment les zones de flexion alors que le psoriasis vulgaire touche les zones d'extension. (Image I)

L'atteinte du cuir chevelu peut se compliquer d'alopecie secondaire sévère non cicatricielle.

Typiquement, les lésions régressent à l'arrêt de la thérapie par anti-TNF, ce qui démontre que le psoriasis paradoxal représente un effet secondaire du traitement anti-TNF et non un psoriasis de novo.

Par contre, 50 à 80 % des patients présentent une récurrence si le même médicament ou un autre anti-TNF est réintroduit (effet de classe des anti-TNF).

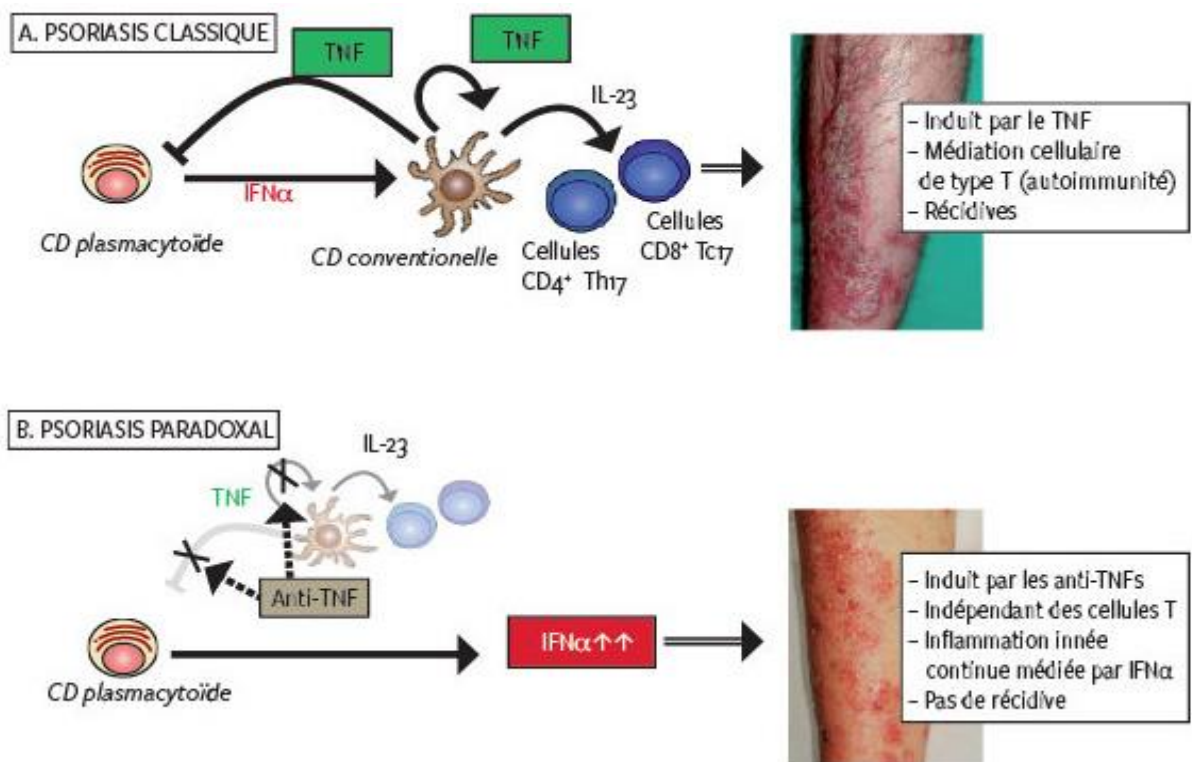


Figure 06 : Pathogénèse du psoriasis classique et du psoriasis paradoxal



**Figure 07** :A. Petites plaques érythémato-squameuses, bien délimitées, disséminées sur les jambes ressemblant au psoriasis en gouttes.

B. Plaques érythémateuses, partiellement squameuses avec multiples pustules stériles au niveau des paumes des mains, similaires au psoriasis pustuleux palmo-plantaire.

C. Plaques érythémateuses, squameuses du scalp avec une alopécie non cicatricielle sévère.

#### 9-1-6-4- Lupus induits et lupus like syndrome :

Il peut s'agir de lupus cutané chronique, de lupus subaigu, de lupus érythémateux aigu disséminé. les anti-TNF les plus souvent impliqués sont l'infliximab et l'etanercept

Les symptômes peuvent apparaitre de 1 à 48 mois après le début du traitement.les manifestations cutanées sont classiquement une urticaire, un érythème facial « en aile de papillon », un rash maculo-papulaire, une photosensibilité, une alopécie. L'atteinte viscérale grave, neurologique et rénale est extrêmement rare.



**Figure 08** : Lupus due à la prise des anti-TNFa



### **9-1-7- Répercussion métaboliques : (48)**

Le traitement par inhibiteurs mTOR (de l'anglais mechanistic target of rapamycin) est associé à une hypertriglycéridémie et une augmentation du LDL-cholestérol plasmatique. Les inhibiteurs mTOR réduisent l'activité de la lipoprotéine lipase entraînant ainsi une hypertriglycéridémie et diminuent l'expression des récepteurs aux LDL avec pour conséquence une altération du catabolisme des LDL et une augmentation du LDL-cholestérol plasmatique. Par ailleurs, les inhibiteurs mTOR sont responsables de fréquentes hyperglycémies observées entre 13 % et 50 % dans les études cliniques. Les mécanismes en cause dans ces hyperglycémies et la survenue de nouveaux diabètes ne sont pas entièrement connus, mais apparaissent liés à la combinaison d'une diminution de la sensibilité à l'insuline et d'une réduction de l'insulinosécrétion.

Les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase sont à l'origine de perturbations du métabolisme glucidique à type d'hyperglycémies, mais aussi d'hypoglycémies, dont les mécanismes demeurent inconnus.

Par ailleurs, les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 et anti-PD-1, utilisés comme agents anticancéreux, peuvent occasionner des diabètes sévères avec acidocétose. En raison des effets métaboliques de ces nouvelles thérapies anticancéreuses, il est recommandé de mettre en place des mesures de surveillance étroite de la glycémie et des lipides, chez les patients recevant ces traitements.

### **9-1-8- Hypophysite : (49)**

L'hypophysite est un effet secondaire fréquent de l'ipilimumab avec souvent des déficits hypophysaires au diagnostic qui récupèrent rapidement, excepté le déficit corticotrope.

Les signes cliniques étaient des céphalées ou une asthénie. Au diagnostic les patients présentaient un déficit hormonal : thyroïdienne, gonadotrope ou corticotrope, aucun diabète insipide. L'hypophyse était modérément augmentée de volume à l'imagerie, sans trouble visuel.

### **9-1-9- Répercussion pulmonaire : (50)**

Les agents anti-TNF- et le rituximab sont le plus souvent incriminés. Des cas, plus rares, de PID sont survenus sous abatacept, ustékinumab ou tocilizumab. Les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK) ne sont pas des biothérapies mais des petites molécules. Ces médicaments majorent le risque d'infection et notamment d'infection respiratoire. La survenue d'autres effets secondaires respiratoires est à surveiller.

-Hémoptysie sous Bévacicumab

- Infiltrat et fibrose pulmonaire/ Pneumopathie organisée sous Rituxumab et Cetuximab
- Œdème pulmonaire sous Ipilimumab
- Epanchement pleural avec l'utilisation de Catumaxomab
- Dyspnée, bronchospasme avec l'ensemble des AcM.

#### **9-1-10- Répercussions cardiovasculaires :**

Elles comportent HTA ou hypotension artérielle, altération de la fonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, thromboses artérielles (AIT, AVC, IDM) et veineuses, troubles du rythme.

#### **9-1- 11- Répercussions hépatiques :**

Le risque d'atteintes hépatiques graves associées au tocilizumab nécessite d'en informer les patients et de doser ALAT et ASAT avant traitement puis régulièrement (toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois puis toutes les 12 semaines (ANSM, juillet 2019).

#### **9-1- 12- Répercussions gastro-intestinaux :**

Perforation gastro-intestinales, mucites, saignements mucogingivaux

## **9-2- D'ordre bucco-dentaire :**

### **9-2-1- Répercussion sur les tissus mous :**

#### **9-2-1-1- Atteintes des muqueuses buccales :**

##### **9-2-1-1-1- Mucite : (51,52,53,54)**

##### **9-2-1-1-1-1- Description :**

Une mucite est une inflammation de la muqueuse qui recouvre l'intérieur des cavités et des viscères. Elle est due à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent, à l'origine d'ulcérations.

La toxicité cutanée induite par les anti-EGFR est très souvent au premier plan.

Paradoxalement cependant, la toxicité endobuccale reste relativement rare comparée à la toxicité cutanée. Une mucite est notée dans 10 à 36 % des cas. Elle est très majoritairement d'intensité faible à modérée et concerne principalement la muqueuse non kératinisée (faces ventrales et latérales de la langue, plancher buccal, palais mou, muqueuse jugale). Il peut s'agir simplement d'un érythème diffus ou d'ulcérations symptomatiques plus ou moins bien limitées. Une moindre fréquence de survenue avec le cetuximab qu'avec l'erlotinib a été suggérée. Une toxicité similaire peut également s'observer avec les anti-MEK (selumetinib, trametinib), qui sont actuellement en cours d'enregistrement.



**Figure 09 :** Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induite par le cetuximab.

### 9-2-1-1-2- Grade de mucite :

Une classification a été réalisée par l'OMS pour l'évaluation des mucites bucco-pharyngées.

Echelle OMS :

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

**Tableau IV** : classification pour l'évaluation des mucites.

### 9-2-1-1-2- Les lésions lichénoïdes : (55,56)

#### 9-2-1-1-2-1- Description :

Ce sont des lésions qui simulent, sur le plan clinique ou histopathologique, un lichen plan, mais qui s'améliorent ou disparaissent après l'élimination du facteur inducteur (contact, médicamenteux, systémique). Leur diagnostic est souvent fonction du contexte de survenue.

Elles se différencient du lichen plan par leur capacité à régresser progressivement après arrêt du traitement.

#### 9-2-1-1-2-2- Etiologie :

Les principaux biomédicaments inducteurs de lésions lichénoïdes sont :

-interféron  $\alpha$

-influximab, adalimumab (anti TNF $\alpha$ )

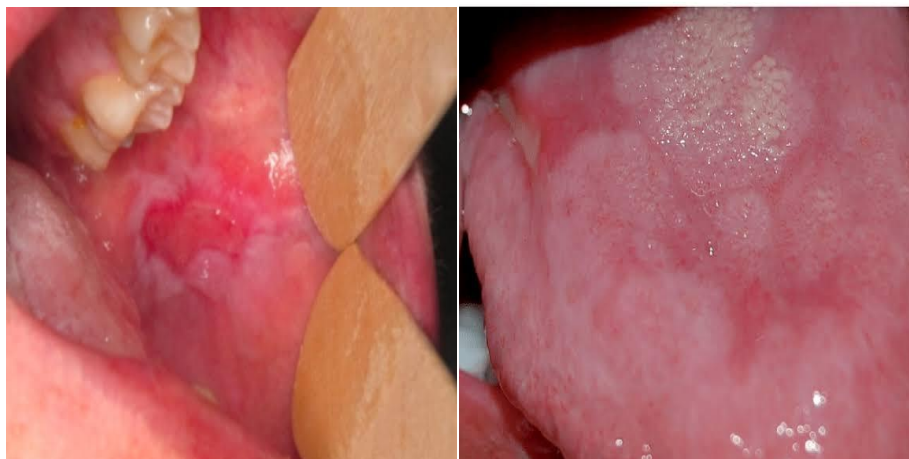
-nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab (anti PD-1/ PD-L1)

#### 9-2-1-1-2-3- Présentation clinique :

Elles peuvent se présenter sous quatre formes : érythème, érosion, ulcération et kératose (aspect strié ou en feuille de fougère).

#### **9-2-1-1-2-4- Prévalence :**

Siégeant le plus souvent sur la face ventrale de la langue et sur les joues, elles sont plus fréquemment unilatérales et érosives mais ce ne sont pas des critères spécifiques car elles peuvent être aussi bilatérales.



**Figure 10 :** lésion lichenoidienne sur la joue et la langue

#### **9-2-1-1-3- Glossites migratrices bénignes : (57,58,59,60,61,62,63)**

##### **9-2-1-1-3-1- Description :**

La langue géographique est définie comme une lésion inflammatoire bénigne localisée le plus souvent sur les faces dorsales ou latérales de la langue et associée à une langue plicaturée dans 20 à 40 % des cas (Yarom et coll, 2004). Des lésions ectopiques peuvent également être retrouvées sur la face ventrale de la langue ou plus rarement sur les autres muqueuses buccales en particulier labiale, palatine ou au niveau du plancher buccal ; dans ces cas, elles sont la plupart du temps associées à des lésions typiques localisées sur la face dorsale de la langue. Le patient ne se plaint en général de rien. Une sensibilité aux épices peut être rapportée, en particulier chez les enfants, allant jusqu'à les empêcher de manger certains aliments. Parfois, les patients se plaignent de sécheresse buccale, de picotements, ce qui peut être mis en relation avec l'anxiété face à des lésions qui leur font peur.

### 9-2-1-1-3-2- Caractéristiques cliniques :



**Figure 11** : Glossites migratrices bénignes

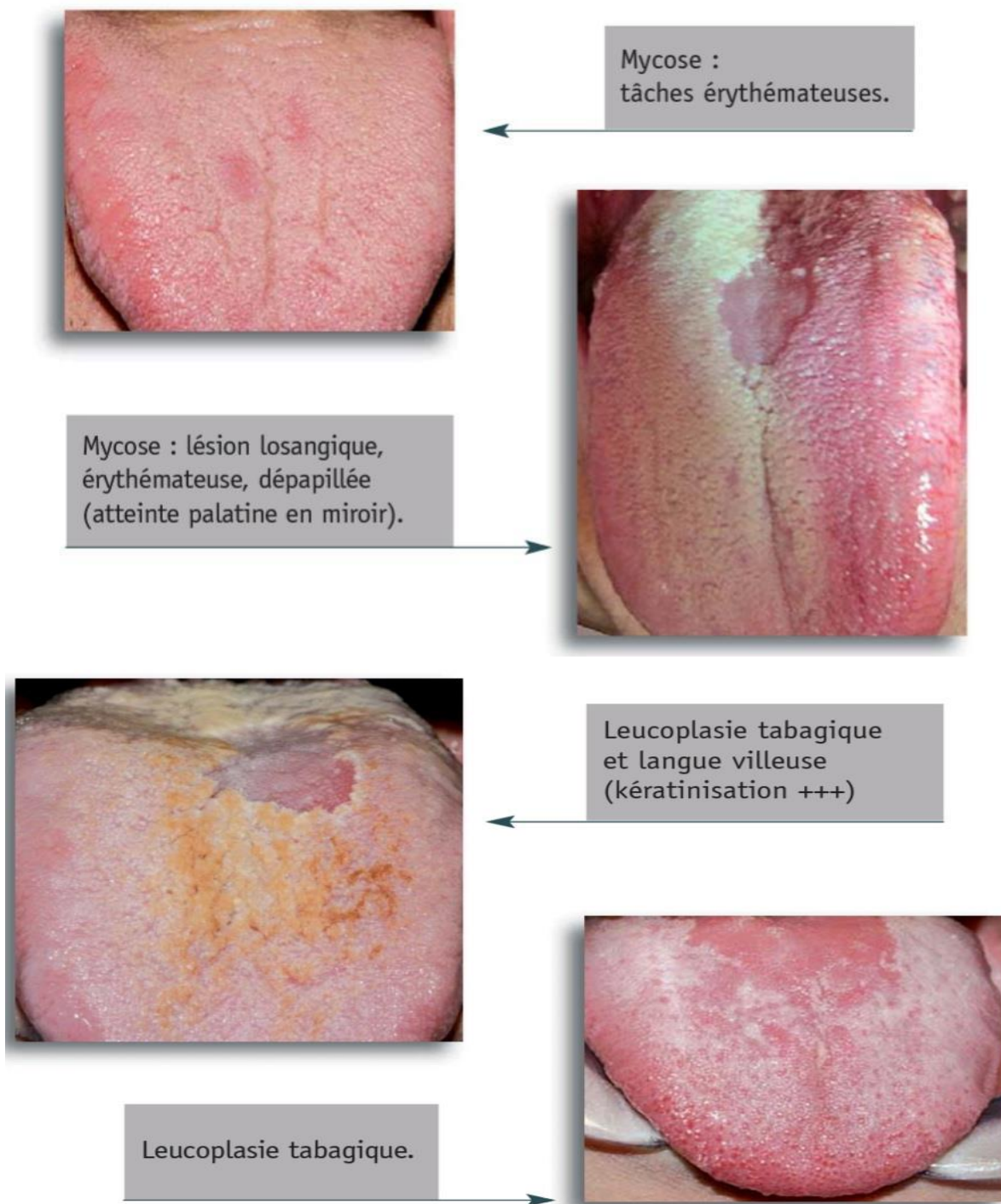
La surface de la langue devient le siège de nombreuses zones de desquamation des papilles filiformes dans des régions bien délimitées de forme irrégulière ; la taille des lésions varie de quelques millimètres à quelques centimètres ; les zones desquamées sont lisses, rose foncé ou rouges à bords fins légèrement surélevés blancs ou jaunâtres (bordure fistuleuse). Les papilles fongiformes sont très apparentes du fait de l'atteinte des papilles filiformes. Sur une période de quelques jours à quelques semaines, les tâches érythémateuses s'étendent rapidement et peuvent confluer formant alors de larges plages desquamées. Ces papilles filiformes se reforment cependant assez vite et les zones rouges cicatrisent rapidement, elles prennent alors une couleur beaucoup plus claire. A côté d'elles, d'autres zones desquament à leur tour, ce qui entraîne un remaniement constant avec un aspect en carte de géographie d'où le nom de glossite migrante bénigne. L'évolution se fait par périodes de poussées de quelques semaines à plusieurs mois alternant avec des phases de rémission. Le caractère migrateur des - lésions est pathognomonique.

### 9-2-1-1-3-3- Caractéristiques histologiques :

Les lésions cliniques correspondent histologiquement à un amincissement de l'épithélium au centre de la lésion érythémateuse associé à une hyperkératose en périphérie (parakératose contenant des micro-abcès non septiques à polynucléaires). Un infiltrat inflammatoire cellulaire non spécifique envahit le tissu conjonctif sous-jacent qui abrite des capillaires dilatés. Ces changements histologiques peuvent évoquer ceux observés dans les lésions du psoriasis (Boisnic et coll., 2006).

### 9-2-1-1-3-4- Diagnostics différentiels :

Figure 12 : Diagnostics différentiels des Glossites migratrices bénignes



Le diagnostic différentiel, essentiellement clinique, doit se faire avec : une candidose (efflorescence blanche pouvant être détachée de la muqueuse érythémateuse ou plage érythémateuse dépapillée, pas de caractère migrateur, signes fonctionnels, souvent plusieurs foyers),

Une leucoplasie tabagique (patient fumeur, pas de caractère migrateur, plaque blanche non détachable, pouvant être associée à une zone érythémateuse, asymptomatique), un lichen plan

lingual (pas de caractère migrateur, réseau blanc ou plaque blanche, atrophie muqueuse possible avec perte des papilles, érythème ou érosion post-bulleuse en période d'activité avec des signes fonctionnels)

Plus rarement une atteinte syphilitique secondaire (macules érythémateuses, fatigue, céphalée, mal de gorge, adénopathie +++).

#### **9-2-1-1-4- La dyschromie : (64,65,66,67,68)**

##### **9-2-1-1-4-1- Description :**

Les pigmentations buccales ont un large spectre d'origine variant du gris bleuté au noir, elles concernent toute la muqueuse buccale même si la fibromuqueuse palatine et la gencive sont volontiers atteintes. Le premier cas de pigmentation buccale d'origine médicamenteuse a été rapporté par Lippard en 1945 chez un patient sous quinacrine.

##### **9-2-1-1-4-2- Etiologie :**

Alors que l'apparition progressive de pigmentations au niveau de la muqueuse orale à cause de thérapeutique ciblée est rapportée pour 2 cas

**Imatinib** : Imatinib peut entraîner dans de très rares cas, des pigmentations au niveau de la fibromuqueuse palatine, et plus spécifiquement au niveau du palais dur. A ce jour seul 14 cas ont été rapportés dans la littérature. La physiopathologie est mal connue.

**Figure 13** : Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with Imatinib for chronicmyelogenousleukemia.

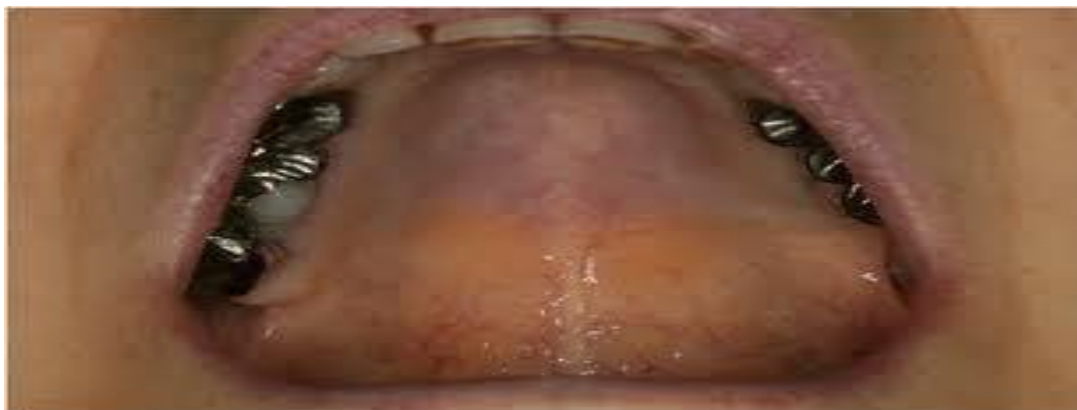


**Sunitinib** : Encore plus exceptionnellement, on peut observer avec le sunitinib une coloration jaune vif au niveau de la muqueuse buccale. Ceci apparaît directement lié à la coloration



intrinsèque de la molécule. Pour la même raison, une xanthochromie de la peau est fréquente avec ce traitement.

Les patients présentent également des urines souvent « jaune fluorescent ».



**Figure 14** : une xanthochromie après traitement par Sunitinib

#### **9-2-1-1-5- Les hyperkératoses secondaires :**

Le développement de lésions endobuccales hyperkératosiques a été retrouvé chez des patients traités par inhibiteurs de B-RAF. Ces molécules ont la capacité de modifier la prolifération des kératinocytes non mutés, avec une activation paradoxale de la voie de signalisation des MAPkinases. Il en résulte un certain nombre d'effets indésirables cutanés hyperkératosiques, allant de lésions bénignes (kératose pilaire, syndrome pieds-mains...) au développement de tumeurs malignes, carcinomes épidermoïdes et kérato-acanthomes. Même si moins fréquent que les effets cutanés, des lésions concomitantes de la muqueuse buccale ont été rapportées. Ces lésions hyperkératinisées, touchent préférentiellement le bord latéral de la langue, la muqueuse jugale (au niveau de la linea alba), le palais dur et la gencive marginale. Compte tenu des risques au niveau cutané, une transformation maligne ne peut être éliminée et la surveillance de ces lésions est obligatoire.

## **9-2-1-2- Atteintes des glandes salivaires :**

### **9-2-1-2-1- Xérostomie : (69,70)**

#### **9-2-1-2-1-1- Description :**

Le mot xérostomie vient du grec, il se décompose en « xéro » préfixe signifiant sec et en « stomie » racine signifiant bouche, la xérostomie définit donc un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires et se manifestant soit par une diminution du flux salivaire ou hyposialie soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie. La xérostomie se traduit par des lésions objectives au niveau des muqueuses buccales et des dents. La sécheresse buccale est gênante, voire invalidante.

#### **9-2-1-2-1-2- Etiologie :**

Elle peut se manifester en tant que symptôme de différentes maladies systémiques (elle se manifeste chez 90% des patients atteints du syndrome de Sjögren, chez 50% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, diabète...) (2). Elle peut être induite en outre, par plus de 400 médicaments anticholinergique, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziques dont certains biomédicaments comme :

-Abciximab (anti récepteur GP IIb/IIIa)

-Bévacizumab (anti VEGF)

-Etanercept, Infliximab (anti TNF $\alpha$ )

-Interféron  $\alpha$ -2b

-Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab (anti PD-1/PD-L1)

#### **9-2-1-2-2- Dysphagie : (71)**

La dysphagie se définit comme une difficulté à la déglutition. Le trouble résulte d'une anomalie du transport des aliments liquides et /ou solides, du pharynx à l'estomac.

Tous les médicaments susceptibles d'entraîner une xérostomie ou un défaut de production salivaire peuvent induire une dysphagie.

### **9-2-1-2-3- Les dysgueusies : (72)**

#### **9-2-1-2-3-1- Description :**

On la définit comme une altération ou distorsion du goût qui peut être liée à une diminution du sens de l'odorat. La dysgueusie est une altération du goût. Souvent associée à l'absence de perception d'odeur, l'altération du goût est fréquemment due à un rhume ou à une inflammation des voies supérieures.

#### **9-2-1-2-3-2- Les types de dysgueusies :**

Il existe plusieurs types de dysgueusies. Elle peut être quantitative ou qualitative.

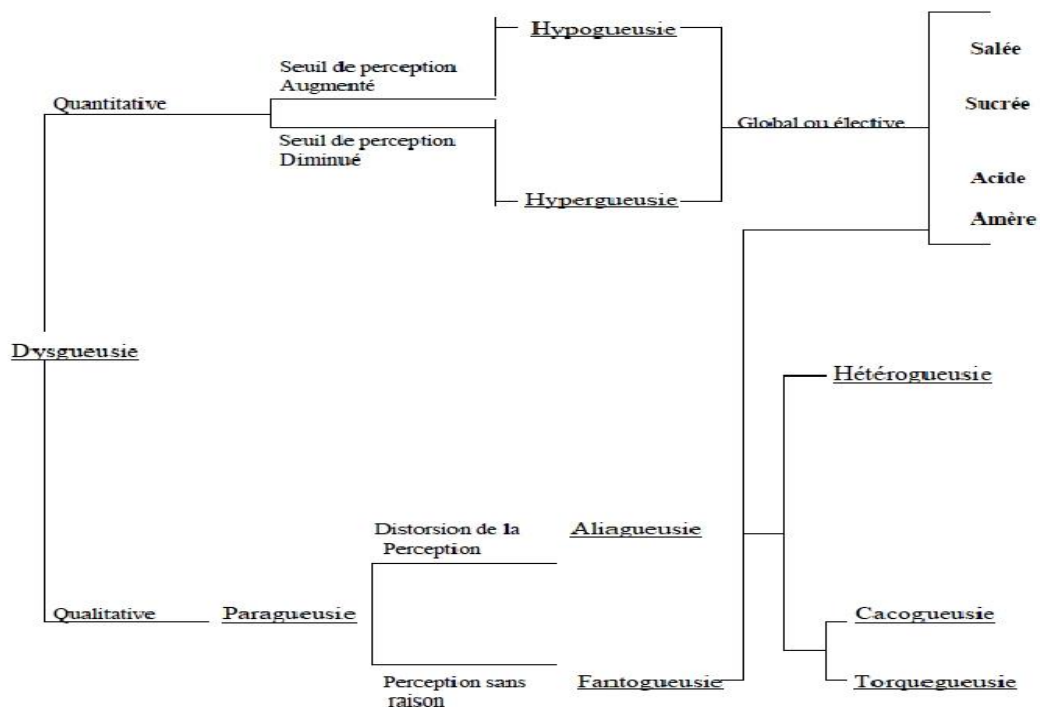
La dysgueusie quantitative se traduit soit par un seuil de perception élevé (hypoguesie), soit par un seuil diminué (hyperguesie).

La dysgueusie qualitative s'appelle « paraguesie ». Elle peut être due à une modification de la perception (aliaguesie), ou à la perception sans substance (fantoguesie).

La cacoguesie traduit la perception désagréable d'une substance considérée comme agréable ou la présence d'un goût désagréable en l'absence de stimulus.

La torquesiesie traduit la perception anormale d'un goût métallique.

L'hétéroguesie traduit la perception d'une modalité gustative à la place d'une autre. (exemple : une substance sucrée est perçue salée.)



**Figure 15** : des différents types de trouble du goût, d'après Vénail, 2008.

### 9-2-1-2-3-3- Étiologie:

Elle a de nombreuses étiologies, mais l'origine médicamenteuse est très fréquente, les principaux biomédicaments impliqués dans cette manifestation étant :

- Trastuzumab (anti HER-2)
- Nivolumab et pembrolizumab (anti PD-1/PD-L1)
- Ipilimumab (anti CTLA-4)
- Interférons

Elle peut apparaître très précocement au début du traitement et disparaître après arrêt de ce dernier.

Il est important de la diagnostiquer et de la prendre en charge car l'inappétence qu'elle est susceptible de provoquer, entraîne des carences nutritionnelles, des dépressions, l'inobservance médicamenteuse et des pertes de poids allant jusqu'à l'anorexie dans les cas extrêmes.

## **9-2-2- Répercussion sur les tissus durs :**

### **9-2-2-1- Ostéonécrose des maxillaires : (73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84)**

#### **9-2-2-1-1- Description :**

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.

#### **9-2-2-1-2- Caractéristiques :**

Selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), l'ostéochimionécrose se définit selon 4 caractéristiques :

- Traitement antérieur ou en cours par biphosphonates, denosumab 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

#### **9-2-2-1-3- Les manifestations cliniques :**

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.

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.

#### 9-2-2-1-4- Classification :

En 2009, Ruggiero et coll. définissent 4 stades de classification pour l'ostéochimionécrose :

- Stade 0 : aucun signe clinique de nécrose osseuse mais présence de signes cliniques non spécifiques.
- Stade 1 : nécrose osseuse apparente sans symptôme ni infection associée.
- Stade 2 : nécrose osseuse apparente associée à une infection et des douleurs ainsi qu'un érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent.
- Stade 3 : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra orale, communication bucco sinusienne ou bucco nasale, ou ostéolyse s'étendant au-delà du bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusien.



**Figure 16:** les stades d'ostéochimionécrose

### **9-2-2-1-5- Les molécules responsables :**

-Le denosumab (Xgeva) un anticorps monoclonal anti-RANK L'humain produit par la technique de l'ADN recombinant

Les deux effets secondaires principaux sous Xgeva sont l'ostéonécrose des mâchoires (ONM) et l'hypocalcémie.

De plus, selon l'ANSM, lors des études cliniques de Xgeva®, l'incidence d'ONM augmenterait avec la durée d'exposition. L'incidence ajustée par patient/année d'ostéochimionécroses confirmées était de 1,1 % la première année de traitement, de 3,7 % la seconde année de traitement et de 4,6 % par an par la suite.

-Le sunitinib (Sutent) est une molécule qui inhibe les tyrosines kinases de récepteurs variés: tels que les VEGF-R 1 et 2 (impliqués dans l'angiogenèse), des récepteurs de facteurs de croissance dérivés des plaquettes, etc. L'inhibition de ces kinases entraîne un blocage de nombreux processus intra cellulaire comme la croissance cellulaire, la progression des tumeurs, l'angiogenèse et le développement des métastases.

Les effets indésirables associés au Sunitinib sont multiples. Outre les risques d'atteintes des muqueuses buccales le risque d'ostéonécrose des mâchoires est également à considérer.

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.

Le Bevacizumab (Avastin) est un anticorps monoconal humanisé. Il se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de l'angiogenèse

L'activité anti angiogénique de l'Avastin aurait un impact sur le développement des ostéonécroses de la mâchoire.

-Le sorafénib est un inhibiteur de kinases multiples, d'administration orale, qui cible l'angiogenèse. Certains cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients traités par le sorafénib.

la base de données de l'OMS comptait 8 déclarations de nécroses des mâchoires, soupçonnées d'être associée à l'utilisation de sorafénib

## **2éme partie : conduit à tenir en odontologie :**



## **1- prise en charge d'un patient candidat à un traitement biothérapeutique :**

### **1-1- Bilan clinique et radiologique : (85,86,87,88)**

#### **1-1-1- L'examen clinique :**

Il s'effectue en deux parties distinctes, un examen exo-buccal puis un examen endo-buccal.

- Lors de l'examen exo-buccal, le praticien va s'attacher à la recherche de signes évocateurs associés à une infection bucco-dentaire, c'est-à-dire la présence de tuméfaction cervico-faciale, de fistule cutanée, d'adénopathies cervico-faciales éventuelles.

- L'examen endo-buccal permet d'évaluer notamment l'état dentaire général, la présence de caries, de fractures, de fêlures de dents en désinclusion. Ainsi le chirurgien-dentiste doit faire attention aux kystes de dents de sagesse incluses, foyers infectieux passifs chez des patients sans pathologies particulières mais ces infections latentes peuvent devenir actives suite à la prise de biomédicaments immunosuppresseurs.

Le praticien doit aussi vérifier l'intégrité des vitalités pulpaires, ainsi que l'absence de douleurs à la percussion et à la palpation, qui pourraient aussi marquer la présence de foyers infectieux latents comme une parodontite apicale chronique, qui, à l'état passif, avant la prise d'immunosuppresseurs, pourrait s'activer après la mise en place du traitement.

- Le parodonte est aussi un élément très important de cet examen clinique. Le chirurgien-dentiste doit inspecter l'état du parodonte et scruter les signes inflammatoires et infectieux. L'examen muqueux vérifiera l'absence de fistule et de voussures et de lésions dermatologiques suspectes.

Le parodonte doit être sain, sans signes pouvant évoquer une inflammation des tissus, saignements spontanés, au brossage et au sondage.

Au niveau gingival : la profondeur du sulcus doit être appréciée au sondage afin de localiser la présence d'éventuelles poches parodontales et de quantifier la perte d'attache. Des mobilités importantes (indice 3 et 4 de Mühleman) ainsi que la présence de lésions inter-radiculaires représentent aussi des foyers bactériens à risque d'infections potentielles. Un assainissement du parodonte par suppression de ces foyers infectieux passifs est nécessaire avant l'initiation du traitement. L'évaluation de l'hygiène et de la motivation du patient permet au cas par cas, de décider si nécessaire d'éventuelles extractions dentaires (mobilité terminale et, toujours au cas, par cas pour les dents avec un indice 3 de Mühleman). De plus, une parodontite non

traitée peut entraîner un retard de cicatrisation [1], tout comme les biothérapies, c'est pourquoi les chirurgies doivent être entreprises si possible avant le début du traitement, afin d'obtenir une cicatrisation rapide, mais aussi moins de risques de complications infectieuses.

### **1-1-2- L'examen radiographique :**

L'examen radiographique nécessite la réalisation d'un orthopantomogramme en examen global de dépistage, permettant de contrôler l'absence ou la présence de foyers infectieux. Mais il peut nécessiter aussi la réalisation de clichés rétro-alvéolaires pour affiner certains diagnostics dentaires ou osseux et d'une tomographie volumique à faisceau conique de la face (cône beam).

Les foyers infectieux latents, passifs qui sont « silencieux » peuvent être déstabilisés par ces bio-médicaments ayant un effet immunosuppresseur, ce qui favorise l'apparition ou la réapparition clinique symptomatique de ces foyers. La décision thérapeutique est prise au cas par cas en concertation avec le médecin prescripteur en étudiant le rapport bénéfice/risque, et une mise en état bucco-dentaire peut-être proposée au patient si nécessaire. Les gestes chirurgicaux destinés à assainir la cavité buccale doivent être entrepris le plus tôt possible afin que la cicatrisation muqueuse soit acquise avant l'instauration du traitement.

### **1-2- Information du patient :**

De par leur aptitude à inhiber une ou plusieurs voies de la réponse immune adaptative, il est impératif d'effectuer un certain nombre d'actes préventifs avant l'instauration d'une thérapie biologique ciblée à visée immunosuppressive telle que les anti TNF- $\alpha$  ou anti-lymphocytaire

Après avoir informé le patient des risques possibles suite à la mise en place de ce type de traitement, le chirurgien-dentiste devra motiver le patient à:

- une hygiène bucco-dentaire régulière
- une hygiène alimentaire adaptée
- une hygiène des éventuels appareils amovible afin de minimiser la survenue d'effets secondaires.

Le praticien devra aussi rappeler au patient les signes d'appel d'une infection qui motivera un avis médical tels que : fièvre, syndrome grippal, toux, dyspnée, signes digestifs cutanés ...etc.

## 2- prise en charge d'un patient sous traitement biothérapeutique :

### 2-1- risque infectieux : (89)

La susceptibilité aux infections est le premier élément à prendre en compte chez un patient sous biothérapie,

Toutes les recommandations s'accordent sur la nécessité d'éliminer les foyers infectieux dentaires avant la mise en place des protocoles de biothérapie. Un suivi régulier avec une attitude préventive est indispensable. L'AFSSAPS préconise que chez les patients immunodéprimés « le risque infectieux est considéré comme lié à tout facteur responsable d'une immunodépression, qu'elle soit congénitale ou acquise. En l'absence de critères objectifs, biologiques ou cliniques, permettant de l'évaluer, la décision d'inclure un patient dans cette catégorie de risque doit être prise en bonne intelligence entre, d'une part, le chirurgien-dentiste ou le stomatologue et, d'autre part, les médecins concernés » (AFSSAPS, 2011). Il est indispensable de connaître le niveau d'immunosuppression avant tout acte impliquant une effraction de la muqueuse buccale, à risque de dissémination bactérienne.

L'antibioprophylaxie, l'antibiothérapie : Les précautions à prendre (antibioprophylaxie, antibiothérapie) seront décidées conjointement avec le médecin prescripteur. Chez les patients immunodéprimés, le bénéfice de la réalisation de l'acte chirurgical devra être confronté au risque infectieux en respectant la prescription d'une antibioprophylaxie. Ces recommandations peuvent être discutées en fonction de la balance bénéfice/risque. Face au faible recul sur le sujet et à la difficulté de déterminer le niveau de risque infectieux chez le patient immunodéprimé, ce manque de précision dans les recommandations peut amener les praticiens à des prescriptions d'antibioprophylaxie, motivées par le principe de précaution. L'indication de l'antibioprophylaxie est à discuter en fonction des biomédicaments administrés, en attendant d'avoir des données publiées de pharmacovigilance.

	Produits	Posologie
Pas d'allergie aux $\beta$ lactamine	Amoxicilline	3g per os 1h avant l'acte
En cas d'allergie aux $\beta$ lactamine	Prisinamycine	1g per os 1h avant l'acte
	Clindamycine	600 mg per os 1h avant l'acte

**Tableau V** : Antibiothérapie prophylactique (ANSM -2011)

Le CRI insiste sur le suivi du patient, l'importance de l'obtention et du maintien d'une hygiène buccodentaire adaptée et la réalisation de tous les soins nécessaires avant la mise en place du traitement.

Type de soin	DCI	Nom commercial	Cible	Recommandations CRI	Recommandations MBCB/SFCO	Recommandations SFSCMFCO	Recommandations AFSSAPS/ANSM
	Infliximab, golimumab, certolizumab pégol	Rémicade <sup>®</sup> , Simponi <sup>®</sup> , Cimzia <sup>®</sup>	TNF- $\alpha$	Arrêt de l'anti-TNF- $\alpha$ . Antibioprofylaxie <sup>a</sup> recommandée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	
	Dénosumab	Prolia <sup>®</sup> , Xgeva <sup>®</sup>	RANKL	Aucune recommandation publiée	Arrêt éventuel du dénosumab ? Antibiothérapie <sup>b</sup> recommandée	Aucune recommandation publiée	Pas de traitements parodontaux chirurgicaux Préférer le traitement endodontique et mise à plat de la dent à l'extraction Antibiothérapie <sup>b</sup> démarrée la veille de l'intervention, jusqu'à cicatrisation complète du site opératoire Intervention sous anesthésie locale avec vasoconstricteur Intervention de manière atraumatique au niveau osseux Régularisation osseuse et sutures hermétiques <sup>c</sup>
	Bévacizumab	Avastin <sup>®</sup>	VEGF-A	Aucune recommandation publiée	Arrêt du bévacizumab 4 à 5 semaines avant l'intervention Antibiothérapie <sup>b</sup> recommandée	Aucune recommandation publiée	
<i>Pose d'implants</i>							
	Atlizumab, tocilizumab	Actemra <sup>®</sup> , RoActemra <sup>®</sup>	IL6	Pas d'indication d'arrêt de l'anti-IL6 Gestion du risque infectieux	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée
	Rituximab	MabThéra <sup>®</sup> , Rituxan <sup>®</sup>	CD20	Pas de recommandations particulières Gestion du risque infectieux	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée
	Canakimumab	Ilaris <sup>®</sup>	IL1	Pas de recommandations particulières Gestion du risque infectieux	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée
	Infliximab, golimumab, certolizumab pégol	Rémicade <sup>®</sup> , Simponi <sup>®</sup> , Cimzia <sup>®</sup>	TNF- $\alpha$	Pas d'indication d'arrêt de l'anti-TNF- $\alpha$ Gestion du risque infectieux	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée
	Dénosumab	Prolia <sup>®</sup> , Xgévia <sup>®</sup>	RANKL	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	Pose d'implants possible, après évaluation du risque infectieux, lorsque le traitement est administré pour des pathologies osseuses bénignes Pose d'implants contre-indiquée chez les patients traités pour des pathologies osseuses malignes <sup>c</sup>	Pose d'implants contre-indiquée <sup>c</sup>
	Bévacizumab	Avastin <sup>®</sup>	VEGF-A	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée		

Type de soin	DCI	Nom commercial	Cible	Recommandations CRI	Recommandations MBCB/SFCO	Recommandations SFSCMFCO	Recommandations AFSSAPS/ANSM
<i>Soins non chirurgicaux (carie, détartrage, prothèse...)</i>							
	Atlizumab, tocilizumab	Actemra <sup>®</sup> , RoActemra <sup>®</sup>	IL6	Pas de précautions particulières Antibioprophylaxie <sup>a</sup> optionnelle Soins parodontaux indispensables pour les patients sous anti-TNF- $\alpha$	Élimination des foyers infectieux buccodentaires avant instauration du traitement immunosuppresseur	Aucune recommandation publiée	Prise de contact avec le médecin prescripteur pour connaître le niveau d'immunosuppression Bilan buccodentaire tous les 4 mois. Antibioprophylaxie <sup>a</sup> recommandée pour sondage parodontal et détartrage Pas d'antibioprophylaxie pour les soins conservateurs et prothèse
	Rituximab	MabThéra <sup>®</sup> , Rituxan <sup>®</sup>	CD20			Aucune recommandation publiée	
	Canakimumab	Ilaris <sup>®</sup>	IL1			Aucune recommandation publiée	
	Infliximab, golimumab, certolizumab pégol	Rémicade <sup>®</sup> , Simponi <sup>®</sup> , Cimzia <sup>®</sup>	TNF- $\alpha$			Aucune recommandation publiée	
	Dénosumab	Prolia <sup>®</sup> , Xgévía <sup>®</sup>	RANKL	Aucune recommandation publiée	Pas d'arrêt du dénosumab. Antibioprophylaxie <sup>a</sup> optionnelle	Aucune recommandation publiée	Anesthésie sans vasoconstricteurs <sup>c</sup>
	Bévacizumab	Avastin <sup>®</sup>	VEGF-A	Aucune recommandation publiée	Pas d'arrêt du bévacizumab Antibioprophylaxie <sup>a</sup> optionnelle	Aucune recommandation publiée	
<i>Soins à risque infectieux chirurgicaux (extraction, granulome apical, abcès) et non chirurgicaux (surfaçage radiculaire)</i>							
	Atlizumab, tocilizumab	Actemra <sup>®</sup> , RoActemra <sup>®</sup>	IL6	Arrêt du tocilizumab 4 semaines avant le soin Antibioprophylaxie <sup>a</sup> recommandée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	Prise de contact avec le médecin prescripteur pour connaître le niveau d'immunosuppression Antibioprophylaxie <sup>a</sup> recommandée (soins endodontiques sur pulpe vitale ou non, surfaçages/débridement radiculaires, chirurgies) Antibiothérapie <sup>b</sup> recommandée pour péri-implantite, pathologies parodontales nécrosantes et abcès parodontal
	Rituximab	MabThéra <sup>®</sup> , Rituxan <sup>®</sup>	CD20	Non réalisation de la 2 <sup>e</sup> perfusion si le soin à lieu entre 2 perfusions (conséquences sur l'immunité durant 6 mois) Antibioprophylaxie <sup>a</sup> recommandée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	
	Canakimumab	Ilaris <sup>®</sup>	IL1	Arrêt de l'anti-IL1 une semaine avant le soin Antibioprophylaxie <sup>a</sup> recommandée	Aucune recommandation publiée	Aucune recommandation publiée	

**Tableau VI** : Précautions à prendre en odontostomatologie vis-à-vis des principaux anticorps thérapeutiques—recommandations.

Pour les soins non chirurgicaux, il n'existe pas de contre-indication et il n'est pas nécessaire de moduler le traitement par AT. Cependant, pour le CRI, ce type de soins pourrait nécessiter une antibioprophylaxie. Quant aux soins à risque infectieux, l'antibioprophylaxie est indispensable. L'arrêt de l'administration des différents AT est recommandé avant l'intervention, avec des modalités différentes en fonction de l'AT (tableau II).

Enfin, pour le CRI, la pose d'implants chez un patient sous AT, ne nécessiterait pas de précautions particulières à condition de rester vigilant sur la survenue potentielle d'infections. Il faudra préciser néanmoins que, même si la pose d'implants se fait dans des conditions d'asepsie rigoureuses, l'effraction muqueuse et l'exposition osseuse peuvent justifier la mise en place d'une antibioprophylaxie. En outre, la pose d'implants chez ces patients, dont certains sont atteints de pathologies lourdes, ne dépend pas seulement d'une indication médicale ; la dimension éthique et la qualité de vie sont des aspects importants en prendre en compte.

## **2-2- Risque hémorragique : (90,91,92)**

Le risque hémorragique semble favorisé par la survenue d'épisodes d'hypertension artérielle. Il est également accru en cas de thrombopénie liée au traitement. La gestion du risque hémorragique repose sur certaines mesures préventives :

-éviter l'activité physique trop intense et les traumatismes éventuels.

-éviter la prise de traitements anticoagulants et AINS.

-traiter l'hypertension artérielle.

-arrêter le traitement anti-angiogénique 4 semaines avant tout acte chirurgical. En cas de complication hémorragique avérée, il faut en rechercher l'origine, en évaluer l'importance et le retentissement biologique (numération formule sanguine). Il faudra envisager une diminution voire un arrêt temporaire ou définitif du traitement anti-angiogénique.

## **3- prise en charge des effets secondaires des biomédicaments :**

### 3-1- Les mucites : (93,94)

Le traitement des mucites consiste principalement en des soins de support.

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 au bicarbonate de sodium 1,4% pur sans adjonction d'un autre produit, pluriquotidien.

Le traitement standard des mucites repose sur l'hygiène buccodentaire, l'utilisation locale de corticoïdes, d'anesthésiques, d'antalgiques et d'anti-ulcéreux. Ce traitement doit également être adapté en fonction de la sévérité de la mucite ainsi que la réduction de dose ou l'interruption temporaire du traitement biologique, et si besoin l'utilisation de traitements systémiques.

<b>Grade</b>	<b>Prise en charge des mucites en fonction du grade OMS</b>
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	– ACP d'antalgique de niveau III – Alimentation entérale ou parentérale en fonction du contexte clinique

**Tableau VII** : Prises en charge des mucites (AFSOS 2017)

La douleur doit être prise en charge et évaluée de façon systématique et quotidienne pour adapter les traitements antalgiques.

Des traitements antalgiques ou anesthésiques locaux ou par voie générale peuvent être utilisés. Utilisation possible de corticoïdes par voie générale en cas d'inflammation importante responsable de dysphagie (attention en cas d'aplasie).

En cas d'arguments d'orientation clinique fortement évocateurs d'une surinfection, des prélèvements à visée microbiologique peuvent être réalisés.

La surinfection peut être prise en charge par :

- des traitements antifongiques à action locale ou systémique.
- des traitements antiviraux.
- ou une antibiothérapie selon le cas (antibiotique adapté à l'antibiogramme).

En cas de retentissement nutritionnel, des compléments alimentaires hypercaloriques peuvent être proposés, ou une alimentation entérale ou parentérale peut être mise en place.

La sévérité des lésions peut nécessiter la réduction des doses, voire l'interruption plus ou moins prolongée du traitement biologique.

### **3-2- les réactions lichénoïdes : (95,96)**

Comme nous l'avons vu l'arrêt du médicament source des lésions lichénoïdes permet une régression progressive de cet effet indésirable (en plusieurs semaines ou mois). De plus il est primordial de déceler un facteur traumatique qui pourrait être associé, comme une prothèse ou restauration conservatrice iatrogène.

Leur prise en charge sera fonction de l'aspect clinique.



Aspect clinique	Conduite à tenir
Kératose typique de lichen, non douloureuse, souple à la palpation	Aucun traitement  Simple surveillance  Aucune biopsie
Kératose atypique, épaisse, inhomogène, +/- indurée	Si lésion lichénoïde révélée rechercher une cause médicamenteuse, et prévoir l'éviction du médicament*.  Biopsie nécessaire
Kératose typique de lichen, ulcération multiples, souples à la palpation	Traitement par corticothérapie locale (clobétasol)  Si les lésions restent inflammatoires, rechercher une cause médicamenteuse, et prévoir l'éviction du médicament*.  Biopsie en 2nd intention (si les lésions restent inflammatoires)
Kératose typique de lichen et d'ulcérations uniques, une suspicion de lésions lichénoïde	Traitement par corticothérapie locale (clobétasol), rechercher une cause médicamenteuse, et prévoir l'éviction du médicament.  Biopsie en 2nd intention (si les lésions ne régressent pas)

**Tableau VIII** : Prise en charge des réactions lichénoïdes

### 3-3- les glossites migratrices bénignes : (97)

En premier lieu, le patient doit absolument être rassuré sur la bénignité de ses lésions et l'absence totale de risque de transmission. Aucun traitement n'est nécessaire si le patient n'émet pas de signe fonctionnel, Dans les rares cas de sensibilités, les aliments épicés doivent être évités, tout comme les dentifrices et les bains de bouche qui occasionnent des picotements ou des brûlures de la langue.

Un traitement symptomatique peut être préconisé à base de pâte gingivale ou de gel contenant un antalgique ou un anesthésiant, l'application locale de corticoïdes est déconseillée.

Pour traiter naturellement une inflammation de la langue, il est conseillé d'utiliser les ressources de la phyto-aromathérapie : "On verse 250ml d'eau bouillante sur une cuillère à soupe d'un mélange de lavande et de thym séchés, on laisse infuser 10 minutes, on mélange 1 goutte

d'huile essentielle de cannelle de Chine à une cuillère à café de miel pour sucrer le tout, puis on boit 1 tasse matin et soir pendant 6 jours".

### **3-3- xérostomie : (98,99)**

#### **3-3-1- Prévention :**

Au niveau alimentaire :

Les moyens préventifs pour éviter une sécheresse buccale sont proche de ceux évoquer pour la prévention des mucites). En effet afin de maintenir un apport hydrique convenable, il est conseillé de boire 1,5L par jour de façon régulière et par petites quantités, sous forme d'eau, de jus de fruits, de tisane, et de lait. En plus de sa capacité à neutraliser les acides buccaux, le lait possède des propriétés lubrificatrices.

Une alimentation qualitative et quantitative est primordiale pour améliorer la qualité de vie des personnes souffrant de xérostomie. Ainsi le patient doit favoriser des textures tendres, des aliments mous, et mettre de côté les textures sèches, dures, pâteuses. Les yaourts, des boissons lactées frais, des glaces, des fruits et légumes tels que le concombre ou le melon procurant une sensation de fraîcheur sont à favoriser.

Au contraire le tabac et l'alcool sont à éliminer, tout comme les aliments à base de caféine, épicés, et acides.

Quelques conseils pratiques :

- Succion de glaçons, de bonbons mentholés/acidulés
- Consommation de gommes sans sucre
- Consommation d'eaux citronnées
- Mise en place de jus de citron sur la langue avant le repas
- Prise de cuillères de matières grasses (crème fraîche) avant le repas.

Au niveau de l'hygiène buccale :

Une hygiène rigoureuse après chaque repas avec une brosse à dents souple est recommandée, associée à un dentifrice mentholé, non abrasif ainsi que des bains de bouche de bicarbonate de sodium à 1,4% qui possèdent l'avantage, par rapport aux solutions alcoolisées, de ne pas accentuer la sécheresse buccale.

### **3-3-2- Curatif :**

Il est difficile d'arrêter ou de remplacer les médicaments responsables d'une xérostomie, car ils traitent généralement des problèmes de santé majeurs. Toutefois une diminution des doses peut être envisagée en accord avec le médecin prescripteur.

Le traitement est principalement substitutif, reposant sur l'utilisation de substituts salivaires sous forme de spray ou gel humectant : Aequasyal®, Artisial®, Elgydium Clinic® spray bouche sèche, GC Dry Mouth®, Gum Hydral® ; et de comprimés Sulfarlem®, Sulfarlem S25®

On peut y ajouter des sialogogues, qui ont pour effet de stimuler la sécrétion salivaire, comme le chlorydrate de pilocarpine Salagen® (remboursé si prescrit dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren et d'hyposialie postradique, hors de ses indications son coût élevé limite son utilisation).

La prise en charge de la xérostomie doit inclure la prise en charge des complications à savoir un risque cariogène accru. Ainsi pour diminuer ce risque il est nécessaire de réaliser une gouttière de fluoration et d'enseigner l'hygiène dentaire afin que cette dernière soit la plus efficace et la moins traumatique pour les muqueuses

### **3-4- Ostéonécrose des maxillaires : (100,101,102,103,104,105)**

#### **3-4-1- Préventif**

Il est important, lorsque l'indication du 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

L'odontologiste doit s'assurer que le patient est correctement informé sur les risques d'ostéonécrose et sur la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire tout au long des thérapeutiques.

Il est, de plus, indispensable pour prévenir au mieux l'ostéonécrose de :

- Réaliser un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois et/ou au moindre symptôme bucco-dentaire

-Dépister et traiter les foyers infectieux.

Les avulsions doivent impérativement être réservées aux dents non conservables.

Des bains de bouche antiseptiques sont prescrits au patient. Ces derniers sont à réaliser avant l'intervention et pendant les jours suivants.

La prescription d'antibiotiques est recommandée la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation complète des muqueuses.

La technique chirurgicale doit être la plus atraumatique possible, et le chirurgien doit procéder à une régularisation des bords osseux tranchants

La chirurgie parodontale et la pose d'implant sont contre indiquées Cependant les implants déjà ostéo-intégrés doivent être conservés. Ils n'augmentent pas le risque d'ostéonécrose.

### **3-4-2- Curatif :**

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

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 0,1% sont recommandés.

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

**Traitements conservateurs :** Pour les nécroses osseuses de stade 1 et 2 (classification de Ruggiero et coll.) diagnostiquées précocement et de petite étendue les traitements conservateurs peuvent être possibles.

Le patient doit se soumettre à une hygiène buccodentaire stricte en réalisant des rinçages quotidiens avec des solutions antiseptiques peu ou pas alcoolisées. Ce dernier doit également irriguer l'os exposé avec de l'eau oxygénée.

La prise en charge de la douleur se fait par la prescription d'antalgiques. Le niveau de douleur nécessite parfois la prescription d'antalgiques de palier 3

Il n'y a, pour le moment, pas de lignes directrices définitives pour traiter les ostéochimionécroses des mâchoires. L'approche doit cependant être la plus atraumatique possible, et dans les stades précoces de la nécrose, la moins invasive possible. La mise en place de ces mesures peu invasives semble être efficace dans le cadre d'un protocole conservateur. Celui-ci permet généralement une disparition de la douleur et une stabilisation voire une régression des zones nécrotiques.

Cependant, le recul étant insuffisant, on ne sait pas combien de temps ces mesures permettent au patient de vivre dans de bonnes conditions avec un os exposé. De plus, l'utilisation répétée des antibiotiques peut aboutir au développement de résistances bactériennes.

**Traitement chirurgical :** Les traitements conservateurs peuvent être accompagnés d'une chirurgie plus ou moins invasive selon le stade d'ostéochimionécrose. Le but de la chirurgie est d'obtenir une fermeture muqueuse, permettant ainsi un isolement de l'os par rapport à la cavité buccale. Cette chirurgie peut être localisée ou dans les situations les plus complexes, radicale.

### **3-5- Les hyperkératoses secondaires : (106)**

Une surveillance régulière doit être réalisée par le chirurgien-dentiste car le risque de transformation maligne ne peut être écarté. Ainsi, un examen endobuccal mensuel est recommandé chez les patients traités par inhibiteurs BRAF et ce jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Dans ce contexte, le risque de survenue d'un carcinome épidermoïde n'est pas nul. Une caractérisation histologique devra être réalisée en cas de lésion hyperkératosique suspecte, de surcroît si la lésion n'est pas homogène

### **3-6- Les dysgueusies :(107)**

Le traitement des troubles du goût est avant tout un traitement étiologique. 80% des dysgueusies ayant une étiologie identifiable disparaissent dans les 2 ans qui suivent le début du traitement selon Deems

Lorsqu'une dysgueusie est d'origine médicamenteuse, il suffit la plupart du temps d'arrêter le médicament ou bien de changer de molécule pour voir les symptômes disparaître. Cette réversibilité est en général très rapide, les patients retrouvent 100% de leur sensation gustative d'origine dans les 3 à 6 mois.

Actuellement il n'existe pas de traitement curatif ou préventif. La prise en charge est essentiellement diététique.

En effet le tabac et l'alcool sont à proscrire car ils aggravent cette sensation.

Il existe toutefois quelques recommandations :

- Boire en grande quantité durant les repas afin de diluer les différents composants du goût et de faciliter leurs translocations dans les bourgeons gustatifs.

- Mastiquer lentement stimulant la sécrétion salivaire et libérant des saveurs supplémentaires.

- Utiliser des substituts salivaires pour réduire le caractère insipide des aliments.

- Diversifier l'alimentation afin de prévenir l'adaptation des récepteurs gustatifs.

- Palier les carences d'une alimentation non équilibrée grâce à des compléments alimentaires.

- Privilégier des aliments dont le goût n'est pas dénaturé.

- Utiliser des assaisonnements et des arômes.

- Consommer des aliments froids, et éviter ceux trop parfumés.

### **3-7- Dyschromie : (108)**

Aucun traitement ne semble indiqué. Aucune évolution péjorative n'a été rapportée. Devant le faible nombre de cas et la méconnaissance des mécanismes physiopathologiques, un suivi du patient est nécessaire.

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

## **Conclusion :**

Les biothérapies ont joué un rôle très important dans la transformation de certaines affections malignes comme par exemple l'imatinib dans les cas de leucémies myéloïdes chroniques ou encore le trastuzumab pour les cancers du sein. Ces médicaments ont des effets indésirables buccaux qui doivent être pris en considération par les odontologistes.

Il semble primordial que les odontologistes soient tenus informés de ces nouvelles thérapeutiques et qu'ils sachent appréhender les risques qu'encourent les patients lors des soins au cabinet. Ils accompagnent donc le patient tout au long de son processus thérapeutique qui débute avant l'initiation des traitements du cancer et se poursuit bien après l'arrêt de ces derniers donc il faut diagnostiquer de probables effets secondaires.

Ces nouvelles thérapeutiques sont encore mal connues par les odontologistes la raison pour laquelle ils refusent de soigner ces patients par peur de mal faire donc une communication inter disciplinaire est primordiale pour un accompagnement optimal du patient.

Malheureusement; les biothérapies restent prescrites en faible quantité de part leur coût élevé.

## Bibliographie :

1. L'article L.5111.1 du code de la santé publique
2. Biothérapie et odontologie: EDP sciences juin 2013
3. Martin Grassberger, Ronald A. Sherman, Olga S. Gileva, Christopher Kim & Kosta Mumcuoglu, *Biotherapy - History, Principles and Practice : A Practical Guide to the Diagnosis and Treatment of Disease using Living Organisms*, Springer, 2013, 309 p.
4. Suzuki, Ken-ichi, Kazuo Sato, Masazumi Kamohara, et al. 2002 Comparative Studies of a Humanized Anti-Glycoprotein IIb/IIIa Monoclonal Antibody, YM337, and Abciximab on in Vitro Antiplatelet Effect and Binding Properties. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 25(8): 1006–1012.
5. Seimetz D et al., 2011 Novel Monoclonal Antibodies for Cancer Treatment: The Trifunctional Antibody Catumaxomab (removab). *J Cancer* ; 2:309-16.
6. Hu, Yanping, Michael J. Turner, Jacqueline Shields, et al. 2009 Investigation of the Mechanism of Action of Alemtuzumab in a Human CD52 Transgenic Mouse Model. *Immunology* 128(2): 260–270.
7. Dumas, J., & Robert, B. (2009). Bioproduction de protéines thérapeutiques. *Médecine/sciences*, 25, 18–26. <https://doi.org/10.1051/medsci/2009252s18>
8. Hassan CHAABIHI. Production de protéines thérapeutiques dans les cellules d'insecte 10 mai 2015
9. LES ECHOS, Les premières protéines thérapeutiques, 14 oct. 1997 .
10. Blanchard S. Ingénierie de glycoside hydrolases pour la glycosylation des protéines recombinantes. Grenoble 1 : Thèse de doctorat-Université Joseph Fournier, 2004 : 230 p.
11. Faye L, Landry N, Lerouge P, Gomord V, Vézina LP. La production de protéines à usage biopharmaceutique dans les plantes. *Med Sci (Paris)* 2001; 17 : 867–77
12. Houdebine LM. Production of pharmaceutical proteins by transgenic animals. *CIMID* 2008; 647 : 1–15.
13. Marie Moulin, A. (2007). Les vaccins, l'état moderne et les sociétés. *Médecine/sciences*. <https://doi.org/10.1051/medsci/2007234428>
14. VIDAL. Biomédicaments immunomodulateurs (et autre anticorps et protéines de fusion. Disponible sur :  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/biomedicaments-immunomodulateurs-et-autres-anticorps-et-proteines-de-fusion-4042.html#d5835e1209>
15. J-L. Teillaud. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *Presse Med.* 2009; 38: 825–831



16. Arnaud L, Haroche J, Piette JC, Amoura Z. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ? *Presse Med.* 2009; 38:749–7603
17. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F, Ravaud P, Cantagrel A, Dougados M, Puéchal X, Sibilia J, Soubrier M, Mariette X, Combe B. Club Rhumatismes et Inflammation; Société Française de Rhumatologie. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2007;74(6):627-37.
18. Hession MT, Gottlieb AB. Perioperative management of tumor necrosis factor antagonists in patients with psoriasis and other inflammatory disorders. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(2):90-101.
19. Marchal L, D'Haens G, van Assche G, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease : a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:749-54.
20. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:878-83.
21. Kunitake H, Hodin R, Shellito PC, et al. Perioperative treatment with infliximab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis is not associated with an increased rate of postoperative complications. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1730-6.
22. Appau KA, Fazio VW, Shen B, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1738-44.
23. Yang Z, Wu K, Fan D. Meta-analysis: preoperative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:486-92.
24. Anne Pollard, Catherine Chaussain Miller *Réalités Cliniques* n°3 - 15 septembre 2012 (page 243-246)
25. La Lettre du Rhumatologue - n° 299 - février 2004. Furst DE, Breedveld FC, Kaldenn JR et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (may 2003). *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 (Suppl. II) : 2-9.
26. Résumé Caractéristiques Produit (RCP) Remicade, Laboratoire Schering-Plough
27. RCP Enbrel, Laboratoires Wyeth
28. RCP Humira, Laboratoires Abbot
29. RCP Kineret, Laboratoires Amgen
30. Actualité odonto-stomatologique ( odontologie hospitaliere : biothérapie et odontologie juin 2013 ) .

31. JF Rahier et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3(2):47-91
32. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFalpha. AFSAPS (juillet 2005).
33. Test de détection de la production d'IFNg pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/Décembre 2006.
34. Recommandation concernant la grippe H1N1 au cours des MICI (10 Novembre 2009). GETAID/SNFGE.
35. Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v.
36. Octobre 2009; Haut Conseil de la santé publique.
37. Subcutaneous Rituximab: a practical approach? By tobinaï kensei
38. Repères pratiques thérapeutique Examens complémentaires à prescrire avant une biothérapie.
39. -Murdaca, Giuseppe, Francesca Spanò, Miriam Contatore, Andrea Guastalla, Elena Penza, Ottavia Magnani, et Francesco Puppo. « Infection Risk Associated with Anti-TNF- $\alpha$  Agents: A Review ». *Expert Opinion on Drug Safety* 14(4),2015: 571-82. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1009036>
40. VIDAL BÉVACIZUMAB EN ONCOLOGIE : MVASI, NOUVEAU MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE D'AVASTIN Article disponible sur <https://www.vidal.fr/actualites/25240-bevacizumab-en-oncologie-mvasi-nouveau-medicament-biosimilaire-d-avastin.html?fbclid=IwAR2aXpfPitLyqrMHIDfTKRxUvb6mLumqeVSV2hj2VI0uz3YGKkoo6T2OST8>
41. FSOS (Association Francophones des Soins Oncologiques de Support)-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)
42. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* ;(131)2000,:366-74.
43. - Bernier, J., E. G. Russi, B. Homey, M. C. Merlano, R. Mesía, F. Peyrade, et W. Budach. « Management of Radiation Dermatitis in Patients Receiving Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Proposals for a Revised Grading System and Consensus Management Guidelines ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 22(10), 2011: 2191-2200. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr139>

44. Rahier et al .Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec;8(12):1048-55 - Kerbleski et al Gut 2009 Aug : vol58 : 1033-39 - Bessis et al dermatologie thérapeutique 2008 vol 1 N°4
45. Vincent Goëb et al Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française aout 2013
46. Psoriasis paradoxal induit par anti-TNF – un challenge en clinique. Dr Alessia Nidegger, Alessio Mylonas, Curdin Conrad. Rev Med Suisse 2019; volume 15. 668-671. <https://www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-644/Psoriasis-paradoxal-induit-par-anti-TNF-un-challenge-en-clinique>
47. Marie-Pierre Pingannaud, Patrick Faure.Lésions cutanées induites par les Anti-TNF MICI mémo [en ligne]  
<https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/02/images-commission-mici-mici-memo-mici-lesions-cutanees.pdf>
48. - Annales d'Endocrinologie Volume 76, Issue 4, September 2015, Page 301 [1] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003426615001778?via%3Dihub>
49. - Annales d'Endocrinologie Volume 76, Issue 4, September 2015, Pages 301-302 [2] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000342661500178X>
50. Revue du Rhumatisme Monographies Volume 85, Issue 3, June 2018, Pages 184-190 [3]  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878622718300511>
51. - Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 141, Issue 5, May 2014, Pages 354-363.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963814001239>
52. Nishimura N et al. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas.Support Care Cancer.
53. Sibaud V et al. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2014;141:354-63.
54. Peterson DE. New Strategies for Management of Oral Mucositis in Cancer Patients. J Support Oncol. 2006;4(2 Suppl 1):9-13.
55. Sibaud V, Boralevi F, Vigaros E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2014;141(5):354-63.
- 56.Boisnic S, Szpirglas M., Haddad-Roche S.Lésions blanches de la cavité buccale: diagnosticsanatomo- cliniques et controverses. Bulletin de la Division Française de l'AIP. Déc. 2006 ; n° 44 :36

57. Pindborg J.J. Atlas des maladies de la muqueuse buccale.1995. Ed. Masson, Paris
- 58.Oral toxicity of targeted anticancer therapies. article disponible sur <https://www.jomos.org/articles/mbcb/abs/2015/03/mbcb150028/mbcb150028.html>
59. Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, et al. Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment. *The Oncologist* 2012;17: 274-8.
60. Assimakopoulos D., Patrikakos G., Fotika C., Elisaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue : an enigmatic oral lesion. *Am J Med.* 2002 ; 113 : 751–755.
61. Shulman J.D., Carpenter W. M.Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults.*Oral Dis.* 2006; 12(4):381-386
62. Yarom N., Cantony U., Gorsky. M.Prevalence of fissured tongue, geographic tongue and median rhomboid glossitis among Israeli adults of different ethnic origins.*Dermatology.* 2004; 209(2): 88-94.
63. Laskaris G. Atlas des maladies buccales.1994. Ed. Médecine- Sciences. Flammarion, Paris
64. Mattsson U, Halbritter S, Mörner Serikoff E, Christerson L, Warf, vinge G.Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111(5):e12-6.
65. Bouché O, Scaglia E, Reguiai Z, Singha V, Brix-Benmansour H, Lagarde S. [Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects]. *Gastroentérologie Clin Biol.* avr 2009;33(4):306-22.
66. Vigarios E, Sibaud V. Toxicités orales des traitements anti-cancéreux. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale.* 2015, 21(3): 149-155.
67. Magremanne M, Picheca S, Reyckler H. Diagnostic étiologique des ostéonécroses maxillo-mandibulaires, ostéites à bisphosphonates et ostéoradionécroses exceptées. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* févr 2014;115(1):e1-7
68. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. [Oral toxicity of targeted anticancer therapies]. *Ann Dermatol Vénéréol* 2014;141(5):354-63.
69. Hendrik Meyer-Lueckel, Andrej M Kielbassa. Use of saliva substitutes in patients with xerostomia.
70. JEHL-PIETRI C., MONTEIL R., MADINIER I., RAYBAUD-DIOGENE H., BRACCO M. Oral dryness, xerostomia and salivary flow rate measurement
71. LE MANUEL MSD. Dysphagie Par Kristle Lee Lynch. Article disponible sur <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/troubles-oesophagiens-et-de-la-déglutition/dysphagie>

72. Estelle B. Dysgueusie. Article Disponible sur : <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/orl-oto-rhino-laryngologie/dysgueusie/>
73. Borm J, Moser S, M L, Damerou G, B S, Grätz K, et al. Evaluation des risques encourus par les patients sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Rev Mens Suisse Odontostomatol. nov 2013;123:992.
74. Najm SA, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel J-P, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. Médecine Buccale Chir Buccale . 2008 ; 14 ( 1 ) : 5 - 18 .
75. Salino S, Bodard A, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux biphosphonates. EMC- Médecine Buccale. 2010. 28-865-A-10.
76. Raoul G, Maes J M, Pasquier D, Nicola J, Ferri J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). EMC- Médecine Buccale. 2008;28-405-V-10: 1-16.
77. Magremanne M, Vervaeet C, Dufasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans P. Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale. 2008; 107(6): 423-428.
78. Société Française de Stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de bonne pratique [Internet]. 2013 [cité le 30 mai 2016]. Disponible sur : <http://www.grio.org/documents/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>
79. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Oral Dis. sept 2012;18(6):621-3.
80. Tamburini P. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux [Thèse de chirurgie dentaire en ligne]. Nancy: Université de Lorraine; 2015 [cité le 23 mai 2016]. 248 p. Disponible sur [http://docnum.univlorraine.fr/public/BUPHA\\_TD\\_2015\\_TAMBURINI\\_PAULINE.pdf](http://docnum.univlorraine.fr/public/BUPHA_TD_2015_TAMBURINI_PAULINE.pdf)
81. VIENNET D. Biphosphonates et ostéonécrose de la machoire: mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy [Thèse de pharmacie en ligne]. Nancy: Université de Lorraine; 2012 [cité le 07 mai 2016]. 158 p. Disponible sur : [http://docnum.univlorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2012\\_VIENNET\\_DIANE.pdf](http://docnum.univlorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_VIENNET_DIANE.pdf)
82. Philippe E, Pichon P, SGRO C. Iatrogénie médicamenteuse dans l'ostéonécrose de la machoire (ONM) [Internet]. 2015 [cité le 08 juin 2016]. Disponible sur : [http://www.ars.bourgogne.sante.fr/fileadmin/BOURGOGNE/publications/ARS/Professi onnels/Outils\\_Guides/Osteonecrose\\_machoire.pdf](http://www.ars.bourgogne.sante.fr/fileadmin/BOURGOGNE/publications/ARS/Professi onnels/Outils_Guides/Osteonecrose_machoire.pdf)
83. Gouvernement du Canada. Bulletin canadien des effets indésirables [Internet]. 2014 [cité 28 juin 2016];24(4). Disponible sur: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n4-fra.php#article3](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n4-fra.php#article3).

84. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* juil 2007;22(10):1479-91.
85. Ribeiro J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis.
86. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors.
87. Pers JO, Saraux A, Pierre R, et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis.
88. Ratcliff PA, Johnson PW. The relationship between oral malodor, gingivitis, and periodontitis.
89. J. Demoersmana , A. Soueidanb, P. Correc , J.O. Persd. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/901649/prise-en-charge-des-patients-sous-anticorps-therap>
90. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SBRosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505-12.
91. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bévacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
92. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:917-30.
93. Bensadoun R J et al. Prise en charge préventive et curative des mucites du tractus digestif (mucites buccopharyngées, œsogastro-intestinales et anorectales). *RPC Nice Saint-Paul de Vence. Oncologie.* 2011;13(12):825-32.
94. Daouphars M. Prise en charge des mucites. *Onko+.* 2011;3(22):94-112.
95. Fricain JC. Les lésions blanches de la muqueuse buccale et autres lésions à potentiel malin. *Conférences des Journées Dentaire de Nice (JDN) 2015.*
96. Boisnic S, Szpirglas M., Haddad-Roche S. Lésions blanches de la cavité buccale: diagnostics anatomo- cliniques et controverses. *Bulletin de la Division Française de l'AIP.*
97. Dr Patrick Aubé, Caroline Gayet. Les tisanes qui soignent. Editions Leduc. S publié le 10 juin 2020.

98. Battu, Caroline. « L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une sécheresse buccale ». Actualités Pharmaceutiques 55(557),2016: 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.011>.

99. Campana F., Fricain J-C., Sibaud V., Vigaros E.. Toxicités buccales des médicaments. Editions CdP., 2016 :197pages .

<http://www.editionsmdp.fr/boutique/livres/G10959/toxicites-buccales-desmedicaments.html>

100. Magremanne M, Picheca S, Reychler H. Diagnostic étiologique des ostéonécroses maxillomandibulaires, ostéites à bisphosphonates et ostéoradionécroses exceptées. Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale. févr 2014;115(1):e1-7.

101. Tamburini P. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux

102. Borm J, Moser S, M L, Damerau G, B S, Grätz K, et al. Evaluation des risques encourus par les patients sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Rev Mens Suisse Odontostomatol. nov 2013;123:992.

103. Société Française de Stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de bonne pratique

104. Joly F. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Les livrets de médecine pratique. 2011; 35 p.

105. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Synthèse: Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement

106 S. BOUZOUBAA, I. BENYAHYA Service d'odontologie chirurgicale - CCTD de Casablanca le 09-07-2013.

107. CAMIP.Info, REVUE DE LA SANTE AU TRAVAIL.

108. La Revue du praticien Publié en octobre 2019, Dossier élaboré selon les conseils scientifiques du Pr Patrick Goudot.