



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

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

Thème :

**La prise en charge des stomatites induites par les thérapies
ciblées par voie orale : rôle du médecin dentiste**

Réalisé et présenté par

Meliani Sabrina.

Laribi Nadia

Negli Souaad

Boudjema Hafida

Soualmia Zouleykha

Ben djedi Leila

Soutenu publiquement le 24 Aout 2020

Jury:

Président : Docteur Melzi

Examinatrice: Docteur Barech

Encadreur : Docteur Derbouz

Co-promotrice : Docteur Ammar Boudjellal

Dr. Z DERBOUZ
Médecin-Spécialiste
Pharmacologie Clinique
CHS en LCC de Blida

EXCLU DU PRET

Année universitaire 2019-2020



Remerciements

*Avant tout, Merci à **Dieu** de nous avoir donné le courage, la patience, et la volonté d'aller jusqu'au bout et de terminer ce modeste travail.*

*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, ce qui nous a été d'un apport psychologique certain.*

*Nos vifs remerciements vont à notre promoteur, **Dr Derbouz**, Un grand honneur pour nous est le fait que vous avez accepté de nous encadrer et de diriger notre travail. On vous remercie pour tous vos efforts, et les progrès que vous nous avez permis de réaliser. Merci pour vos conseils avisés, pour votre disponibilité et pour la confiance que vous nous avez témoignés.*

*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: Pr. Melzi et Dr. Barech**. Désignés pour notre soutenance.*

Enfin, à toute personne qui nous a aidés de près et de loin et soutenus tout au long de notre cursus

Remerciement

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire et la patience d'aller jusqu'au bout de rêve.

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : HADJ-AHMED YAMNA

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. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Maman je t'aime.

A MON TRÈS CHER PÈRE: BOUDJEMA SMAIL

Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon père disparu trop tôt. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Que dieu te garde dans son vaste paradis
A celui qui j'aime trop l'homme de ma vie BIDAOUI MEROUANE, à celui qui a été toujours près de moi à me renforcer et me donner de l'espoir, que dieu te garde pour moi.

À toutes mes sœurs (AMANI et ALAE), mes frères (YOUCEF et MEHDI) et ma cousine (SOUMA) sans oublié mes grands-parents et mes beaux-parents que j'aime.

A toute la famille BOUDJEMA et HADJ-AHMED.

A mon binôme SABRINE et mes amies RADIA et HOUDA je vous aime .

BOUDJEMAA HAFIDA

Remerciement

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 MELIANI MOHAMED et BENMALEK AICHA pour
leurs ressources affectueuses et inépuisables, pour leur aide altruiste et
leur soutien inconditionnel.*

*Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les
années de mes études. Autant de phrases aussi expressives soient-
elles ne sauraient montrer le degré D'amour et d'affection que
J'éprouve pour vous.*

*Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur,
ET vous protège de tout mal.*

*A mes chères sœurs; Youstra, Sarah, Sirine , Et à mon cher frère; Abdelkrim
pour leur grand amour et leur soutien tout au long de mon parcours
universitaire, Que Dieu, le tout puissant, vous protège et
Vous garde*

A ma grande mère « Fatma » a qui je souhaite une longue vie.

A toute ma famille : petit et grand et à tous ceux que j'aime

*A tous mes copines surtout Hafida Radia et Noura ; mes amis et mes
collègues.*

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

MERCI !

MELIANI SABRINE

Remerciement

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 pour leurs ressources affectueuses et inépuisables, pour leur aide
altruiste et leur soutien inconditionnel.*

A mes chères sœurs et frères

A toute la famille NEGLI : petit et grand et à tous ceux que j'aime

*A celui qui j'aime trop l'homme de ma vie REZKI HOUCINE à celui qui a été
toujours près de moi à me renforcer et me donner de l'espoir, que dieu te garde
pour moi.*

A toutes mes copines surtout SABRINE; et mes collègues.

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

MERCI !

NEGLI SOUAAD

Remerciement

En tout premier lieu je remercie le bon dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie ce modeste travail en signe de respect,

*À mes chers parents **LARIBI OMAR** et **TAHRAOUI NORA** je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et bien être et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*À mes chers, adorables sœurs **NAWEL**, **ZAHRA**, **SARA**, **LILA** et **HIBA** pour leurs encouragements et tendresse. À mon beau-frère **ABDELGHAFOUR VALICHANI** qui m'a aidé de pré et de loin.*

*À mes chers petits neveu et nièces: **WASSIM**, **MARWA**, **RHEB** et **RHEM**.*

*À toute ma famille qui porte le nom de **LARIBI** et **TAHRAOUI**.*

LARIBI NADIA

Remerciement

Je souhaite remercier mon directeur de mémoire,

Dr, Derbouz.

Je veux remercier ma co-directrice de recherche, Dr Ammar boudfjell

*Je remercie mes très chers parents, Abdallah et Nafissa qui ont toujours été là
pour moi. Je*

Remercie ma sœur Romaiissa, et mes frères, pour leurs encouragements.

*Enfin, je remercie Cherifa, qui a toujours été là pour moi. Leur soutien
inconditionnel et leur*

Encouragement a été d'une grande aide.

*À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma
gratitude.*

SOUALMIA ZOULAYKHA

Remerciement

Je tiens avant tout à adresser notre reconnaissance à notre Dieu tout puissant de nous 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 Mon professeur **Dr Derbouz** pour m'avoir guidé grâce à ses précieux conseils et son encouragement lors de la réalisation de ce mémoire.*

Aux membres de jury qui ont accepté de juger nos Travail,

A Mes enseignants de l'université qui m'ont aidé à l'accumulation des connaissances nécessaires durant le cursus universitaire.

Aux membres du département de médecine dentaire de l'université de Blida.

A mes parents et mes famille qui m'ont enseigné la patience, la politesse et qui ont toujours été là pour moi.

Enfin, à tous les amis et collègues qui m'ont apporté leur savoir et soutien moral tout au long de notre parcours universitaire.

BENDJEDI LEYLA

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1. Les cancers et leurs traitements :.....	4
1.1 Cancérologie.....	4
1.1.1 Définition du cancer	4
1.1.2 Quelques notions sur la cancérogenèse.....	4
1.1.3 Caractéristique de la cellule cancéreuse.....	5
1.1.4 Classification des tumeurs	5
1.2 Epidémiologie : quelques chiffres sur le cancer.....	6
1.2.1 Le cancer dans le monde:.....	6
1.2.2 En Algérie:.....	6
1.3 Historique des traitements:	7
2. Indications et mécanismes d'action des thérapies ciblées	9
2.1 Ciblage du facteur de croissance épidermique et de ses récepteurs	9
2.1.1 EGFR.....	9
2.1.1.1 Structure	9
2.1.1.2 Ligands apparentes:.....	10
2.1.1.3 Rôle physiologique et activation	10
2.1.1.4 Différentes voies de signalisation:.....	11
2.1.1.5 Modulation de l'activité de l'EGFR.....	12
2.1.1.6 Mutations de l'activité de l'EGFR dans le processus tumoral	13
2.1.2 Molécules anti EGFR	13
2.1.2.1 Anticorps bloquants.....	13
2.1.2.1.1 Cetuximab,.....	14
2.1.2.2 Inhibiteurs de l'activité kinase de récepteurs.....	14
2.1.2.2.1 Gefitinib et l'erlotinib.....	14
2.2 Ciblage de l'angiogenèse, VEGF et ses récepteurs	14
2.2.1 VEGF	15
2.2.2 VEGFR.....	15
2.2.2.1 Structure	15
2.2.2.2 Rôle physiologique et activation	16
2.2.2.3 Différentes voies de signalisation	17
2.2.2.4 Modulation de l'activité	19
2.2.2.5 Mutations	19
2.2.3 Molécules anti VEGFR	20

Table des matières

2.2.3.1	Molécules ciblant VEGF	20
2.2.3.1.1	Bevacizumab	20
2.2.3.2	Molécules ciblant l'activité tyrosine kinase	21
2.2.3.2.1	Sorafenib (51).....	21
2.2.3.2.2	Sunitinib	21
2.2.3.2.3	Axitinib	22
2.2.3.2.4	Pazopanib.....	22
2.3	mTOR.....	23
2.3.1	La protéine mTOR	23
2.3.1.1	Rôle physiologique et activation	24
2.3.1.2	Voie de signalisation:.....	24
2.3.1.3	Modulation de l'activité.....	25
2.3.1.4	Mutation	25
2.3.2	Molécules anti mTOR	26
2.3.2.1	Everolimus.....	26
2.4	Ciblage de B-Raf.....	26
2.4.1	BRAF	26
2.4.2	Structure.....	27
2.4.3	Rôle physiologique et voies de signalisation	27
2.4.4	Modulation de l'activité et mutation	28
2.4.5	Molécules anti B-Raf.....	29
2.4.5.1	Sorafenib.....	30
2.5	Ciblage de MEK.....	30
2.5.1	Protéine MEK.....	30
2.5.2	Voie de signalisation.....	30
2.5.3	Molécules anti MEK.....	31
2.5.3.1	Trametinib	32
2.6	Ciblage de RANK-RANKL-ostéoprotégérine(OPG)	32
2.6.1	La triade RANK-RANKL-OPG	32
2.6.2	Molécules anti RANKL.....	33
2.7	Tableau récapitulatif des différentes molécules.....	34
3	Manifestations buccales des thérapies ciblées	36
3.1	Affections muqueuses	36
3.1.1	Mucites buccales et ulcérations aphtoides :.....	36
3.1.1.1	Mucite buccale ou stomatite.....	36
3.1.1.1.1	Définition et description clinique:.....	36
3.1.1.1.2	Les causes des stomatites:.....	37
3.1.1.1.3	Conséquences des stomatites.....	37
3.1.1.2	Les ulcérations:	37
3.1.1.2.1	Définition et description clinique:.....	37
3.1.1.3	Thérapies ciblées et mucites:	38
3.1.1.3.1	Stomatites induites par les inhibiteurs de mTOR : (<i>Everolimus</i> et <i>temsirolimus</i>) :39	
3.1.1.3.2	Stomatites induites par les thérapies ciblées anti-angiogéniques :.....	41

Table des matières

3.1.1.3.3	Stomatites induites par les inhibiteurs de l'EGFr :	42
3.1.2	Réactions lichénoïdes	43
3.1.2.1	Définition et description clinique	43
3.1.2.2	Thérapies ciblées et lésions lichénoïdes	43
3.1.3	La langue géographique	44
3.1.3.1	Définition et description clinique	44
3.1.3.2	Thérapie ciblée et la langue géographique	44
3.1.4	Dyschromie:	46
3.1.5	L'hyperkératose:	47
3.1.5.1	Définition et description clinique	47
3.1.5.2	Thérapie ciblée et l hyperkeratose	47
3.2	Glandes salivaires et sensorielles:	48
3.2.1	Xérostomie:	48
3.2.1.1	Définition et caractéristiques cliniques:	48
3.2.1.2	La thérapie ciblée et la xérostomie:	48
3.2.2	Dysgueusie:	48
3.3	Effets indésirables sur les tissus durs:	49
3.3.1	L'Os:	49
3.3.1.1	Ostéonécrose:	49
3.3.1.1.1	Définition et description clinique:	49
3.3.1.1.2	L'osteonecrose et la thérapie ciblée:	50
3.3.2	Dents	51
3.3.2.1	Coloration dentaire:	51
3.3.2.1.1	Définition:	51
3.3.2.1.2	Thérapie ciblée et coloration dentaires :	51
4.	Prise en charge des patients en endologie traités par thérapies ciblées et leur effet secondaires	53
4.1	Prise en charge du patient avant la mise en place d'une thérapie ciblée.	53
4.1.1	Examen bucco dentaire et prévention :	53
4.1.2	Mise en état buccodentaire:	53
4.2	Précautions à prendre lors de la prise en charge odontologique du patient en cours d'une thérapie ciblée.	54
4.2.1	Prise en charge du risque hémorragique	54
4.2.2	Prise en charge du risque infectieux d'origine dentaire	54
4.2.3	Prise en charge du retard cicatriciel	55
4.2.4	Prise en charge du risque d'ostéonécrose de la mâchoire	55
4.3	Prise en charge du patient après la thérapie ciblée :	56
4.4	Conduite à tenir et traitement des complications endo-buccales dues aux thérapies ciblées.....	57
4.4.1	Stomatite et ulcérations aphtoïdes	57

Table des matières

4.4.1.1 Mesures préventives;	57
4.4.1.1.1 Hygiène bucco dentaire:	57
4.4.1.1.2 Bains de bouche	57
4.4.1.1.3 Recommandation diverses.....	58
4.4.1.2 Thérapies laser basse énergie et cryothérapies.....	58
4.4.1.3 Traitement de la stomatite	58
4.4.1.3.1 Bains de bouche.....	58
4.4.1.3.2 Agents protecteurs des muqueuses	59
4.4.1.3.4 Corticoïdes	59
4.4.1.3.5 Anesthésiants locaux	60
4.4.1.3.6 Ajustement du traitement.....	60
4.4.2 Lesionslichenoides	60
4.4.2.1 Mesures préventives:.....	60
4.4.2.2 Traitement.....	60
4.4.2.2.1 Corticothérapie	60
4.4.2.2.2 Modification du traitement.....	61
4.4.3 Langue géographique	61
4.4.4 Dyschromie	61
4.4.5 Hyperkératose buccale	61
4.4.6 Xérostomie	62
4.4.6.1 Mesures préventives.....	62
4.4.6.2 Traitement.....	62
4.4.7 Dysgueusie	62
4.4.8 Oseteonecrose	62
4.4.8.1 Traitements conservateurs non chirurgicaux	63
4.4.8.1.1 Antibiothérapie	63
4.4.8.1.2 Antalgiques.....	63
4.4.8.1.3 Antisepsie	63
4.4.8.1.4 Débridement non chirurgical.....	64
5. Une etude descriptive sur la prise en charge de la stomatite induite par la therapie ciblée au niveau du chu de blida	67
Introduction	67
5.1 Modalités de l'étude:	67
5.1.1 Objectif de l'étude:	67
5.2 Patients et méthodes:	68
5.2.1 Conception générale et description du plan d'étude	68
5.2.1.1 Population d'étude	68
5.2.1.1.1 Echantillon	68
5.2.1.2 Sélection des patients	68
5.2.1.2.1 Critères d'inclusions	68
5.2.1.2.2 Critères d'exclusions	68
5.2.1.2.3 Détermination du nombre de patients à inclure	69
5.3 Déroulement de l'étude	69
5.3.1 Collecte d'informations sur les patients	69
5.3.2 La consultation des patients	70

Table des matières

5.4	Résultats	70
5.4.1	Nombre de patients inclus dans l'étude	70
5.4.2	Caractéristiques des patients	71
5.4.2.1	Selon le sexe.....	71
5.4.2.2	Selon l'âge	71
5.4.2.3	Selon l'origine	71
5.4.2.4	Selon la localisation du cancer	72
5.4.2.5	Selon la molécule reçue	72
5.4.2.6	Selon le grade des stomatites.....	73
5.4.2.7	Selon le nombre de cycles reçus	73
5.4.2.8	Pourcentage de stomatites selon le nombre de cures reçus >10 et <10	74
5.4.2.9	Etat buccal initial	75
5.4.2.10	Antécédent de stomatite	75
5.4.2.11	Selon les tares associées.....	76
5.4.2.12	Selon la molécule utilisée.....	76
5.5	Évaluation du bain de bouche associe a la CTC:.....	79
5.5.1	Selon la molécule	79
5.6	Discussion:	82
5.6.1	Comparaison de l'incidence de stomatite de notre population avec celle de la littérature : selon chaque molécule utilisée	82
5.6.1.1	<i>Everolimus:</i>	82
5.6.1.2	<i>Gefétinib:</i>	82
5.6.1.3	<i>Imatinib:</i>	82
5.6.1.4	<i>Sorafénib:</i>	82
5.6.1.5	<i>Pazopanib:</i>	82
5.6.1.6	<i>Régorafinib</i>	82
5.6.2	Recommandations de prise en charge de la stomatite induite:	83
5.6.3	Limite de l'étude:	83
5.7	Conclusion.....	84
	Bibliographie	90

LISTE DES ABREVIATIONS

VEGFR: Récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique

EGF : Facteur de croissance épidermique

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

IFN : Interféron α

IL-1 : Interleukine 1

MAPK: Mitogen activated protein kinase

PI3K: Phosphatidyl inositol 3 phosphate

RAF : Rearrangement activated fibrosarcoma

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Ig: Immunoglobuline

HIF: Hypoxia Inducible Factor

IFN: Interféron

IGF-1: Insulin-like Growth Factor

IL: Interleukine

PDGF : Platelet Derivated Growth Factor

ATP : Adénine Tri Phosphate

INF α -2a : Interféron α -2a

mTOR : Mamalian Target of Rapamycin

ERK: Extracellular signal-regulatedkinase

RAF: Rapidly Accelerated fibrosarcoma

RANK: Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B.

RANKL: Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B ligand.

RTK: Recepteur tyrosine kinase.

NF- κ B: Nuclear factor kappa enhancer binding protein

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du récepteur a l'EGF.

Figure 2 : La fixation de son ligand par le récepteur va permettre sa dimérisation et l'activation d'activité kinase, seule l'endocytose et la dégradation par le lysozyme permet l'inactivation du dimère .D'après une illustration GSK Oncologie.

Figure 3 : Structure des récepteurs au VEGF [88].

Figure 4 : Illustration des ligands spécifique des différentes de la famille des VEGFR chaque ligand VEGF s'associe a un ou des récepteurs spécifiques qui sont retrouvés préférentiellement a la surface de différentes cellules [23].

Figure 5 : Voie de signalisation cellulaire mise en jeu par liaison de VEGF a son récepteur [23].

Figure 6 : Structure de la protéine mTOR.

Figure 7 : Schéma de voie de signalisation mTORC1 et mTORC2 dans les cellules des mammifères.

Figure 8 : Voie de signalisation intracellulaire RASL/MAPK [62].

Figure 9 : Principales voies de signalisation intracellulaire [89].

Figure 10 : Fonctionnement de la triade RANK/RANKL/OPG au cours du remodelage osseux et du processus tumoral

Figure 11: Multiples ulcérations aphtoides du voile du palais induites par inhibiteur mTOR, (Everolimus)

Figure 12 : Lésion aphtoïde induite par anti-EGFR

Figure13 : Hyperkératose de la gencive marginale et du palais induite par inhibiteur BRAF

Figure 14 : Atteinte lichéïde de la muqueuse jugale par Imatinib

Figure 15 : Langue géographique induite par Everolimus

Figure 16 : Langue géographique vue latérale

Figure17: Langue géographique vue dorsal

Figure18 : Coloration noire de la face dorsale de la langue chez un patient traité par Imatinib

Figure19 : Lésion pigmenté diffuse an niveau du palais dur

Figure20 : Hyperkératose de la gencive marginale et du palais

Liste des figures

Figure21 : Coloration dentaires marrons des collets chez une patiente en cours de traitement par Imatinib

Figure22: Ostéonécrose du bord vestibulaire de la mandibule secteur 30 chez un patient sous denosumab (A), guérison à 8 mois après arrêt du denosumab et traitements conservateurs (bains de bouche et antibiothérapie) (B)

Figure23 : Radiographie panoramique avant et après traitement chirurgical localisé d'une ONM plusieurs mois après extraction de la dent n°35 chez un patient traité par denosumab (A :préopératoire,B postopératoire)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1: Tableau récapitulatif des différentes molécules.

Tableau2 : Classification des stomatites selon l'OMS.

Tableau3 : Classification NCI-CTC

INTRODUCTION

Le cancer est un problème majeur de santé publique ; en effet, d'après les derniers rapports d'épidémiologie au niveau mondial datant de 2018 (Globocan), plus de 18 078 957 cancers par jour étaient diagnostiqués. Selon l'Institut Curie, il est considéré qu'« *une personne sur deux sera atteinte d'un cancer au cours de sa vie* ». Pour faire face à cette pathologie responsable de plus de 9555027 décès par jour en 2018 dans le monde, la recherche de thérapeutiques anti-cancéreuses est devenue un enjeu primordial.

Les traitements tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie sont aujourd'hui peu spécifiques de la cellule cancéreuse et sont à l'origine d'effets indésirables graves, parfois responsables d'échec thérapeutique.(1)

Grâce à l'avancée des connaissances en biologie moléculaire, le concept de thérapie ciblée a vu le jour en 1990. Ces traitements ciblent une ou plusieurs des caractéristiques acquises par la cellule cancéreuse et permettent ainsi d'agir de manière plus spécifique contre chaque cancer.

Les effets indésirables sont généralement moins nombreux et de plus faible intensité, et concernant la cavité buccale, ils ne sont à ce jour pas encore bien étudiés.

Le développement des thérapies ciblées représente une grande avancée dans la prise en charge des cancers. Bien qu'elles soient mieux tolérées que les chimiothérapies classiques car plus spécifiques de la cellule cancéreuse, elles ne sont pas pour autant dépourvues d'effets indésirables notamment dermatologiques. En effet, les manifestations dermatologiques des thérapies ciblées sont très fréquentes. Ces effets cutanés sont maintenant bien connus mais la découverte d'effets secondaires au niveau de la cavité buccale est plus récente car elle est d'une incidence moindre que les effets cutanés, et représentent un véritable fardeau pour les patients. D'où la nécessité d'une bonne compréhension de sa part du médecin dentiste et d'un suivi étroit de celle-ci.

Le traitement par thérapie ciblée est de plus en plus fréquent, son administration ne nécessitant pas d'hospitalisation au long cours ; le médecin dentiste de ville peut donc être amené à rencontrer des patients en cours de traitement, l'obligeant à élargir ses

Introduction

compétences dans un nouveau domaine d'action. Plusieurs questions en découlent : Les médecins dentistes sont-ils suffisamment sensibilisés et formés sur ces nouvelles molécules ? Se sentent-ils suffisamment aptes et de quels moyens disposent-ils pour intervenir dans la prise en charge des effets indésirables bucco-dentaires des thérapies ciblées ?

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

PREMIERE
PARTIE : UN
RAPPEL SUR LES
CANCERS

1. Les cancers et leurs traitements :

1.1 Cancérologie

1.1.1 Définition du cancer (2)

Un cancer est une tumeur maligne : ça veut dire ensemble des cellules indifférenciées qui enfuyant au contrôle de l'organisme, se multiplie éternellement d'une manière anarchique.

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

1.1.2 Quelques notions sur la cancérogenèse: (3) (4) (5) (6)

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

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

Plusieurs gènes ont pu être identifiés, qui une fois altérés peuvent avoir des conséquences importantes sur la cellule: gènes oncogènes ou «proto-oncogènes»:leur rôle est de favoriser la prolifération cellulaire. Une altération (comme par exemple une amplification) de ce gène peut avoir comme conséquence une surexpression de ce gène et donc stimulation excessive de la prolifération cellulaire. Gènes anti-oncogènes ou «suppresseurs de tumeur » : leur rôle est de freiner la prolifération cellulaire. Une altération de ce gène (comme une délétion ou une mutation) peut avoir comme conséquence une diminution voire une suppression de l'expression de ce gène, et donc une prolifération cellulaire qui n'est pas, ou peu freinée. Gènes réparateurs d'ADN : une déficience de ces gènes supprimera ou modifiera le système de réparation d'ADN : ne

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

1.1.3 Caractéristique de la cellule cancéreuse.(6) (3) (4) (5)

La cellule cancéreuse acquiert plusieurs caractéristiques indispensables au phénomène de cancérogenèse :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de régulation.
- Aptitude à se diviser interminablement.
- Capacité à fuir au processus de mort cellulaire programmé (apoptose).
- Capacité à échapper à la sénescence.
- Compétence d'envoyer au système de contrôle du cycle cellulaire (pour la croissance et la multiplication).
- Capacité d'échapper au système immunitaire.
- Capacité d'angiogenèse.

1.1.4 Classification des tumeurs: (2) (6)

Les classifications internationales concernent l'extension anatomique du cancer appelée classification TNM qui est basée sur des éléments radio clinique de la tumeur :

- Le « t » (pour tumor) va de 0 à 4 selon l'extension locale en générale la taille de la tumeur primitive ;
- Le « N » (pour node) va de 0 à 3 selon la présence, la taille, localisation d'adénopathie cancéreuse.
- Le « M » (pour métastase) va de 0 à 1 selon la présence ou non de métastase

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

1.2 Epidémiologie : quelques chiffres sur le cancer : (7) (8) (9) (10)

1.2.1 Le cancer dans le monde:

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Les taux d'incidences du cancer demeurent les plus élevés dans les pays les plus développés mais la mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays en développement.

Le dernier rapport épidémiologique des cancers au niveau mondial date de 2018, le prochain rapport est actuellement en cours de rédaction.

Selon *GLOBOCAN 2018*, nous pouvons mettre en évidence plusieurs chiffres pertinents :

Incidence : 18 millions de nouveaux cas de cancers en 2018 (dont 11.6% sont des cancers pulmonaire, 11.6% sont des cancers du sein et 10.2% sont des cancers colorectaux), contre 14.1 millions de nouveaux cas en 2012

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

Mortalité : 9.5 millions de décès par cancer en 2018 (dont 18.4% sont représentés par les cancers du poumon, 8.2% par les cancers du foie et 6.6% par les cancers du sein) contre 8.2 millions de décès par cancer en 2012).

1.2.2 En Algérie:

Le cancer d'une manière particulière constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique en Algérie.

En 2018, il y a eu 53076 nouvelles personnes touchées par le cancer et plus de 29453 décès en Algérie, selon les derniers chiffres du centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui dépend de l'OMS.

Les formes de cancer les plus fréquents chez l'homme sont ceux du poumon avec 13.6%, colo rectum 10.4%, de la prostate 10.8% de la vessie 10.5%. Le cancer des poumons à lui seul représente environ 13.6 % des cancers masculins. Les formes de

cancer les plus fréquentes chez la femme sont celles du sein 40.7%, de la colo rectum 9%, de la thyroïde 5.9%, du col de l'utérus 5.5% et de l'ovaire 3.4%. (11)

1.3 Historique des traitements:

La chirurgie représente le traitement le plus ancien est aussi le plus curateur (12), les choses restent en état jusqu'à la découverte de la radiothérapie (début du XX^e siècle), qui s'adressait au traitement de tous les cancers dans les années 50 (12) (13). Cette technique utilise des radiations ionisantes productrices de radicaux libres toxiques pour l'ADN (7). Seules les cellules en division y sont sensibles.

En 1957, naît la première chimiothérapie. Il s'agit du cyclophosphamide, premières molécules d'une longue liste. Le mode d'action de ces molécules consiste soit à inhiber la synthèse d'ADN, soit à inhiber sa réplication, soit à bloquer la mitose (15). L'action de ces traitements est qualifiée d'ubiquitaire et d'ablative car elle détruit toutes les cellules en division, qu'elles soient cancéreuses ou pas. (14) Cette non spécificité d'action est responsable de nombreux effets indésirables chez les patients. Plus tard, les travaux de la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes de l'oncogenèse et donc de proposer des traitements plus ciblés.

Le plus ancien de ces traitements ciblés, l'hormonothérapie, est basée sur le fait que certaines tumeurs (sein, prostate) dépendent entre autres d'une hormone pour s'accroître, et vise donc à priver la tumeur de l'action de cette hormone (14) (15). Le premier standard de cette famille est un anti-œstrogène qui apparaît au cours des années 80 dans le cancer du sein, sous le nom de Tamoxifène (16).

La connaissance des mécanismes d'oncogenèse, l'essoufflement de la recherche dans les traitements conventionnels ainsi que les effets indésirables nombreux et parfois graves associés à ces traitements sont les raisons pour lesquelles de nouvelles thérapies sont en cours de recherche et que la thérapie ciblée en 1990 a vu le jour. Depuis 1998, des nouvelles thérapies ciblées sont commercialisées.

A l'heure actuelle, le traitement du cancer repose sur des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie), souvent associés à des traitements généraux (cytotoxiques, thérapies ciblées) (14) (16)

Deuxième partie: les thérapies ciblées

2. Indications et mécanismes d'action des thérapies ciblées :

Aujourd'hui, il existe une trentaine de thérapies ciblées. Pour ce travail, nous nous limiterons aux thérapies dont les effets sur les muqueuses buccales sont avérés. Ainsi nous n'étudierons qu'un certain nombre de molécules et leur mode d'action. De plus nous nous limiterons volontairement aux molécules ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

2.1 Ciblage du facteur de croissance épidermique et de ses récepteurs

2.1.1 EGFR

EGFR est le premier récepteur à activité tyrosine kinase qui a été caractérisé (17)(18) ainsi que l'un des premiers proto-oncogènes identifié (19) Il est également appelé ERBB1 ou encore HER1. Il intervient dans le développement des tissus d'origine épithéliale.

2.1.1.1 Structure

C'est une glycoprotéine transmembranaire de 170 kDa (20). Présente à la surface des cellules. Les récepteurs HER sont composés d'une portion extracellulaire avec un domaine de glycosylation du ligand, d'un domaine transmembranaire et d'une région intracellulaire à activité tyrosine kinase (figure 1).

2.1.2.1.1 *Cetuximab*

Aussi appelé IMC-C225 est un anticorps monoclonal qui se lie au domaine II de l'EGFR spécifiquement (34). Il est aujourd'hui utilisé pour le traitement du cancer du côlon, chez les patients exprimant l'EGFR, ne répondant pas aux traitements chimiothérapeutiques à l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Il est aussi utilisé pour les carcinomes VADS en combinaison à la chimiothérapie chez les patients avec des métastases, et en combinaison avec la radiothérapie chez les patients avec une tumeur locale agressive. Malgré des essais cliniques de phase 3, aujourd'hui le cetuximab n'a pas présenté d'avantage clinique chez les patients avec un cancer du poumon non à petites cellules. (35)

2.1.2.2 Inhibiteurs de l'activité kinase de récepteurs

Les RTKi sont des petites molécules inhibitrices de l'activité kinase des récepteurs EGFR qui se fixent de manière réversible ou irréversible. Il s'agit d'analogues de l'ATP (adénosine triphosphate) qui inhibent la phosphorylation des récepteurs par compétition avec l'ATP au niveau du domaine catalytique de la kinase active (36). L'avantage des RTKi est qu'ils peuvent être administrés oralement, contrairement aux anticorps bloquant administrés par intraveineuse, ce qui facilite la prise en charge des patients.

2.1.2.2.1 *Gefitinib et l'erlotinib*

Ce sont des inhibiteurs réversibles de l'EGFR. Ils sont utilisés dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules possédant une mutation activatrice du domaine catalytique de la kinase de l'EGFR. De plus l'erlotinib est aussi utilisé en combinaison à la chimiothérapie dans le cancer du pancréas (Haute Autorité de Santé).(37)

2.2 Ciblage de l'angiogenèse, VEGF et ses récepteurs

L'angiogenèse est une étape clé dans la progression tumorale, de la croissance tumorale à sa dissémination métastatique. Cette angiogenèse est normalement régulée par un équilibre entre différents facteurs pro et anti angiogéniques. (38) Dans de nombreux cancers, la perte du contrôle de l'angiogenèse aboutit au développement et à l'extension du processus tumoral car les cellules cancéreuses ont un métabolisme élevé, nécessitant un apport important en nutriments et en oxygène, permis

par le développement d'un réseau de capillaires abondants, favorisant également la libération et le voyage des cellules métastatiques.(39) (40)

2.2.1 VEGF

La famille du VEGF est une sous-famille de facteurs de croissance et plus spécifiquement de la famille PDGF. Elle contient 7 membres : VEGF-A, B, C, D, E, PIGF (*placenta growth factor*) et lesv.VEGF (*snake venom VEGF*). A l'exception du VEGF-E et du sv.VEGF, tous sont codés dans le génome des mammifères et possèdent des rôles bien distincts (41)

VEGF ayant un rôle prépondérant dans le développement embryonnaire du système vasculaire et lymphatique. Chez l'adulte, leur rôle est la création de nouveaux vaisseaux sanguins, l'angiogenèse(39)

2.2.2 VEGFR

Les récepteurs au VEGF, au nombre de trois (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), sont des glycoprotéines transmembranaires à activité tyrosine kinase qui sont présents principalement à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. (42)

2.2.2.1 Structure

Les membres de la famille du VEGF agissent sur trois récepteurs tyrosine kinase spécifiques: VEGFR-1; VEGFR-2 et VEGFR-3. Ces récepteurs ont des analogies de séquences et de structures. Elles possèdent trois domaines distincts : (42)

Une partie extracellulaire comportant 7 domaines immunoglobuline-like dont le site de fixation du ligand (VEGF).

- Une partie transmembranaire
- Une partie intracellulaire qui possède un domaine kinase, lui-même divisé en trois sous-parties (site de liaison de l'Adénosine Tri Phosphate (ATP), site de liaison du substrat et site responsable de l'activité catalytique). Seuls les récepteurs VEGFR-1 (aussi appelé Flt1 pour Fms-Like-Tyrosine kinase) et VEGFR-2 (aussi appelé KDR pour Kinase-insert-Domain-containing Receptor) sont spécifiques du VEGF-A (42) (43). L'activation de VEGFR-1 par liaison du VEGF-A permet de stimuler l'angiogénèse et la différenciation des

cellules endothéliales, mais c'est surtout l'activation du VEGFR-2 qui concourt à l'action angiogénique, en augmentant la perméabilité vasculaire et en stimulant la prolifération et la survie des cellules endothéliales (44). Ce dernier constitue donc la principale cible des anti-angiogéniques. Le VEGFR-3, exprimé uniquement par les cellules endothéliales lymphatiques, est spécifique du VEGF-C et est essentiellement impliqué dans la lymphangiogenèse. Il existe également deux co-récepteurs au VEGF, les neuropilines 1 et 2 (NRP-1, NRP-2) qui favorisent la liaison du VEGF à ses récepteurs.

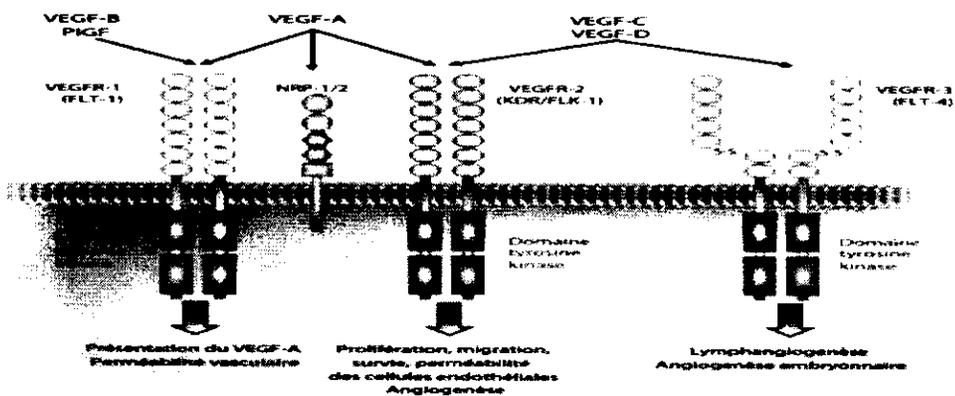


Figure3 : Structure des récepteurs au VEGF

2.2.2.2 Rôle physiologique et activation

Le VEGF formé se fixe au niveau de ses récepteurs, eux-mêmes surexprimés en condition d'hypoxie. Ces derniers sont présents en faible nombre au niveau des cellules tumorales et en grand nombre au niveau des cellules endothéliales. Cette liaison entraîne la modification conformationnelle du VEGFR ainsi que sa dimérisation. Le passage à une conformation active permet le démasquage du site de fixation de l'ATP, ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur et à la potentialisation des activités tyrosine-kinases intracellulaires. Chaque phosphorylation de résidu tyrosine requiert un groupement phosphate apporté par une molécule d'ATP. Les résidus phosphorylés sont ensuite reconnus par des protéines effectrices qui permettront la transmission des signaux de transduction. Les effets résultant du VEGF sont nombreux (42) (43) :

- Action endocrine au niveau des cellules endothéliales.
- Le VEGF a un effet pro-angiogénique : il permet l'augmentation de la perméabilité

vasculaire et de la vasodilatation et favorise la prolifération, la migration, l'invasion et la survie des cellules endothéliales

- Action paracrine au niveau des cellules de la moelle osseuse. Le VEGF favorise le recrutement de cellules progénitrices endothéliales circulantes.
- Action autocrine au niveau des cellules tumorales. Le VEGF permet la survie, la migration et l'invasion des cellules tumorales.

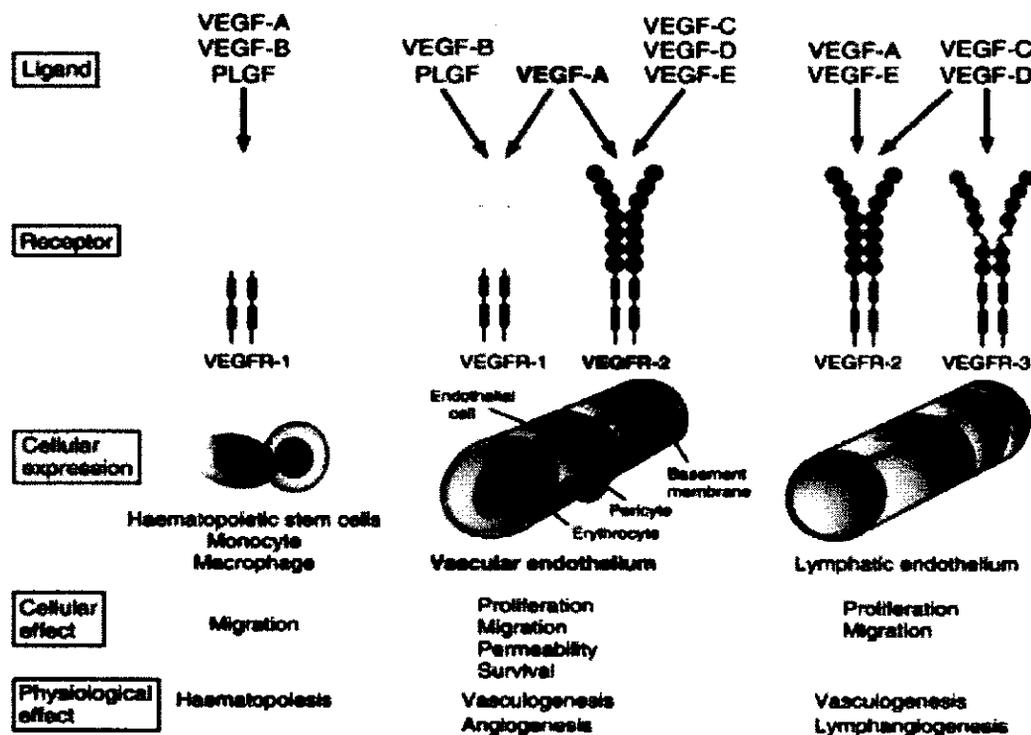


Figure 4 : illustration des ligands spécifique des différents récepteurs de la famille des VEGFR chaque ligand VEGF s'associe à un ou des récepteurs spécifiques qui sont retrouvés préférentiellement à la surface de différentes cellules.

2.2.2.3 Différentes voies de signalisation

La voie du VEGF est la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse. Le VEGF, intervenant essentiel de cette voie, est majoritairement produit par les cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie cellulaire. Son expression fait suite à l'activation de la transcription de son gène par l'« Hypoxia Inducible Factor » (HIF) (43). Ce facteur de transcription est constitué de deux sous-unités, α et β . En présence d'oxygène, la sous-unité HIF- α est hydroxylée, ce qui permet sa liaison au complexe

VHL (dont le principal composant est la protéine VHL). La sous unité HIF- α est alors dégradée par le protéasome suite à son ubiquitination. En situation d'hypoxie, il n'y a pas d'hydroxylation de la sous-unité HIF- α , donc pas de liaison au complexe VHL, ni de dégradation de celle-ci. De même, lorsque le gène VHL est altéré, il n'y a pas de liaison d'HIF- α au complexe VHL. La sous-unité HIF- α , libre, s'accumule dans la cellule et se lie à la sous-unité HIF- β . Le complexe HIF formé pénètre dans le noyau par translocation et active la transcription de gènes de survie et de réponse à l'hypoxie cellulaire. Il permet notamment la transcription du gène du VEGF.

L'activation des voies de signalisation des récepteurs du VEGF nécessite deux grandes étapes : la dimérisation du ligand et la liaison aux récepteurs. VEGF-A, prédominant dans l'angiogenèse, se dimérise au niveau de sites spécifiques qui relient chaque monomère par des ponts disulfures. Chaque monomère est orienté en sens opposé, exposant à chaque extrémité un site de liaison aux récepteurs. VEGF-A possède deux domaines distincts pour l'interaction avec VEGFR-2 ou VEGFR-1. Dans chacun de ces sites, certains acides aminés sont cruciaux pour la liaison aux récepteurs : l'arginine 82, la lysine 84 et l'histidine 86 pour VEGFR-2 et Asp 63, le glutamate 64 et le glutamate 67 pour VEGFR-1. Cet arrangement opposé des sites de liaisons sur le dimère montre la capacité de VEGF à fixer 2 récepteurs formant alors des homodimères ou des hétérodimères. Une fois le VEGF lié, les récepteurs sont activés suivant le schéma classique des récepteurs tyrosine kinase. La dimérisation active les kinases dont les substrats sont des molécules de la transduction du signal (45)

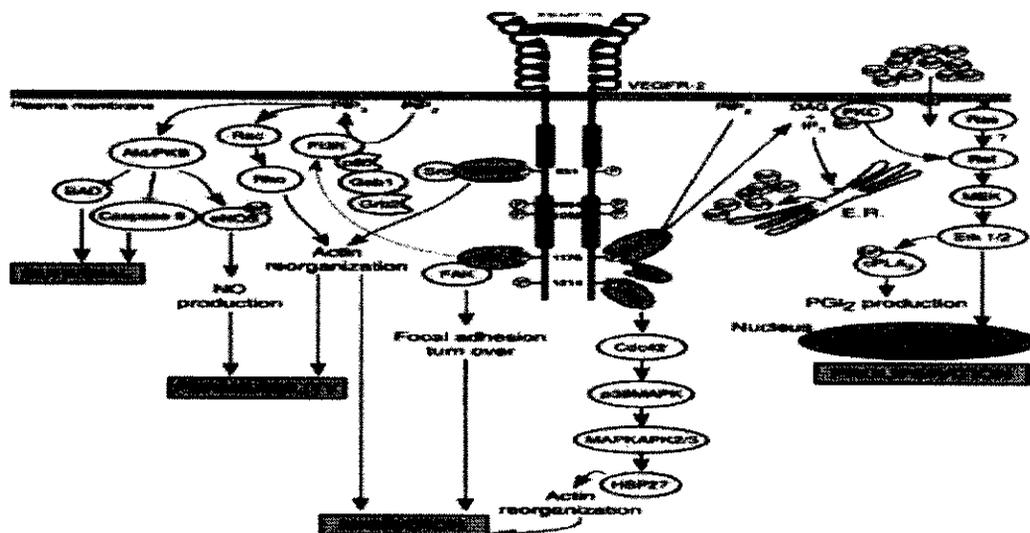


Figure5: voies de signalisation cellulaire mises en jeu par la liaison de VEGF à son récepteur

2.2.2.4 Modulation de l'activité (46) (47)

L'activité du VEGF et des VEGFR est sous l'influence de nombreux facteurs :

- Elle est sous influence hormonale, comme la progestérone, les œstrogènes, les gonadotrophines, la TSH ou encore l'angiotensine II.
- Influence de certaines cytokines.
- Activité paracrine : on observe un recrutement de proche en proche, les cellules nécessitant un apport en nutriments pour survivre vont libérer des médiateurs afin que les cellules cibles produisent du VEGF, permettant un recrutement vasculaire qui aboutira à la formation de néo vaisseaux.
- L'hypoxie : locale ou systémique, elle est un des phénomènes majeurs de la production de VEGF. En effet toutes les cellules ont besoin d'oxygène pour survivre. Mais la diffusion de cet oxygène n'est possible qu'à une distance de 100 microns d'un vaisseau sanguin. Les cellules en souffrance vont alors produire du VEGF afin d'activer l'angiogenèse.

2.2.2.5 Mutations (46) (47)

Le VEGF et la famille des VEGFR n'est pas à proprement parlé un oncogène. Néanmoins la régulation de son expression est sous l'influence de SRC et RAS, tous deux étant des oncogènes connus. Une mutation d'un de ces deux proto-oncogène pourrait aboutir à une surexpression pathologique de VEGF. Le problème principal de VEGFR vient de sa fonction même : il est activé par VEGF pour apporter une néo vascularisation. Or, lors du processus tumoral, il est admis que sans apport d'une néo vascularisation, les tumeurs solides ne peuvent atteindre une taille supérieure à 1mm³. C'est la taille maximale d'une tumeur pour laquelle les cellules en périphérie peuvent survivre. Par conséquent, pour son extension, les cellules tumorales, en hypoxie, vont sécrétées des facteurs angiogéniques, notamment du VEGF pour permettre le recrutement des cellules endothéliales et la création d'un réseau capillaire au sein de la tumeur, apportant nutriments et oxygène aux cellules tumorales.

2.2.3 Molécules anti VEGFR

L'angiogenèse, étape essentielle du développement tumoral, est la cible de nombreuses molécules récentes. A l'heure actuelle, deux familles d'anti-angiogénique sont capables d'inhiber la voie du VEGF : les anticorps monoclonaux qui inhibent directement le VEGF et les ITK qui eux, agissent au niveau du domaine tyrosine-kinase intracellulaire du VEGFR.

Aujourd'hui, le *bévacizumab* est le seule anticorps monoclonale disponible dans la prise en charge thérapeutique du cancer du rein en France. Les ITK actuellement utilisés dans le traitement du cancer du rein métastatique en France sont le *sunitinib* et le *sorafénib*. Un autre IT, l'*axitinib*, vient d'obtenir son AMM et sera également abordé dans cette partie. (48)

2.2.3.1 Molécules ciblant VEGF

2.2.3.1.1 BEVACIZUMAB

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui agit par fixation au facteur de croissance VEGF, empêchant ainsi sa fixation au niveau de son récepteur. Il est utilisé en association avec l'INF α -2a dans le traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique (49). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé (93% d'origine humaine et 7% d'origine murine) de type IgG 1 qui se lie au VEGF humain et en neutralise l'activité biologique(50)

Le bévacizumab est indiqué :

- Dans le cancer colorectal métastatique.
- Dans le cancer du sein métastatique
- Dans le cancer bronchique non à petites cellules
- Dans le cancer du rein avancé et/ou métastatique
- Dans le glioblastome
- Dans le cancer de l'ovaire.

2.2.3.2 Molécules ciblant l'activité tyrosine kinase

2.2.3.2.1 *SORAFENIB* (51)

Le *sorafenib* est une petite molécule qui interagit avec de multiples récepteurs tyrosines kinases. Initialement développé pour cibler RAF, il a montré une activité sur les récepteurs VEGFR-2, -3, PDGFR, FLT-3 et C-KIT. Grâce à cette action multiple, il est utilisé dans plusieurs cancers :

➤ Le *sorafénib* est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base INF α -2a ou IL-2, ou chez des patients chez qui ces traitements ne sont pas adaptés. (52)

➤ Carcinome hépato-cellulaire avancé ou métastatique. Le *sorafenib* est le seul traitement systémique qui montre une augmentation significative de la SG, il est indiqué en première ligne. De plus, couplé à la radiothérapie, il permettrait de prévenir les récurrences tumorales, très fréquentes lors du traitement par radiothérapie seule. (53) (54)

2.2.3.2.2 *SUNITINIB*

Le *sunitinib* est un inhibiteur multi-cible de protéine-kinase développé par le laboratoire américain Pfizer. Il agit à la fois sur les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-1 et VEGFR-2), sur le récepteur du facteur de cellule souche (KIT), sur le récepteur Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), sur les récepteurs des facteurs de croissance plaquettaire de croissance plaquettaire (PDGFR- α et PDGFR- β), sur le récepteur du facteur stimulant la formation des colonies (CSF-1R) et enfin sur le récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET) (55) (56). Son action multi-cible explique son emploi en monothérapie.

Le *sunitinib* est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques. Il a également l'AMM dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résecables et/ou métastatiques de l'adulte, après échec d'un traitement par le mésylate d'*imatinib*. Plus récemment, en janvier 2011, il a obtenu une extension d'AMM dans l'indication suivante : « tumeurs neuroendocrines du pancréas non résecables ou métastatiques, bien différenciées avec progression de la maladie, chez l'adulte (57).

2.2.3.2.3 AXITINIB

L'*axitinib* inhibiteur sélectif du VEGFR, a été comparé au *sorafénib* dans une étude internationale de phase III (étude AXIS (58)). Celle-ci a montré une amélioration de la SSP de la maladie de deux mois (6,7 mois versus 4,7 mois) pour une tolérance semblable. Il a obtenu son AMM européenne le 3 septembre 2012 dans le traitement de 2ème ligne du CCR métastatique, après échec d'un traitement par cytokines ou par Sutent®. Il est disponible en France depuis le 24 octobre 2012 et peut être rétrocedé par les pharmacies hospitalières. L'*axitinib* (Inlyta®) fait partie de l'arsenal thérapeutique des oncologues depuis le 24 octobre 2012 pour prendre en charge le cancer du rein. Néanmoins, il reste encore à l'intégrer dans les recommandations thérapeutiques et à déterminer sa place parmi les autres médicaments disponibles dans cette indication. D'après son AMM, l'*axitinib* peut être utilisé après échec d'un traitement par *sunitinib* ou cytokine. Jusqu'à présent, les traitements recommandés en seconde ligne sont l'évérolimus (Afinitor®) après échec d'un anti-angiogénique et le *sorafénib* (Nexavar®) après échec de l'immunothérapie. En cas d'échec d'un traitement par cytokine, l'*axitinib* sera préféré au *sorafénib* (cf. résultats de l'étude AXIS).(59)Qu'en est-il après échec d'un traitement par *sunitinib*? Est-il préférable de cibler une autre voie de signalisation avec l'évérolimus ou de rester sur une action anti angiogénique avec l'*axitinib*? D'autres études sur l'*axitinib* sont en cours et devraient permettre d'éclaircir son utilisation dans le traitement du cancer du rein et de définir sa place par rapport à l'évérolimus.

2.2.3.2.4 PAZOPANIB

Le *pazopanib* est indiqué comme traitement de première ligne des cancers du rein avancés et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. Cependant, il ne dispose que d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle en France depuis juin 2010 et n'est pas pris en charge par la Sécurité Sociale (son Service Médical Rendu (SMR) étant jugé insuffisant de par l'absence d'étude comparative avec les autres anti-VEGFR déjà sur le marché (60). Les résultats d'une étude de phase III (étude COMPARZ) (61) le comparant au *sunitinib* ont été présentés en octobre 2012 au congrès de l'ESMO (Société Européenne d'Oncologie Médicale), montrant sa non-infériorité dans le traitement de première ligne du cancer du rein métastatique et une meilleure tolérance.

2.3 mTOR

La rapamycine est un macrolide aux propriétés antifongiques et antibiotiques isolé à partir du champignon *Streptomyces hygroscopicus* dans les années 1970. C'est l'étude des propriétés cellulaires de la rapamycine qui a conduit à la découverte du rôle fondamental d'une protéine kinase dans la prolifération cellulaire, initialement découverte dans la levure et dénommée TOR (target of rapamycin) puis retrouvée chez les mammifères (mTOR).

2.3.1 La protéine mTOR

La protéine mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) est une sérine/thréonine kinase intracellulaire de 289 kDa qui joue un rôle majeur dans le contrôle du cycle cellulaire, de la survie et dans l'organisation du cytosquelette.

Cette protéine se compose : répétition en tandem de séquences HEAT dans sa section N terminale, impliquées dans les interactions protéines-protéines et suivi de deux domaines FAT (Focal Adhesion Targeting) qui vont permettre le maintien de la conformation optimale du site actif. A proximité de ce site se localise le domaine FRB (FKBP12-Rapamycin Binding domain) auquel vient se lier la protéine transporteuse de la rapamycine, la FKBP12 (46). La protéine mTOR représente la sous-unité catalytique de deux complexes protéiques actifs, connus sous les noms de mTOR Complex 1 (mTORC1) et mTOR Complex 2 (mTORC2), qui remplissent des fonctions cellulaires différentes (62).

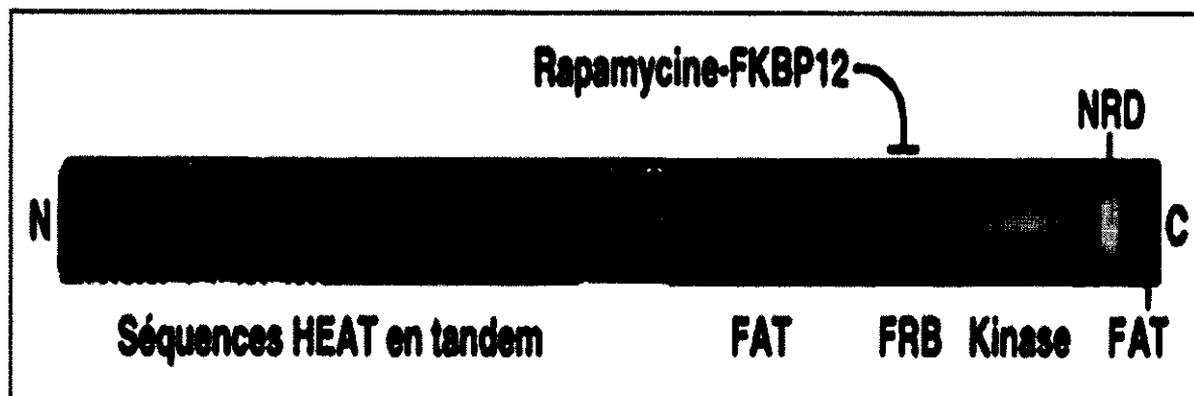


Figure 6 : Structure de la protéine mTOR

2.3.1.1 Rôle physiologique et activation

La protéine mTOR est ubiquitaire et elle participe à des fonctions clés de la survie des cellules: Synthèse protéique, prolifération, croissance. Le blocage de l'activité de mTOR réduirait la croissance cellulaire mais ne serait pas en mesure d'induire la mort des cellules(63)

2.3.1.2 Voie de signalisation

La voie mTOR répond à une stimulation aux facteurs de croissance par la voie canonique PI3K/Akt/mTOR (Figure 6).

Cette voie de transduction du signal intracellulaire est impliquée dans de nombreux mécanismes tels la croissance, la prolifération ou la survie cellulaire. Elle est sous l'influence d'un certain nombre de ligands spécifiques, comme certains facteurs de croissance (PDGF, EGF, VEGF...) ou interleukines.

La fixation de ces ligands à leurs récepteurs entraîne une cascade de réactions aboutissant à la phosphorylation de PI3K. PI3K ainsi activé, se transforme et recrute la protéine Akt qui, en se phosphorylant à son tour, activera des protéines en aval dont mTOR fait partie. (64) Une fois activé, mTOR va pouvoir former plusieurs complexes en se liant à d'autres protéines, qui auront des actions différentes :

Formation du complexe mTOR C1, formé de 5 éléments dont les plus importants sont mTOR et RAPTOR. La formation de ce complexe permet son activation, qui conduit à l'activation de protéines impliquées dans la croissance cellulaire, le cycle cellulaire et le contrôle de l'apoptose. Ce complexe est sensible à la rapamycine.

Formation du complexe mTOR C2, formé de 4 éléments dont les plus importants sont mTOR et RICTOR. Il est impliqué dans l'organisation du cytosquelette. Ce complexe est insensible à la rapamycine.

Au final, l'activation de mTOR a pour principal effet de faciliter le passage de la cellule du stade G1 au stade S du cycle cellulaire. Toutefois, mTOR peut également être activée par la voie de kinases dépendantes de l'AMP. Son activation dépendra alors du rapport entre AMP et ATP. Cette voie d'activation a plutôt l'effet inverse de la voie du PI3K en inhibant la formation du complexe mTORC1.(65)

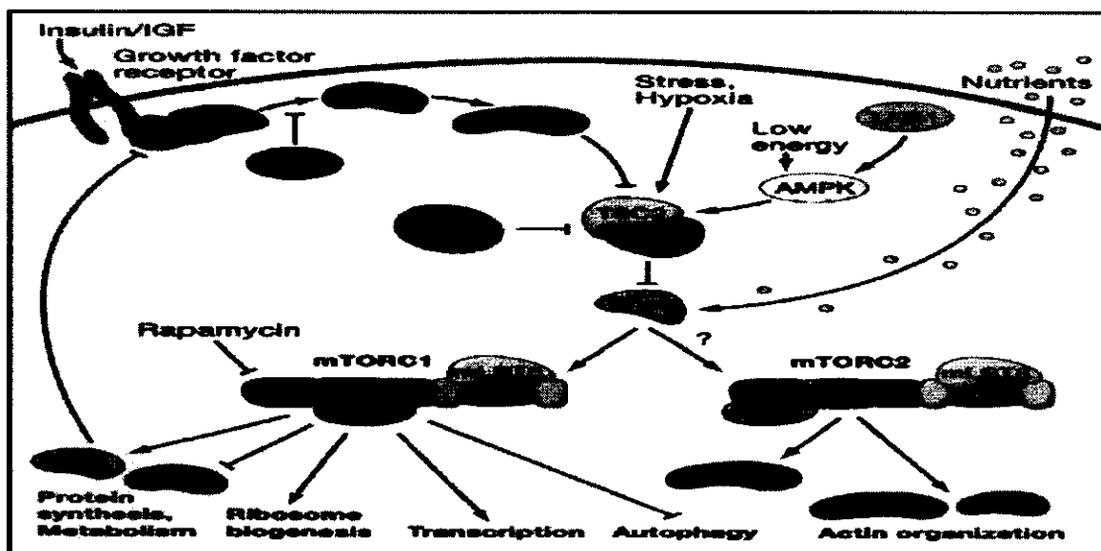


Figure 7 : Schéma des voies de signalisation mTORC1 et mTORC2 dans les cellules de mammifères

2.3.1.3 Modulation de l'activité

L'activation de mTOR est sous l'influence de plusieurs facteurs ou signaux :

Des facteurs de croissance, comme IGF, VEGF, PDGF. La liaison de ces facteurs à leurs récepteurs respectifs peut conduire à l'activation de la voie du PI3K.

D'autres signaux métaboliques, notamment le niveau énergétique de la cellule, représenté par le rapport ATP/AMP, influence l'activation de mTOR. Si le rapport ATP/AMP augmente, on observe l'activation d'une réaction permettant de bloquer la protéine Raptor. On empêche donc la formation du complexe mTORC1. L'hypoxie semble également jouer un rôle dans l'inhibition de mTORC1.

2.3.1.4 Mutation

Une activation pathologique de la voie PI3K/Akt/mTOR serait en cause dans 50% des cancers. Cependant, aucune mutation de la protéine mTOR n'a encore été décrite. Il s'agit de mutations activatrices ou inhibitrices des protéines en amont ou en aval de mTOR. (66)

En amont, la mutation de récepteurs à activité tyrosine kinase entraînant une suractivation de ceux-ci aboutit à une surexpression de la voie PI3K/Akt/mTOR. De

même, une mutation de PI3K, l'amplification d'Akt ou la perte de l'inactivation par TSC1/2 entraîne une perte de contrôle de l'activité de mTOR. (64)

Au contraire, une mutation inactivatrice des gènes suppresseurs de tumeurs aboutit à l'absence de rétrocontrôle sur le métabolisme de mTOR.

En aval, la surexpression des effecteurs de mTOR peut aboutir à une surexpression de certains facteurs nécessaires à la survie cellulaire, les mécanismes d'inhibition de ces molécules sont alors dépassés et l'apoptose n'est plus possible.(66)

2.3.2 Molécules anti MTOR

2.3.2.1 *EVEROLIMUS*

Il s'agit d'un dérivé éthyl réduit la différenciation et l'activité des ostéoclastes, augmente leur apoptose et améliore modestement l'état des patients (67) L'évérolimus est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, Her2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.(68) (69)

2.4 Ciblage de B-RAF

2.4.1 BRAF

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

Cette protéine est un maillon d'une cascade de signalisation intracellulaire comprenant les protéine RAS, les protéines RAF, les protéine MEK (Metogen activated Extracellular signal regulated protein kinase) et les protéines ERK (Extra cellular signal-regulated Kinase), composant la voies de signalisation des MAP Kinases .celle-ci joue un rôle dans la croissance ,la différenciation et la survie cellulaire (régulation de l'apoptose).(70) (71) (72)

2.4.2 Structure

Il existe 3 isoformes pour la protéine Raf : A-Raf, B-Raf, C-Raf. Ce sont des sérine/thréonine kinases faisant partie des MAPKKKs. Les protéines Raf sont constituées de 3 régions conservées CR1, 2 et 3. Alors que CR3 est porteuse de l'activité kinase, les régions CR1 et CR2 sont impliquées dans la régulation de cette dernière via une interaction intramoléculaire. En effet, à l'état inactif les régions CR1 et CR2 masquent la région CR3 prévenant toute accessibilité au substrat. Au niveau tridimensionnel, les protéines Raf sont constituées de 2 lobes à l'interface desquels se trouve le site catalytique. La position relative des 2 lobes détermine l'état actif/ouvert /inactif/fermé de la kinase. L'activité des protéines Raf est modulée par de nombreuses phosphorylations dont elles sont le siège. Parmi les différences entre les 3 homologues, il est à noter que C-Raf possède des substrats additionnels de MEK1/2. En effet, C-Raf est également capable de phosphoryler NF- κ B, la protéine Rb et DAB et peut moduler par liaison directe l'activité de ASK, MST-2, Bcl-2, NF- κ B et ROCK2. On retrouvera cet isoforme C-Raf dans les phénomènes de résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

2.4.3 Rôle physiologique et voies de signalisation

La voie RAF/MEK/ERK est une des principales voies de signalisation d'aval de Ras. Elle est présente dans toutes les cellules eucaryotes. Dans le mélanocyte normal, l'initiation de la cascade de signalisation B-Raf se fait par un facteur de croissance qui se lie à la partie extracellulaire d'un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. L'activation d'un isoforme de Ras (H, K N-Ras) entraîne la phosphorylation de Raf et donc son activation. Les isoformes A, C, et B-Raf sont des sérine-thréonine kinases, qui s'associent en homo ou hétéro dimères pour permettre la transduction du signal. La protéine Raf ainsi activée va à son tour phosphoryler en cascade MEK via un résidu sérine, puis MEK active à son tour ERK par phosphorylation de résidus thréonine et tyrosine. Les protéines ERK passent dans le noyau cellulaire où elles activent des facteurs transcriptionnels tels que ELK1, C-MYC et C-JUN. Cette voie de signalisation régule des processus cellulaires importants, dont la mise en jeu de facteurs de transcription capables d'activer la transcription de gènes impliqués dans la croissance,

la prolifération et la survie mais aussi dans la migration cellulaire et l'angiogenèse. (73)
(74)

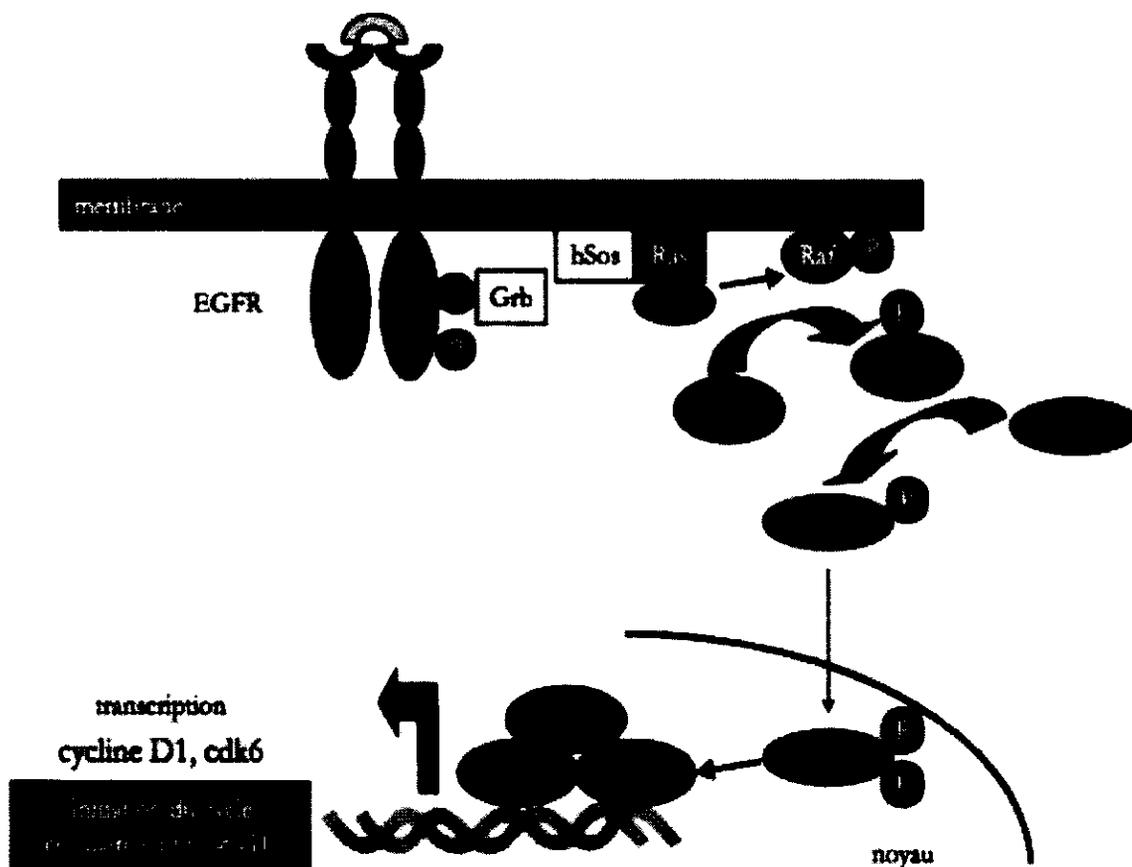


Figure8 : Voie de signalisation intracellulaire RASL/MAPK

2.4.4 Modulation de l'activité et mutation

Il existe un phénomène d'auto-inhibition du domaine catalytique CR3 par le domaine CR1. Cela permet à la protéine d'être inactive en l'absence de signal. En revanche lorsque CR1 est lié à Ras, le changement de conformation dévoile le domaine CR3 permettant son activation.

S'il existe des mutations des trois formes de Raf, A-B-C, celles touchant les isoformes A-RAF et C-RAF sont rares. Ce sont les mutations du gène B-Raf qui sont les plus nombreuses (plus de 30 mutations pour le seul gène BRAF). La plus fréquente est une mutation par substitution (plus de 90% des mutations de B-Raf) qui entraîne un changement de conformation du domaine CR3. Cette mutation est appelée mutation V600E en référence à la position de l'acide aminé qu'elle substitue (au niveau du codon

600). Le mécanisme de survenue de la mutation n'est toute fois pas encore établi. Cette mutation par substitution va entraîner une exposition du domaine CR3 de façon constitutive, entraînant une activation de B-Raf sans besoin de dimérisation de la protéine avec une autre protéine RAF, ce qui entraîne l'activation permanente de cascade de réactions. On obtient une activité kinase 500 fois plus importante à la forme sauvage de B-Raf. Cela favorise la prolifération cellulaire tout en inhibant l'apoptose. (75)Cependant, il est à noter que la mutation de BRAF seule n'est pas suffisante pour entraîner l'apparition d'un cancer, en témoigne la fréquence de cette mutation dans les nævus bénins (82%). D'autres altérations génétiques sont donc nécessaires pour induire la transformation cancéreuse. Des mutations de BRAF sont retrouvées dans de très nombreux cancers :(75)

- 45% des mélanomes
- 5-10% cancer colorectal
- 46% des carcinomes papillaires de la thyroïde

2.4.5 Molécules anti B-RAF

La voie B-Raf est activée chez environ 50% des patients. Ces inhibiteurs de B-Raf ont montré des taux de réponse spectaculaire et très rapide chez les patients pouvant en bénéficier.

Malheureusement, des résistances apparaissent souvent après quelques mois de traitement (environ 6 mois), celui-ci perdant de son efficacité car les métastases émergent très rapidement (issue fatale).

On peut distinguer plusieurs types d'inhibiteurs de B-Raf. Les sélectifs : vémurafénib, dabrafénib, ayant tous deux l'AMM, et l'encorafénib (LGX818) encore à l'étude; et les non-sélectifs comme le sorafénib. Mais on peut aussi classer ces inhibiteurs par génération, la recherche avance vite et on classe le vemurafénib et le dabrafénib dans la première génération d'inhibiteur de B-Raf. La seconde génération comprend le LGX818 (Novartis), cependant les études ont été arrêtées suite au rachat de la société. Les problèmes associés à cette thérapie sont les échappements thérapeutiques fréquents et la survenue de cancers cutanés secondaires illustrant des effets paradoxaux dans certaines cellules de l'organisme (76). La dernière génération correspond aux « paradoxal breakers » ces nouveaux inhibiteurs sont capables de bloquer Raf et d'empêcher l'activation de la

voie paradoxale via ERK dans les cellules B-Raf non mutées. On évite ainsi un phénomène de résistance par rapport aux premières générations (77).

2.4.5.1 SORAFENIB

Le *sorafénib* administré par voie orale est le premier inhibiteur à avoir été utilisé(78), car il est connu pour être un inhibiteur de B-Raf non sélectif, ou inhibiteur multi-kinase. Il se lie aux protéines C-Raf, B-Raf sauvage, et B-Raf mutée, avec peu de sélectivité quelle que soit l'isoforme. Le *sorafénib* inhibe aussi d'autres kinases, y compris le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire 2 (VEGFR2), le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire 3 (VEGFR3), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR), p38MAPK, FLT, CKIT, FMA et RET (79).

Le *sorafenib* est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif. Il est prescrit en fonction de la vitesse de progression de la maladie mais également en fonction de la taille maximale des métastases qui ne doivent excéder 1 à 2cm. On constate un allongement de la survie sans progression mais pas d'impact démontré sur la survie globale(80).

2.5 Ciblage de MEK

2.5.1 Protéine MEK

MEK est une sérine/thréonine et une tyrosine kinase, elle existe sous deux isoformes MEK1 et MEK2. Elles sont très spécifiques, à ce jour un seul substrat est connu : la protéine ERK sous ses deux isoformes ERK1 et ERK2. L'activation constitutive de MEK est due à des stimuli en amont de la voie de signalisation tels que des mutations au niveau des RTKs, de Ras ou de B-Raf. Par conséquent le développement d'inhibiteurs de MEK est une approche prometteuse pour la thérapie anticancéreuse (81).

2.5.2 Voie de signalisation

De nombreuses études ont montré que la voie Raf/MEK/ERK est majoritairement impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire, la survie, l'adhésion, la mobilité et la différenciation. Elle est composée de la protéine Ras et des 3 protéines

kinases Raf, MEK et ERK. Ras, Raf et MEK sont les principales cibles thérapeutiques anticancéreuses de la voie (82) (83). Elle est activée en réponse à des stimuli extracellulaires tels que les facteurs de croissance et les cytokines qui se lient aux récepteurs RTKs (EGFR, VEGFR, PDGFR, c-Met, c-Kit) et aux GPCRs, respectivement. L'information est transmise à la protéine Ras (GTPase) *via* les protéines adaptatrices Grb2 et SOS. Ras activée dévient affine pour de nombreuses protéines effectrices dont les plus connues sont Raf, PI3K, PAK et Rac (84). Le recrutement de Raf à la membrane provoque son activation par une cascade d'évènements de déphosphorylations puis de phosphorylations (85) (86). Raf activée phosphoryle la protéine kinase MEK pour l'activer. MEK active phosphoryle à son tour la protéine kinase ERK. ERK phosphorylée a de nombreux substrats tels que des protéines cytoplasmiques, des facteurs de transcription, des régulateurs de la traduction et les protéines kinases de la famille Rsk (87).

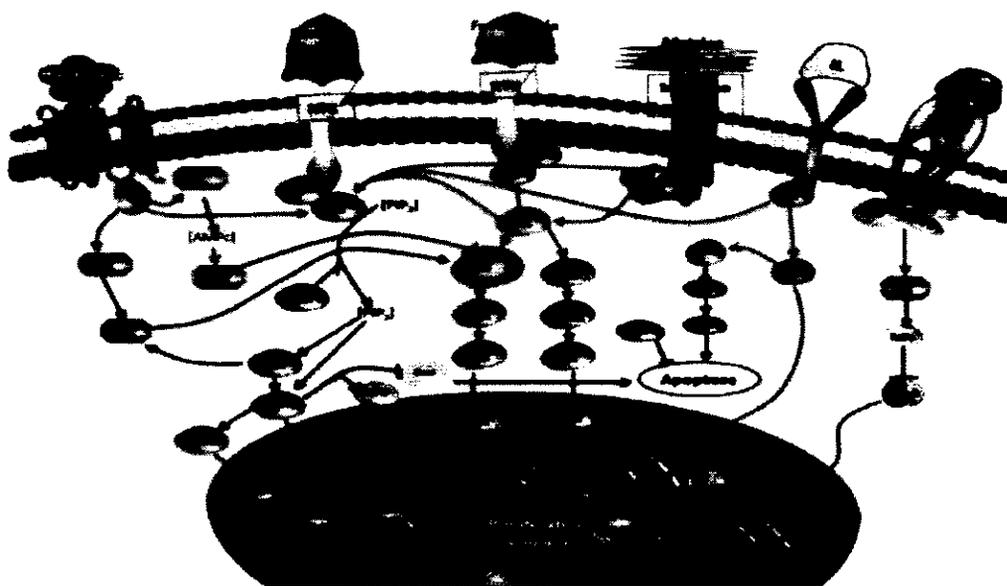


Figure9 : Principales voies de signalisation intracellulaire

2.5.3 Molécules ANTI MEK

La plupart des inhibiteurs connus de MEK sont des inhibiteurs allostériques, ils ne se fixent pas dans la poche ATP ce qui explique leur fort degré de spécificité vis-à-vis de MEK(88).

2.5.3.1 *TRAMETINIB*

Le *tramétinib* est un inhibiteur sélectif de MEK, kinase située en aval de BRAF. En cas d'activation permanente de la voie des MAPKinases par la mutation activatrice BRAF V600, le blocage de la voie en aval peut permettre le contrôle de la prolifération tumorale.(89) (90)

2.6 Ciblage de RANK-RANKL-Osteoprotégerine(OPG) (91) (92)

2.6.1 La triade RANK-RANKL-OPG

RANKL est une cytokine de la famille du TNF, exprimé à dans le tissu osseux. Elle interagit avec son récepteur membranaire RANK, exprimé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs.

L'ostéoprotégérine (OPG) fait également partie de la famille du TNF, elle est sécrétée par les ostéoblastes. Elle peut se fixer à RANKL, empêchant ce dernier de venir se lier à son récepteur. Lorsque RANKL se fixe à son récepteur RANK, on observe un changement de conformation du récepteur qui va permettre la fixation d'autres ligands, permettant l'activation de différentes voies de signalisation au sein de la cellule. RANKL stimule ainsi la différenciation et l'activité ostéoclastique, ce qui entraîne une résorption osseuse. Cette résorption sera contrôlée négativement par l'OPG qui, si l'activité ostéoclastique est trop importante, se fixe à RANKL, empêchant sa fixation à RANK.

Cette triade OPG/RANK/RANKL joue un rôle majeur dans le remodelage osseux. Les observations en laboratoire montrent par exemple qu'une souris mutée sur exprimant le gène de l'OPG va développer de l'ostéopétrose car elle empêche l'interaction RANK/RANKL. A l'inverse, une souris mutée ne produisant pas du tout d'OPG sera porteuse d'une ostéoporose sévère avec fractures multiples à cause d'une résorption osseuse trop importante.

Cette triade est impliquée dans un certain nombre de pathologies, notamment les tumeurs primitives et métastases osseuses, l'ostéoporose. La surface des ostéoblastes

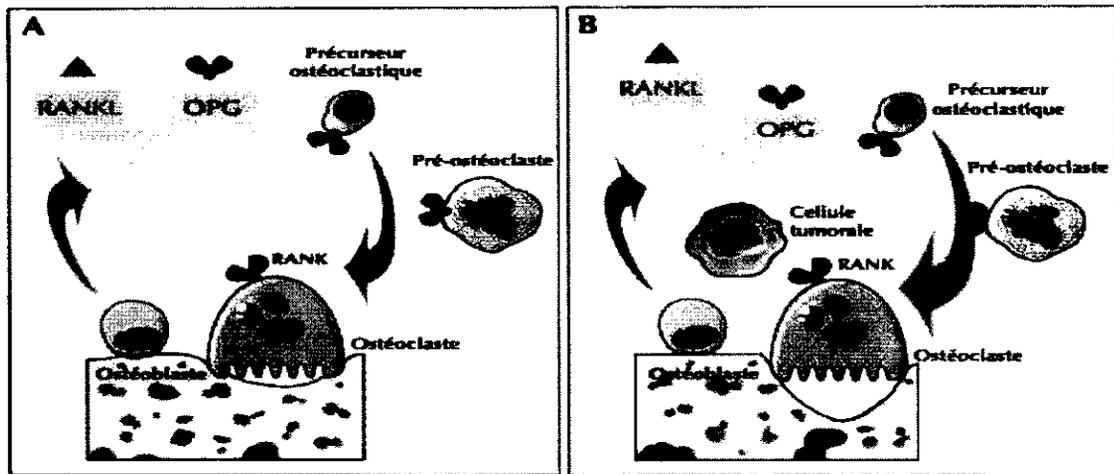


Figure 10 : fonctionnement de la triade RANK/RANKL/OPG au cours du remodelage osseux et du processus tumoral

2.6.2 Molécules anti RANKL: (93) (94)

Dénosumab est un anticorps monoclonal humain ciblant RANKL. Il se lie de façon spécifique au RANKL avec une très forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK. Il inhibe donc la formation du complexe RANK/RANKL, diminuant ainsi la formation et la survie des ostéoclastes et diminue la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Le *dénosumab* est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures et dans les pertes osseuses liées à certains cancers.

2.7 TABLEAU RECAPITULATIF DES DIFFERENTES MOLECULES

cible	classe	Molécules (nom commercial)	indications
EGF/EGFR	Ac monoclonal	<i>Cetuximab</i>	Cancer colorectal métastatique avec gène RAS sauvage Carcinome épidermoïde tête et cou
	Tki's	<i>Panitunumab</i>	Cancer colorectal métastatique sans mutation de RAS
		<i>Pertuzumab</i>	Cancer sein métastatique ou récidivant
		<i>Gefitinib</i>	CBNPC avec mutations EGFR
		<i>Erlotinib</i>	Traitement CBNPC métastatique
		<i>Lapatinib</i>	Cancer du sein avec surexpression HER2
VEGF	Ac Monoclonal	<i>Bevacizumab</i>	CBNPC CCRm Cancer du sein métastatique CRm
	TKi's	<i>Sorafenib</i>	CRm Carcinome hépato cellulaire avancé ou métastatique
		<i>Sunitinib</i>	Cancer du rein à cellules claires Cancer gastro intestinal métastatique Cancer rénal métastatique Tumeurs stromales métastatiques
		<i>Axitinib</i>	Cancer du rein avancé
		<i>Pazopanib</i>	Cancers du rein avancé
mTOR		<i>Temsirolimus</i>	Lymphome des cellules du manteau
		<i>Everolimus</i>	Cancer du sein aux récepteurs hormonaux positifs
B-RAF	Tki's	<i>Sorafenib</i>	Carcinome thyroïdien progressif
		<i>Vemurafenib</i>	Mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600
		<i>Dabrafenib</i>	Mêmes indications que Vemurafenib
MEK	Tki's	<i>trametinib</i>	Mélanome non résecable ou métastatique porteur BRAF V600
		<i>cobimetinib</i>	Mélanome non résecable ou métastatique porteur BRAF V600
RANK-L	Ac monclonal	<i>Denosumab</i>	Ostéoporose, métastases osseuse

Tableau 1 : tableau récapitulatif des molécules

Troisième partie:
Effets indésirables
bucco-dentaires
des thérapies
ciblées.

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

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

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

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

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

3 Manifestations buccales des thérapies ciblées

3.1 Affections muqueuses

3.1.1 Mucites buccales et ulcérations aphtoides :

3.1.1.1 Mucite buccale ou stomatite

3.1.1.1.1 Définition et description clinique:

La mucite est une inflammation des muqueuses oropharyngées impliquant l'épithélium ainsi que le tissu conjonctif sous-jacent ; à l'origine des ulcérations(95). Lorsque l'atteinte est portée au niveau des muqueuses buccales (le plus fréquemment), Elle est également appelée stomatite (96). La mucite buccale peut aller du simple érythème jusqu'à la nécrose des ulcérations. Et la symptomatologie va de la simple gêne à la mise en jeu du pronostic vital. Lorsque le patient ne peut plus s'alimenter correctement suite aux fortes douleurs.(97)

C'est un effet indésirable commun à plusieurs traitements anticancéreux comme la chimiothérapie, la radiothérapie mais également les thérapies ciblées.(98) (99) (100) (101).

3.1.1.1.2 Les causes des stomatites:

Les mucites bucco-pharyngées et gastro-intestinales font partie des effets indésirables fréquents et limitant des différents traitements anti-cancéreux comme la chimiothérapie, la radiothérapie mais également les thérapies ciblées.(96) Ces lésions varient en fonction du type de traitement anti-cancéreux (96) (102)

Le processus inflammatoire à l'origine de la mucite serait initié par la production de radicaux libres. Ils ont deux actions (103) :

- directe par dommage direct sur la muqueuse et les vaisseaux,
- indirecte par l'activation de facteurs de transcription. Certains patients seraient plus à risque de présenter des mucites, notamment s'ils présentent certains des facteurs de risques suivants (95):
 - âge, – problèmes buccaux ou antécédents personnels de mucite, – mauvaise hygiène buccale, – tabagisme, – alcoolisme, – diabète.

3.1.1.1.3 Conséquences des stomatites

Les mucites peuvent avoir un impact négatif sur la mise en œuvre du traitement anticancéreux (diminution, et/ou espacement des doses, mauvaise observance) et donc sur le pronostic du patient. (95) (96) (103)

Elles peuvent engendrer des difficultés à s'alimenter et dégrader l'état nutritionnel du patient. (96) (104)

3.1.1.2 Les ulcérations:

3.1.1.2.1 Définition et description clinique:

L'ulcération correspond à une perte de substance profonde avec destruction de l'épithélium buccal et de la partie supérieure du chorion, contrairement à l'érosion qui est plus superficielle, et ne touche que l'épithélium.

3.1.1.3 Thérapies ciblées et mucites:

Le terme de mucite devrait être réservé uniquement aux traitements par chimiothérapie ou radiothérapie puisque la mucite induite par les thérapies ciblées reste confinée à la muqueuse buccale : on parlera plus volontiers de stomatite. Cette toxicité liée aux thérapies ciblées est reconnue comme l'une des plus communes.(105)

Deux classifications sont les plus utilisées par les professionnels de santé : celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant les effets toxiques (**tableau 1**) et les critères de Terminologie Communs de l'Institut National du Cancer pour les événements indésirables (**tableau 2**)(106)

La méthode d'évaluation la plus utilisée est le score de l'OMS qui grade l'intensité de la mucite. Celle-ci prend en compte le degré de douleur ; l'érythème et la capacité de s'alimenter.

Grade	Classification de l'OMS
0	Pas de mucine
1	Érythème, sensation désagréable.
2	Érythème ; ulcère ; alimentation solide possible.
3	Ulcères ; alimentation liquide uniquement possible.
4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire.

Tableau 02: classification des mucites selon l'OMS

Une autre classification très souvent utilisée permet de déterminer la sévérité de la mucite.

L'échelle (NCI-CTC) (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) définit les critères de toxicité des thérapies ciblées au niveau buccopharyngé. (106) (107)

	Classification NCI-CTC
Grade 0	Pas de mucite
Grade 1	Erythème de la muqueuse
Grade 2	Plaques pseudo-membranaires de moins de 1.5 cm et non confluentes
Grade 3	Plaques pseudo-membranaires confluentes de plus de 1.5cm
Grade 4	Ulcération avec nécrose

Tableau3 : classification NCI-CTC

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

La mucite buccale induite par les thérapies ciblées est bien différente des mucites chimio ou radio-induites qui se manifestent par un érythème mal délimité et des ulcérations multiples, tous deux pouvant s'étendre à la muqueuse gastro-intestinale (108) (109) (110). Les thérapies ciblées varient aussi entre elles quant à leur pouvoir "mucitogène", très variable selon que l'on considère les anti-EGFR, les anti-VEGF, les inhibiteurs de mTOR ou les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (111)

3.1.1.3.1 Stomatites induites par les inhibiteurs de mTOR : (EVEROLIMUS ET TEMSIROLIMUS) :

Les effets indésirables des inhibiteurs de mTOR ont été étudiés, parmi lesquels on décrit : le rash cutané, l'asthénie, l'anorexie, l'anémie, la nausée et les vomissements. Et la stomatite.(112)

La stomatite fait partie des toxicités les plus fréquentes et les plus limitantes des inhibiteurs de mTOR.(113) Les lésions décrites sont des ulcérations aphtoïdes douloureuses, bien délimitées, parfois entourées d'un halo érythémateux. Évoquant une stomatite aphteuse ou herpétique, et entraînent une gêne fonctionnelle souvent très importante par rapport à l'aspect macroscopique et à la taille de la lésion, généralement

inférieure à 0,5 cm de diamètre (102), (108) (112) (110).Elles apparaissent rapidement après le début du traitement, avec un pic de fréquence vers le cinquième jour (112), mais certaines études rapportent plutôt une durée médiane de 10 à 15 jours entre le début du traitement et l'apparition des lésions (étude BOLERO-2) (114) . Souvent pendant le premier cycle. Les stomatites sous inhibiteur de mTOR ont tendance à régresser puis disparaître progressivement souvent en 2 à 3 semaines sans laisser de cicatrices mais elles récidivent dans environ 25 % des cas (111), et restent localisées a la muqueuse non kératinisé : les lèvres , les joues , le palais mou , les surfaces ventrales et latérales de la langue .Ces lésions ne sont sévères que dans moins de 10% des cas cependant la douleur ressentie et l'incapacité de s'alimenté sont très importantes. Bien que doses dépendantes, nécessitant parfois l'arrêt temporaire ou la réduction de la dose chez au moins 10% des patients. (115)(116) (117)

Une revue de 44 études ayant inclus plus de 2 800 patients (dont 345 atteints d'un cancer du sein) a montré que la stomatite était l'événement indésirable le plus fréquent tous grades confondus (73,4 %), et le troisième plus fréquent des événements indésirables de grade 3 ou 4 (20,7 % des patients et 10 % de l'ensemble des mucites), responsable de 27 % des réductions de dose et de 13 % des arrêts de traitement pour toxicité. (118).

Une méta-analyse menée par Rugo H.S et al. Sur 1455 patients traités par Everolimus pour une tumeur maligne, a relevé 67% de cas de stomatite ; la plupart des stomatites étaient de grade 1 ou 2, et seulement 9% étaient de grade 3 ou 4. (109)



Fig. 11. Multiples ulcérations aphtoïdes du voile du palais induites par inhibiteur mTOR. (*Évérolimus*)

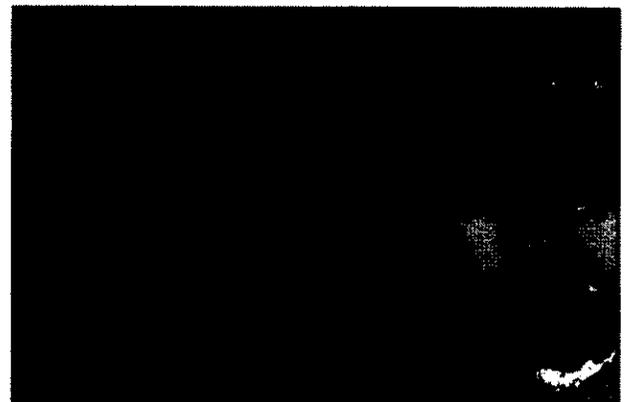


Fig. 12. Lésion aphtoïde induite par anti-EGFR (*panitumumab*).

3.1.1.3.2 Stomatites induites par les thérapies ciblées anti-angiogéniques :

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

Elles peuvent provoquer des lésions similaires aux stomatites induites par les inhibiteurs de mTOR, mais leur degré de sévérité est moindre et justifie rarement l'arrêt du traitement(110). Elles concernent aussi bien les inhibiteurs multi-cibles de tyrosine kinase (pazopanibe , sorafenib et sunitinib) que les anticorps monoclonaux(bevacizumab et aflibercept) (112).différentes études rapportent entre 20 et 46% de stomatites tous grades(dont 3 à 5 % de grade3-4) pour le sunitinib(119) (120), la stomatite en est le 3ème effet indésirable le plus fréquent derrière l'hypertension et la neutropénie.(121) Bien qu'un réajustement du traitement n'est pas nécessaire, les stomatites tous grades ont été relevées avec une incidence entre 5 et 38 % pour le sorafenib et entre 9 et 10 % pour le Pazopanib.(119) (122) (123) (124)

Selon la revue de littérature d'A.L Watters et al. Des articles publiés entre 2000-2010.répertoriant les effets secondaires oraux des thérapies ciblées. Des cas de stomatites chez des patients traités simultanément par bevacizumab et chimiothérapie sont rapportés (123) ; cependant, lorsque le bevacizumab était administré seul, aucune stomatite n'a été retrouvé (122)

Selon une méta-analyse regroupant 85 études de L.S. Elting et al, le risque relatif (RR) d'avoir une stomatite est significatif pour sorafenib (RR=3.3) ; sunitinib (RR=7.7) et bevacizumab (RR=1.8) (125), toutefois, dans la plupart des études concernant le bevacizumab. Il était administré en concomitance avec de la chimiothérapie, nous ne pouvons donc pas affirmer sa relation de cause à effet.

Les stomatites induites par les agents anti-angiogéniques sont beaucoup moins étudiées car elles sont moins fréquentes et à un degré de sévérité plus bas que celles sous inhibiteurs de mTOR dans de nombreuses études sur les effets secondaires des thérapies ciblées anti-angiogéniques. La stomatite n'est pas recherchée. Ni aucune autre complication orale(126)(127), cet événement indésirable est donc certainement sous-estimé.

3.1.1.3.3 Stomatites induites par les inhibiteurs de L'EGFR :

La principale toxicité de ce traitement est cutanée provoquant un rash cutané. En effet, Le récepteur de l'EGFR joue un rôle fondamental dans la régulation des kératocytes basaux de la peau toutefois, ce récepteur est également présent au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse et notamment de la sphère oro-pharyngée.

(*Gegitinib-afatinib-erlotinib...*ect) sont Parmi les molécules utilisées qui peuvent étre à l' origine des lésions inflammatoires de la muqueuse buccale (126) . L'effet indésirable bucco-dentaire le plus fréquent est la stomatite ; elle touche la muqueuse non kératinisée, le taux d'atteinte par la stomatite varie de 2 à 36% selon l'inhibiteur de l'EGFR (*erlotinib ; cetuximab et géfitinib*) et ne semble pas dépendre de la dose administrée.(128).

Les lésions rencontrées touchent préférentiellement la muqueuse non kératinisée (face ventrale et latérales de la langue, plancher buccal, palais mou, muqueuse jugale). Ces ulcérations peuvent prendre la forme d'un érythème diffus ou d'ulcérations symptomatiques plus ou moins bien limitées. Ces dernières sont moins profondes et moins sévères que celles observées lors de la prise de chimiothérapies conventionnelles. (129) (130) (131)En général, les lésions se développent rapidement après l'introduction du traitement avant de s'atténuer progressivement ensuite. Les formes sévères sont peu fréquentes (1 à 3% de grade 3 avec le *sunitinib*). L'adaptation de la posologie ou l'arrêt du traitement n'est donc que rarement nécessaire, le gène fonctionnel restant la plupart du temps modérée.

L'association du *cetuximab* avec un traitement par radiothérapie est fréquente pour le traitement des cancers ORL localement avancés. Si l'addition *cetuximab* et radiothérapie n'augmente pas significativement l'incidence, le délais d'apparition, la sévérité ou la durée des mucites, l'incidence de mucites de grade élevé, 3 ou plus reste très élevée chez les patients traités par ces thérapies, touchant près de 60% des patients.(132) (133) Sur ce dernier point, les avis divergent, certains auteurs suggérant une augmentation de l'incidence de mucites de haut grade quand d'autres n'y voient pas d'effets d'amplification. (134) (135)(133)Les lésions rencontrées en cas d'association radiothérapie et *cetuximab* touchent aussi bien les muqueuses kératinisées et non kératinisées. Paradoxalement, ce sont les muqueuses antérieures et labiales qui sont le

plus touchées alors que ce sont celles qui reçoivent généralement le moins de rayonnements.(136) Les inhibiteurs de MEK semblent également donner lieu à des mucites, sans qu'il n'y ait pour l'instant d'étude précise sur le pourcentage de patients touchés

3.1.2 Réactions lichénoïdes

3.1.2.1 Définition et description clinique

Les réactions lichénoïdes sont un groupe hétérogène de lésions de la muqueuse buccale. Elles présentent des similarités cliniques avec le lichen plan buccal mais leur évolution et leur nature histologique sont différentes. Cliniquement, elles se caractérisent par des lésions blanches et/ou érythémateuses, généralement entourées de fines stries blanches, accompagnées fréquemment d'ulcérations. Cela leur confère un aspect proche du lichen plan érosif. Comme pour le lichen plan buccal, on peut retrouver des lésions lichéniennes cutanées associées.

3.1.2.2 Thérapies ciblées et lésions lichénoïdes

Des lésions lichénoïdes sont régulièrement associées aux traitements par imatinib. Elles peuvent apparaître seules ou en relation avec des lésions lichénoïdes cutanées.(137) (138) Ces lésions ne disposent pas d'une bonne évaluation de leur incidence, sont rarement rapportées car elles sont pour la plupart asymptomatiques et de découverte fortuite. Il y a donc une sous-évaluation de l'incidence de cette pathologie. Les lésions apparaissent après plusieurs mois de traitement et sont semblables à celles observées chez les patients atteints de lichen plan avec association de lésions réticulées, d'atrophies et d'ulcérations inflammatoires. La face dorsale de la langue est la principale zone touchée mais la muqueuse jugale ou les lèvres peuvent également être atteintes. Histologiquement, on retrouve un pattern lichénoïde avec infiltrat lymphocytaire sous-épithélial et une agression de la basale. Doses dépendantes, ces lésions n'entraînent que très rarement l'arrêt du traitement, même si une diminution de la posologie ou un arrêt transitoire peut être nécessaire. Bien qu'aucun cas n'ait encore été rapporté le risque de transformation maligne ne peut être écarté.(138) (139) (140)



Fig. 13 : Hyperkératose de la gencive marginale et du palais induite par inhibiteur BRAF (vemurafenib).



fig14 : Atteinte lichénoïde de la muqueuse jugale induite par imatinib.

3.1.3 La langue géographique

3.1.3.1 Définition et description clinique

La langue géographique ou glossite exfoliée migratrice caractérisé par des plaques rouges érythémateuses dépaillées, de forme irrégulière, entourée des bords blancs surélevée. Ces plaques se déplacent chaque jour pour se disparaître totalement ; le caractère migrateur des plaques permet d'affirmer le diagnostic(141).

3.1.3.2 Thérapie ciblée et la langue géographique

L'altération de l'hémostase cellulaire peut générer ces lésions. D'où on trouve que certains anti-VGEFr agit sur l'hémostase cellulaire donc les anti-VGEFr sont responsable à l'installation de la langue géographique (142) (143). Elle est habituellement asymptomatique mais parfois il existe une sensation de brûlure suite à une alimentation acide et épicé ainsi une altération de goût (141).

La fréquence de cette pathologie dans la population générale est de 2,5%. En effet cette fréquence augmente pour les patients qui ont traités par les anti-angiogénique. Il existe une corrélation entre l'intensité des lésions et les cycles de *bevacizumab*, 3 semaines après son administration l'intensité des lésions augmentent et se disparaissent entre chaque perfusion. (143)

Le premier et le seul cas de glossite a été découvert chez un patient dans les cinquantaines atteint du cancer du rein métastatique sous *Axitinib* (144), puis en 2016 un autre cas sous *Pazopanib* qui était développé un an après son administration. (145)

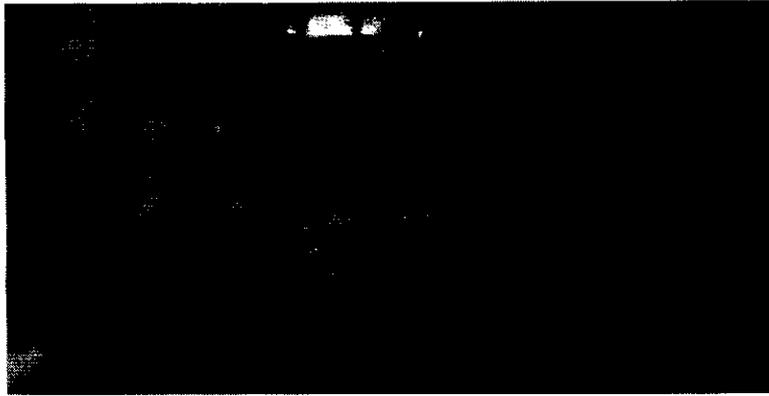


Figure15 : langue géographique induite par *Bevacizumab*

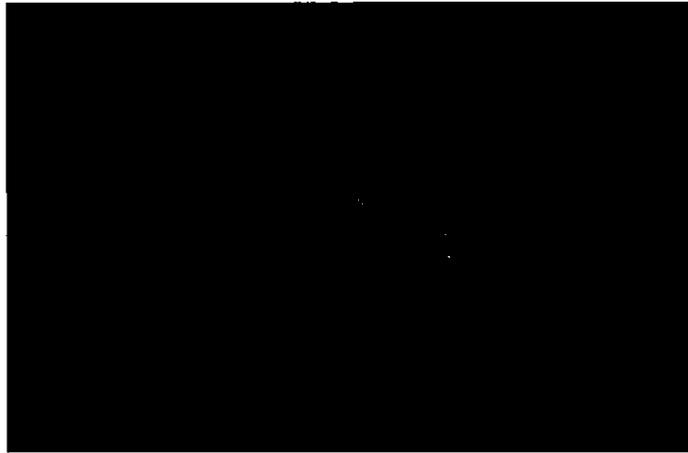


Figure 16: langue géographique vue latérale

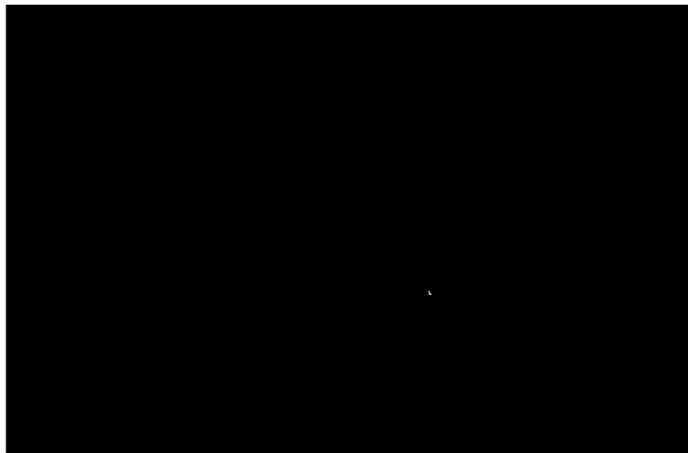


Figure 17: langue géographique vue dorsale.

3.1.4 Dyschromie:

Le changement de couleur est moins fréquent chez les patients sous thérapie ciblée. L'interaction médicamenteuse peut entraîner une dyschromie aussi que l'*imatinib* peut agir d'une manière ou d'une autre sur ce changement de couleur. (146) (147)

Les rapports des cas en 2014 montrent une patiente espagnole traitée par l'*imatinib* qui a présenté à l'examen clinique une pigmentation bleu gris du palais dur indolore sans antécédents traumatiques et l'examen histopathologique a indiqué des corps bruns dans la lamina dura, donc aucune malignité ; les deux examens ont affirmés le diagnostic de mélanose médicamenteuse de la muqueuse. (148)

Cette coloration anormale de la muqueuse causée par L'*imatinib* qui pourrait agir sur la modification de la mélanogenèse par l'inactivation de récepteur c-kit des mélanocytes et l'augmentation de l'apoptose alors qu'une hypo pigmentation s'installe comme on peut trouver une hyperpigmentation par l'activation de récepteur c-kit au lieu de l'inactivé ou bien la mutation de ce récepteur cette hypothèse n'est pas encore prouvée.(146)

Un seul cas de coloration de la langue sous *lapatanib* a été déclaré mais cette coloration a résolu après l'arrêt de traitement, la diminution ou l'arrêt de traitement n'est pas recommandé car les lésions sont asymptomatiques (148). Le premier cas sous *erlotinib* présente une coloration noire indolore de la langue après quatre jours de traitement (149); dont 25% des patients sous *sunitinib* présentent des muqueuses et des téguments jaunâtres liée à la molécule (150)



Figure 18: coloration noire de la face dorsale de la langue



Figure 19: lésion pigmentée au niveau du palais dur chez un patient traité par *erlotinib*

3.1.5 L'hyperkératose:

3.1.5.1 Définition et description clinique

L'hyperkératose c'est un épaissement de la couche superficielle de la peau, elle se manifeste au niveau de la muqueuse kératinisée moins que non kératinisée. Elle touche souvent la muqueuse jugale et labiale, la gencive marginale, le palais dur et les bords latéraux de la langue. L'hyperkératose est multifocale avec apparence parfois verqueuse ou papillomateuse(151).

3.1.5.2 Thérapie ciblée et l hyperkératose

Ces lésions sont indolores de découvertes fortuites au bout de 3 mois de traitement, L'hyperkératose de la muqueuse est dans la plupart du temps associé avec l'hyperkératose cutané (152) (153).

Le *vemurafenib* ou *dabrafenib* sont des inhibiteur BRaF ; ces inhibiteurs activent la voie de signalisation des MAP kinase paradoxalement avec modification de la prolifération de kératinocytes non mutés d'où la manifestation cutanée s'installe. Dans le traitement des mélanomes avec le *vemurafenib* les lésions buccales sont rares ; suite a une étude sur 42 patients sous *vemurafenib*, un seul cas qui a développé une hyperkératose de la muqueuse buccales (151) (152).

D'après la biopsie ; les lésions sont souvent bénignes mais si les facteurs de risque (HPV ; tabagisme) sont concomitants les lésions peuvent aller aux malignités (153) (154).



Figure20: hyperkératose de la gencive marginale et du palais chez un patient traité par *vemurafenib*

3.2 Glandes salivaires et sensorielles:

3.2.1 Xérostomie:

3.2.1.1 Définition et caractéristiques cliniques:

Xérostomie ou sécheresse buccale c'est une altération de la quantité ou de la qualité du flux salivaire les caractéristiques de cette sécheresse chez les patients sont langue sèche endurcie, une salive épaisse et filante et sécheresse des lèvres et commissure labiale. (155)

3.2.1.2 La thérapie ciblée et la xérostomie:

Les thérapies ciblées et plus précisément les inhibiteurs de l'EGFR, les inhibiteur de mTOR et les anti-angiogéniques peuvent être responsable de cette altération et sera plus extrême si la radiothérapie est concomitante avec la thérapie ciblée. (156)

La fréquence d'une xérostomie est de 5 à 20% chez les patients sous *sorafenib* et *sunitinib* et de 6% chez les patients sous *cituxemab* et *panitumumab*. Cette altération est avec un taux de 8% chez les patients sous *everolimus*. (155) (157)

La xérostomie peut entraîner plusieurs complications au niveau de la cavité buccale parmi ces complications on trouve les stomatites. (156) (158)

3.2.2 Dysgueusie:

La dysgueusie c'est une perturbation de gout qui peut être une agueusie, hypogueusie ou une hyper sensibilité aux goûts. Les thérapies ciblées peuvent être responsable de cette dysgueusie (157) (159)

Les antiangiogénique: les patients sous *sunitinib* présentent un taux de 20 à 49% de dysgueusie. (160)

Les inhibiteur mTOR: cette altération chez les patients sous *temsirolimus* est rare par rapport aux patients sous *evrolimus*. (9à32%)

Cette altération est importante chez les patients sous *sunitinib* que ceux qui sont sous *sorafenib* et *imatinib*. (161) La perturbation de la perception de gout est systématiquement associée avec les stomatites précisément la langue géographique, cette altération peut provoquer aussi une perte d'appétit ou un changement alimentaire. (162)

3.3 Effets indésirables sur les tissus durs:

3.3.1 L'Os:

3.3.1.1 Ostéonécrose:

3.3.1.1.1 Définition et description clinique:

Selon l'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons, l'ostéonécrose c'est l'exposition de l'os plus de 8 semaines au niveau de la région maxillo-facial chez des patients sous ou ayant été sous la thérapie ciblée sans antécédents de la radiothérapie.

L'ostéonécrose touche souvent la mandibule avec un taux de 73% et le maxillaire avec 22. 5% mais elle peut toucher les deux au même temps

Afin de faciliter la prise en charge l'AAOMS a établi une classification selon le degré de lésions

Patient à risque: asymptomatique et pas de zone de nécrose.

- Stade 0: symptômes cliniques et radiologique non spécifique et pas de zone de nécrose.
- Stade 1: patient asymptomatique avec os exposé ou nécrosé sans infection parfois des signes radiologiques retrouvés.
- Stade 2: patient symptomatique os exposé ou nécrosé signes d'infection et des signes radiologiques systémique.
- Stade 3: patient symptomatique os exposé ou nécrosé signes d'infection ou au moins une fracture pathologique fistule bucco nasale ou bucco sinusienne ou fistule extra orale.

La physiopathologie de cette affection n'a pas été encore élucidé mais quelques hypothèses sont proposé par les chercheurs et les clinicien afin d'expliqué la localisation des ostéonécrose sont: suppression de la résorption et du remodelage osseuse, inhibition de l'angiogenèse, les microtraumatismes, suppression de l'immunité, déficience en vitamine D, la toxicité des tissus mous et une inflammation ou une infection.(163)

L'ostéonécrose est multifactorielle et les facteurs de risques qui augmentent les probabilités de développer cette affection osseuse sont : extraction dentaire, mauvaise hygiène, les facteurs génétiques, les facteurs anatomiques, tabac, association médicamenteuse, pathologie maligne et maladies chroniques (diabète cardiopathie etc.) . (163)

Ces effets sont rares (entre 0,5 et 2% pour le denosuman), mais peuvent être aggravé selon la durée et la dose du traitement. (163) (154)

3.3.1.1.2 L'ostéonécrose et la thérapie ciblée:

3.3.1.1.2.1 Denosuman:

En 2009, ils ont déclaré le premier cas d'ostéonécrose sous denosuman (164), après une étude sur un échantillon de 13 patients ils ont trouvé 7cas d'ostéonécrose avec antécédents d'extraction de 4 à 12 mois en amont. (165)

L'incidence de l'ostéonécrose est dépend de type du cancer et leur durée de traitement. (166)Selon une étude sur des patients atteints du cancer de prostate sous denosuman une ostéonécrose a été développé chez 2% de ces patients ou la plus part d'eux ayant un antécédent d'extraction dentaire. (167)

La majorité d'ostéonécrose dépend de l'hygiène buccodentaire, l'existence d'une prothèse dentaire ou une extraction dentaire, (167) aussi que la sévérité et la fréquence de développé une ostéonécrose ayant une forte corrélation avec la dose administrée. (168) (169)

3.3.1.1.2.2 Sunitinib:

Le sunitinib puerait être responsable d'ostéonécrose mais le risque sera major en cas d'association avec les biophosphonate à cause de l'inflammation provoqué par le sunitinib et aggravé par les biophosphonates. (170) (171)

Parfois, il arrive que l'ostéonécrose survienne spontanément ou suite à une extraction dentaire ces effets seront réversibles à l'arrêt du traitement. (155) (172) (173)

3.3.1.1.2.3 Bevacizumab:

Suite à une extraction dentaire ou spontanément, l'ostéonécrose peut se développer chez les patients sous bevacizumab ainsi que l'interaction médicamenteuse puerait être un facteur de risque. (174) (175) (176)

En cas d'association avec les biophosphonates, les ostéonécrose seront plus intenses. (175) (177)

3.3.1.1.2.4 **SORAFENIB**

Un seul cas d'ostéonécrose est développé chez un patient sous *sorafenib* traité pour un cancer du foie. (173)

3.3.2 Dents

3.3.2.1 Coloration dentaire:

3.3.2.1.1 Définition:

C'est un trouble de la pigmentation ; Elle touche tous les âges de la vie, depuis l'édification des tissus avant même que la dent ne fasse son éruption, puis tout au long de son existence sur l'arcade.

3.3.2.1.2 Thérapie ciblée et coloration dentaires :

Seul deux cas de coloration dentaire ont été rapportés (178) (179): elles sont de couleur marron et concernent les collets de toutes les dents. Tous deux étaient traités par *imatinib* pour une leucémie myéloïde chronique et la coloration est apparue 6 mois après le début du traitement. L'hypothèse de cette pigmentation, due à l'*imatinib*, repose sur la présence du récepteur c-KIT au niveau de la pulpe dentaire, qui est inhibé par le traitement



Fig. 21 : Colorations dentaires marron des collets chez une patiente en cours de traitement par *imatinib*

Quatrième partie: prise
en charge des patients en
odontologie traités par
thérapies ciblées et de
leurs effets secondaires.

4. Prise en charge des patients en odontologie traités par thérapies ciblée et leur effet secondaires

4.1 Prise en charge du patient avant la mise en place d'une thérapie ciblée.

4.1.1 Examen bucco-dentaire et prévention :

A l'aide d'un examen clinique et d'examen complémentaire radiologique, le chirurgien-dentiste établit un bilan dentaire :

- Tous foyers infectieux d'origine dentaire doivent être éliminés ou traités avant la mise en place d'une thérapie ciblée
- Le médecin-dentiste doit aviser le patient aux risque de survenus d'effets indésirable bucco-dentaire des thérapies ciblées et ses mesures préventives.
- Il doit sensibiliser, enseigner et motiver au patient une hygiène buccodentaire stricte pour prévenir toute pathologie, notamment en cas de thérapies anti angiogénique et anti résorptives.
- Un examen de contrôle régulier et accolé tous les 4à6 mois afin de découvrir toutes pathologies buccodentaire et de pouvoir intervenir prématurément (180)

4.1.2 Mise en état buccodentaire:

L'élimination de foyer infectieux d'origine dentaire est recommandée selon la société française de chirurgie orale avant la mise en place d'une thérapie ciblée, pour empêcher la survenue subséquemment de complication buccodentaire pendant le traitement.

Selon l'agence national de sécurité du médicament et des produits de santé, l'anciennement agence française de sécurité des produits de santé l'extraction des dents infectes non restaurables ou le pronostic est réservé est patronné dans le cadre de thérapies ciblée associés à un risque ONM.

Les soins chirurgicaux doivent être réalisé avant le début du traitement et un délai de 15j doit être respecté pour la cicatrisation de la muqueuse dans l'idéal, il faut attendre la cicatrisation osseuse, correspondant à 120j (181) (182)

Il est formellement contre indique de mettre en place un traitement par denosumabe si une lésion buccal n'est pas cicatrisé selon l'ANSM et l'agence européenne des médicaments (EMA (183)

4.2 Précautions à prendre lors de la prise en charge odontologique du patient en cours d'une thérapie ciblée.

Selon les thérapies ciblées le patient peut avoir un risque hémorragique, infectieux et un risque d'ostéonécrose des mâchoires donc la gestion de ces risques lors des soins odontologiques doit être connue par l'opérateur et mis en place.

4.2.1 Prise en charge du risque hémorragique

Cela concerne les patients traités par inhibiteur de mTOR (*everolimus, tensesrolimus*) ou par des agents anti angiogénique (*sorafenib, sunitinib, pazopanib, bevacizumab*) qui peuvent induire des thrombopénies et donc trouble de l'hémostase. N'ayant pas des recommandations concernant la gestion du risque hémorragique induits par thérapies ciblées, nous nous baserons sur les recommandations concernant les patients sous anti thrombotique.

a) Soins dentaires non chirurgicaux

Il n'y a pas des précautions particulières à prendre lors de la réalisation de soins non sanglant tel que les soins conservateurs, les soins prothétiques etc.,

b) Soins dentaires chirurgicaux

Si la réalisation de soins à risque de saignement s'avère nécessaire une prise en charge particulière du patient est indispensable, il est recommandé de prendre contact avec le médecin traitant et de prescrire un bilan sanguin avec dosage des plaquettes avant tout soin chirurgical

- Chirurgie à risque hémorragique modéré : les avulsions simples de 1 à 3 dents, la pose d'implant unitaire, les soins parodontaux chirurgicaux...
- Chirurgie à haut risque hémorragique : les avulsions complexes et multiples, les greffes osseuses et l'élévation du plancher sinusien...

4.2.2 Prise en charge du risque infectieux d'origine dentaire

En cas d'une infection comme la cellulite aigüe ; ostéite ou une parodontite agressive : une antibiothérapie curative associée à un traitement local est souvent nécessaire. Contrairement à la population générale dans le cadre d'un traitement d'une cellulite chronique, péri implantite, abcès parodontal une antibiothérapie curative complémente

par un traitement local est recommandée pour les immunodéprimés. Le choix d'antibiotique dépendra de l'infection et du patient.

- Immunodépression légère à modérée : pas de contre-indication des soins non invasifs et pas des précautions particulières. (195)
- Immunodépression légère à modérée: les actes invasif soit chirurgicaux ou non chirurgicaux, des précautions particulières à prendre (antibioprophylaxielh avant l'acte et jusqu'à cicatrisation pour soins invasif chirurgical).
- Immunodépression sévère : prise en charge hospitalière ou en ville et pas des actes invasif. (196)

4.2.3 Prise en charge du retard cicatriciel

Les thérapies ciblées provoquent un retard cicatriciel ce qui favorise la survenue des complications de façon général toute chirurgie durant le traitement doit être évité autant qu'il n'existe pas d'études expliquant les soins chirurgicaux chez les patient traités par thérapies ciblée.

Selon divers études :

- Un délai de 6 à 8 semaines est à respecter entre la chirurgie et la dernière injection de *bevacizumab* (197)
- La mise en place de la thérapie ciblée jusqu'à cicatrisation totale de la muqueuse.
- Les lambeaux sont à éviter (sauf les lambeaux d'épaisseur Partielle pour assurer la vascularisation de l'os sous-jacent)
- Réalisation des sutures les plus hermétiques.
- Un control régulier (191)

4.2.4 Prise en charge du risque d'ostéonécrose de la mâchoire

Les patients qui prennent *denosumab*, *sunitinib*, *bevacizumab* sont les plus exposés aux risque d'ostéonécrose des mâchoires .actuellement il n'y a pas des études propre aux thérapies ciblées pour cella on va suivre les mêmes démarches que celles concernant les patients traités par thérapies biphosphonates.

a) soins dentaires non chirurgicaux

Il n'y a pas des précautions particulières à prendre. (Traitement prothétique, endodontique.....)

b) soins dentaires chirurgicaux (198) (199)

Compte tenu du risque accru d'ONM l'intervention chirurgicale au niveau bucco-dentaire n'est pas préférable -la chirurgie parodontal et implantaire sont contre indiqué. Si une intervention chirurgicale bucco-dentaire s'avère nécessaire, des précautions doivent être prises en considération selon la société française de stomatologie de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale et l'ANSM pour réduire le risque de développer une ONM, le médecin dentiste doit :

- Contacter le médecin traitant.
- Assainissement bucco-dentaire (détartrage ; bains de bouche).
- Antibiothérapies prophylactique la veille et jusqu'à cicatrisation.
- Asepsie rigoureuse du cabinet dentaire et de l'équipe soignante.
- Anesthésie locale sans vasoconstricteur (intra ligamentaire, Intra-osseuse, Intra septale sont déconseillées)
- La chirurgie dentaire doit être le moins traumatique.
- Une régularisation osseuse des bords tranchants doit être effectuée.
- Des sutures hermétiques sans tension sur les tissus mous.
- Un control postopératoire de la cicatrisation doit être rapproché et sur une période prolongée.
- Des conseils poste opératoires (bain de bouche pendant 15j, éviter le port de prothèse amovible)

4.3 Prise en charge du patient après la thérapie ciblée :

Contrairement aux *biphosphonates*, le *denosumab* ne reste pas incorporé à la matrice osseuse et possède une demi vie courte de 28jours .un retour à l'état physiologique des ostéoclastes et des ostéoblastes est observé environ 6mois après la dernière injection donc jusqu'à ce délai il est recommandé d'appliquer les mêmes précautions concernant le risque d'ONM. (200)

Le délai pour un retour à la normale des valeurs hématologiques après l'arrêt des thérapies ciblées n'est pas connu, mais sera plus rapide après l'arrêt de tyrosine kinase

puisqu'ils ont une demi-vie courte (quelque heure à quelque jour) qu'après l'arrêt des anticorps monoclonaux dont la demi-vie est plus longue (plusieurs jours à plusieurs semaines)

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

4.4 Conduite à tenir et traitement des complications endo-buccale dues aux thérapies ciblées.

4.4.1 Stomatite et ulcérations aphtoides:

4.4.1.1 Mesures préventives;

4.4.1.1.1 Hygiène bucco-dentaire:

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

- Réalisation d'un brossage le plus atraumatique possible 3 fois par jours avec une brosse à dent souple
- Le rinçage de la bouche doit être abondant
- Les dentifrices à base de menthol ou avec agents blanchissants sont à éviter puisqu'ils sont agressifs pour la muqueuse
- L'utilisation d'un fil dentaire ou brossettes inter-dentaires doit être le plus atraumatique possible.
- Entretenir régulièrement les prothèses dentaires amovibles : nettoyage après chaque repas (201) (202)

4.4.1.1.2 Bains de bouche

Le bain de bouche antiseptique et antifongique est à éviter en absence d'indication car il perturbe la flore buccale et favorise l'apparition des stomatites

Un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium après chaque repas pour prévenir le risque de stomatite par son effet alcalinisant est recommandé (201) (202)

Le bain de bouche à base de corticoïdes et agent protecteurs semble avoir une action préventive mais il n'y a pas de preuves scientifique à ce jours la (203)

4.4.1.1.3 Recommandation diverses

Il est recommandé au patient :

- La consommation des boissons fraîche et gazeuses qui vont participer au nettoyage, à la détersion et diminuer l'acidité buccale.
- Eviter les aliments acides épicés, alcool et tabac puisqu'ils peuvent être agressifs pour la muqueuse.
- La prise d'aliments mixés et tièdes voir froids.
- La stimulation de la production salivaire qui joue un rôle protecteurs et lubrificateurs des muqueuses (glaçon, gomme à mâcher...) (201) (204)

4.4.1.2 Thérapies laser basse énergie et cryothérapies

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

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

Ces 2 outils sont utilisés dans le traitement de la stomatite, et selon divers études en préventif, ces dernier ayant montré une efficacité dans la réduction d'apparition des stomatites. (205) (206)

4.4.1.3 Traitement de la stomatite

Le traitement va dépendre du grade et de la douleur associée :

4.4.1.3.1 Bains de bouche

L'emploi de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium à 1, 4% avant et après les repas.

L'adjonction des corticoïdes et analgésiques à ces bains de bouche est préconisé pour les stomatites de grade 2,3 et 4 (202)

4.4.1.3.2 Agents protecteurs des muqueuses

L'utilisation d'un sachet de sucralfate dilué dans un verre d'eau, en bains de bouche à recracher, permet un effet protecteur mécanique et stimulateur des facteurs de protection des muqueuses (exemple : le misoprostol : 4 comprimés à dissoudre dans verre d'eau) (207)

4.4.1.3.3 Antalgiques:

En fonction de la douleur, des antalgiques de différents paliers sont prescrits : (202)

- ✓ Pour une stomatite de grade 1, les antalgiques de paliers 1 et 2 peuvent être prescrits.
- ✓ Pour une stomatite grade 3 ; des antalgiques de palier 2 et 3 peuvent être prescrits.
- ✓ Pour une stomatite de grade 3 ou 4, des antalgiques de grade 3 sont prescrits.

Remarque : les antalgiques paliers 1 sont le paracétamol

Paliers 2 sont paracétamol codéine

Paliers 3 sont sulfate de morphine ou hydromorphone

Le rinçage de la bouche avec de la morphine mélangé à de l'eau stérile permet un soulagement des douleurs pour les stomatites de grade 3 et 4. (202) (205) (208)

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

4.4.1.3.4 Corticoïdes

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

L'application locale se fait grâce à un gel ou une crème directement au niveau de la lésion plusieurs fois par jours à base de clobetasol ou sous forme de comprimés à sucer à base de *betaméthasone*. (203)

L'injection de corticoïdes à base de triamcinolone peut être un recours pour les ulcérations de grande taille supérieur à 1 cm associés à des fortes douleurs, le soulagement est immédiat et la guérison des lésions accélérée.

La prise de corticoïde de façon systémique ne se fait qu'en présence d'une stomatite de grade 3 et 4 réfractaires aux traitements locaux : 5mg jusqu'à 1mg de *prednisone* réparties en 1 à 2 fois par jours jusqu'à guérison des lésions.

4.4.1.3.5 Anesthésiants locaux

L'application de gel ou une crème à base de lidocaine au niveau des lésions permet un soulagement immédiat des douleurs : l'application peut se faire 3à5 fois par jours.

4.4.1.3.6 Ajustement du traitement

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

_grade1 : l'ajustement n'est pas nécessaire

_grade2 : l'arrêt temporaire est nécessaire pour la guérison des lésions jusqu'à grade 1 puis le traitement est rétabli en même dose.

Grade3 : l'arrêt temporaire est nécessaire jusqu'à la guérison des lésions en grade1 après le traitement est rétabli à des doses plus faible.

_grade4 : l'arrêt définitif du traitement est recommandé (209)

4.4.2 Lésions lichenoïdes

4.4.2.1 Mesures préventives:

La prévention primaire passe par l'éviction de tous les facteurs prédisposant à son apparition comme le tabac, alcool, le stress, la mauvaise hygiène bucco-dentaire(200) (201)

En prévention secondaire il faut éviter tous les facteur aggravant et irritant (200)

4.4.2.2 Traitement

4.4.2.2.1 Corticothérapie

- Un traitement à base de corticostéroïde a été administré soit sous forme local ou systémique ou les deux.
- L'application d'un spray ou une crème à base de béclométhasone sur les lésions 3 fois par jours (202) (203) (204) (205)
- L'utilisation d'un bain de bouche à recracher 3 fois par jour se fait avec une préparation à base de dexaméthasone ou de comprimés de 20à40 mg de prednisolone dilués dans un verre d'eau (205) (206)
- Le traitement est nécessaire jusqu'à guérison des lésions puis la dose et la fréquence sont à réduire pour éviter une récurrence à l'arrêt de corticoïde (200)
- Le traitement est introduit dès l'apparition des premiers signes (203) (206)

4.4.2.2 Modification du traitement

Selon la sévérité des cas soit la régression de la dose voir l'arrêt en phase de guérison puis réintroduction progressives jusqu'à la dose initiale ou l'arrêt définitive de la thérapie ciblée(206) (205) (203)

4.4.3 Langue géographique

Il n'existe pas de traitement curatif d'une langue géographique(207) (208)

- La guérison est obtenue sans traitement est sans séquelle.
- L'attitude du médecin dentiste face à ce cas est de rassurer le patient quant a sa bénignité
- L'alimentation épicés, le tabac et alcool sont à proscrire pour éviter l'exacerbation de la douleur
- En cas de picotement ou brulures, l'application locale d'un gel ou une crème à base d'antalgique ou un anesthésique peut être préconisé.

4.4.4 Dyschromie

- Elle est bénigne et n'évolue pas(209) (210)
- Elle est asymptomatique et réversible donc pas traitement (211) (212)
- La biopsie n'est pas nécessaire.
- Le dentiste doit rassurer le patient sur sa bénignité.

4.4.5 Hyperkératose buccale

- Elles sont souvent découvertes fortuitement (asymptomatique).
- Pas de traitement lorsqu'elles sont induites par thérapies ciblées.
- Une surveillance régulière et rapprochée de l'évolution tous les 3 à 6 mois.
- Elles sont un risque de transformation maligne entre 1 à 5% (213). autant plus si d'autre facteur cancérigène est associé(214) (215)
- Une biopsie est recommandée devant une lésion suspecte afin de préciser le diagnostic (216) (217)
- En cas d'une lésion maligne diagnostiquée par la biopsie, l'exérèse totale est important (214) (216) (217)

- L'arrêt de la thérapie ciblée en cause, la lésion hyperkératosique régresse sans séquelle(215)

4.4.6 Xérostomie

4.4.6.1 Mesures préventives

- Une hygiène bucco-dentaire irréprochable doit être appliquée
- Un régime alimentaire adapté au patient par un nutritionniste(218) (219)

4.4.6.2 Traitement

- La consommation de gomme à mâcher pour stimuler et augmenter la production salivaire en cas de présence de la salive (219)
- L'utilisation des sialogogues va stimuler la production salivaire (220)

4.4.7 Dysgueusie

La prise en charge d'une dysgueusie par un nutritionniste ou par un diététicien est importante et permet au patient de maintenir un bon niveau de nutrition et d'hydratation (221)

4.4.8 Ostéonécrose

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

Selon l'ANSM, la prise en charge d'une ONM, quel que ce soit le stade, doit se faire en milieu hospitalisé (222). la décision d'un traitement sera prise en fonction du stade de la pathologie : son objectif étant de réduire les douleurs, la progression de l'ostéonécrose et l'infection des tissus osseux et des tissus mous (223).

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

- stade 0 : prescription d'antalgiques et d'antibiotiques.

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

4.4.8.1 Traitements conservateurs non chirurgicaux (222) (224) (225)

4.4.8.1.1 Antibiothérapie

La prescription d'antibiotiques sera nécessaire seulement en présence de signes d'infection. En première intention, les antibiotiques à large spectre (les pénicillines et la clindamycine, avec ou sans association) peuvent être prescrits pour une durée minimum de 7 jours jusqu'à 14 jours, voire plus si besoin.

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

4.4.8.1.2 Antalgiques

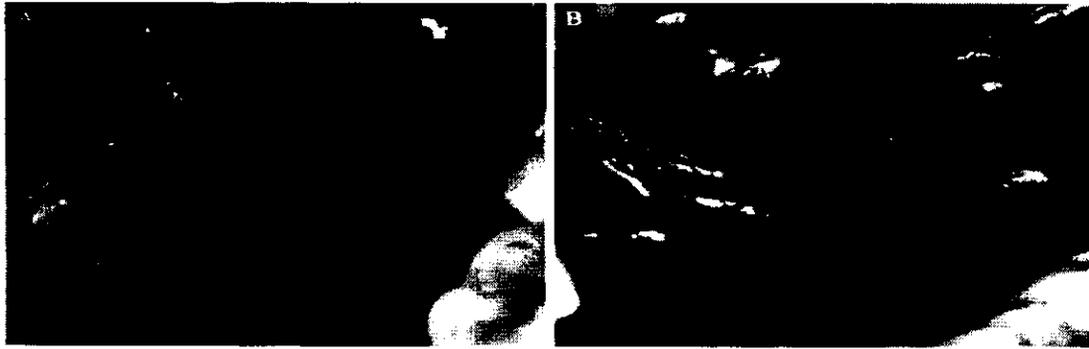
Afin de prendre en charge la douleur, la prescription d'antalgiques est indispensable. Le palier de l'antalgique (I, II et III) sera adapté en fonction de l'évaluation de la douleur.

4.4.8.1.3 Antisepsie

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

4.4.8.1.4 Débridement non chirurgical

Il consiste en un curetage soigneux de la surface osseuse exposée et infectée et, si nécessaire, au retrait du séquestre osseux mobile. Cela permet de réduire la quantité de tissu osseux infecté et de réduire l'inflammation des tissus mous adjacents en régularisant les rebords osseux.



A

B

Figure 22 : Ostéonécrose du bord vestibulaire de la mandibule secteur 30 chez un patient sous *denosumab* (A), guérison à 8 mois après arrêt du *denosumab* et traitements conservateurs (bains de bouche et antibiothérapie)



Figure23 : Radiographie panoramique avant et après traitement chirurgical localisé d'une ONM plusieurs mois après extraction de la dent n°35 chez un patient traité par *denosumab* (A: préopératoire, B postopératoire) traitement

Cinquième partie:

Une étude descriptive
sur la prise en charge de
la stomatite induite par
la thérapie ciblée au
niveau du CHU de Blida.

5. Une étude descriptive sur la prise en charge de la stomatite induite par la thérapie ciblée au niveau du chu de Blida

Introduction

Les molécules utilisées dans les thérapies ciblées s'accompagnent malheureusement d'effets indésirables, notamment, bucco-dentaires. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux stomatites.

Dans cette partie, est présentée une enquête que nous avons réalisée entre le mois de novembre 2019 et mars 2020.

On a élaboré un questionnaire (une fiche d'observation clinique) destiné aux patients sous thérapie ciblée anticancéreuse par voie orale, afin d'évaluer la fréquence et sévérité de la stomatite provoquées en fonction de la molécule utilisée à savoir : (*Sorafinib. Everolimus . Sonitinib. Pazopanib. Imatinib. Regorafinib*) (**annexe 1**)

Le traitement local selon le degré de sévérité de la stomatite qui repose sur un mélange sous forme d'un bain de bouche à base de bicarbonaté et de corticoïde a visée préventive et curative. Il n'existe pas de protocoles locaux adoptés par les établissements de santé de prise en charge.

Une évaluation de l'évolution de la stomatite après traitement local dans le deuxième rendez-vous programmé 15 jours plus tard

Les résultats de cette étude Sont présentés ci-après. Les modalités de l'enquête sont tout d'abord détaillées.

5.1 Modalités de l'étude:

5.1.1 Objectif de l'étude:

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la fréquence et la sévérité de la stomatite en fonction du type de la molécule utilisée

Les objectifs secondaires évaluent l'impact de la stomatite en examinant : sa durée, et la comparaison des 2 protocoles.

5.2 Patients et méthodes:

5.2.1 Conception générale et description du plan d'étude:

Il s'agit d'une étude descriptive sur l'incidence des stomatites chez les patients sous thérapies ciblées, L'étude s'est déroulée au niveau du service d'oncologie médicale du CHU de Frantz Fanon –BLIDA ; étalée sur une durée de 3 mois (du 20 novembre 2019 au 6 mars 2020) par six étudiants internes en médecine dentaire.

5.2.1.1 Population d'étude:

5.2.1.1.1 Echantillon:

L'étude englobe presque tous les patients traitées par thérapie ciblée au niveau du service d'oncologie médicale du CHU de Blida en 2019-2020, qui ont donné leurs consentement afin d'y participer. (Annexe 2)

5.2.1.2 Sélection des patients:

5.2.1.2.1 Critères d'inclusions:

Les patients inclus dans l'étude ont été sélectionnés par les oncologues englobant les patients sous thérapie ciblée. Les patients devaient répondre au critère d'inclusion suivant :

- Age compris entre 18 et 80 ans.
- Avoir un cancer débutant, localement avancé et/ou métastatique
- Etre traité par une thérapie ciblée par voie orale (*sorafinib. Everolimus .sunitinib.pazopanib.imatinib. regorafinib*)
- Suivi durant la période de 20 novembre 2019 jusqu'au 9 mars 2020 .

5.2.1.2.2 Critères d'exclusions:

Les patients doivent répondre aussi aux critères d'exclusions :

Interruption de la thérapie ciblée avant le premier entretien

- Un Insuffisant rénal
- Insuffisant hépatique
- Chimiothérapie autre que la thérapie ciblée
- Femme enceinte
- Enfant < 18 ans
- Les personnes âgées supérieures à 80 ans.

5.2.1.2.3 Détermination du nombre de patients à inclure :

Le nombre de patients à inclure est en fonction de potentiel de recrutement du service d'oncologie Vu la pandémie du Covid-19 qui a coïncidé avec la période de recrutement, nous avons pu recruter que 30 patients.

5.3 Déroulement de l'étude:

5.3.1 Collecte d'informations sur les patients

Une première phase de recueil d'informations à partir des dossiers médicaux a été réalisée. Nous avons relevé pour chaque patient :

Son âge, sexe, adresse, sa situation familiale, sa profession, l'historique de la stratégie thérapeutique, type et localisation du cancer, le médicament actuellement utilisé ainsi que sa posologie et la présence éventuelle d'effets indésirables

Questionnaire d'hygiène buccale :

Effectuer un examen clinique de la cavité buccale identique à celui fait dans la routine avec une attention particulière portée sur la muqueuse buccal, cet examen comprend :

Antécédents de stomatite.

Si présence de stomatite ; on note :

- Grade de la stomatite.
- Type de lésions élémentaires.(siège -forme -teinte- étendue)
- Forme anatomo-clinique de la stomatite.
- La date d'apparition des lésions.
- La durée.
- Notion de récurrence.
- Bains de bouche donnés au patient (date instauration/ d'arrêt).
- Evaluation quotidienne de la stomatite.

5.3.2 La consultation des patients:

Le patient devait pouvoir s'exprimer librement. Le patient pouvait être accompagné d'un proche s'il le souhaitait.

L'examen se déroule comme suite :

- La présentation au patient (nom, prénom, profession), expliquer le cadre de l'étude, but, l'indication de la durée approximative de celui-ci.
- Demander le consentement du patient pour pouvoir participer à l'étude.
- Examen clinique buccale, si présence de stomatite.

Le traitement local repose sur l'association empirique de bains de bouche à visée préventive et curative. Il n'existe pas de protocoles locaux de prise en charge. Une application Par un simple rinçage : 1 bain de bouche plusieurs fois par jour pendant 7 jours

La formule du bain de bouche est la suivante :

- DEXAMETHASONE : médicament de la classe thérapeutique des corticoïdes
Solution injectable 20 mg/5 ml
- Bicarbonate de sodium 1,4 % perfusion 500 ml

Le bain de bouche est obtenu par un simple mélange : injection d'une ampoule de Dexamétozone dans le flacon de bicarbonate de sodium

Évaluation de la progression des stomatites après traitement, dans le deuxième rendez-vous qui est programmée 15 jours après à condition qu'il n'y ait pas d'aggravation de la stomatite

5.4 Résultats

5.4.1 Nombre de patients inclus dans l'étude :

Durant les 3 mois d'inclusion, 30 patients étaient éligibles sur 48 patients screenés dans l'étude. A noter, qu'une patiente n'a pas été retenue du fait qu'elle est décédée au cours du traitement

Au total, l'analyse a donc porté sur 30 patients.

5.4.2 Caractéristiques des patients:

5.4.2.1 Selon le sexe:

Les patients sont majoritairement des femmes (4/5 de l'échantillon), tandis que les hommes ne représentent que 1/5 de l'échantillon (**figure1**)

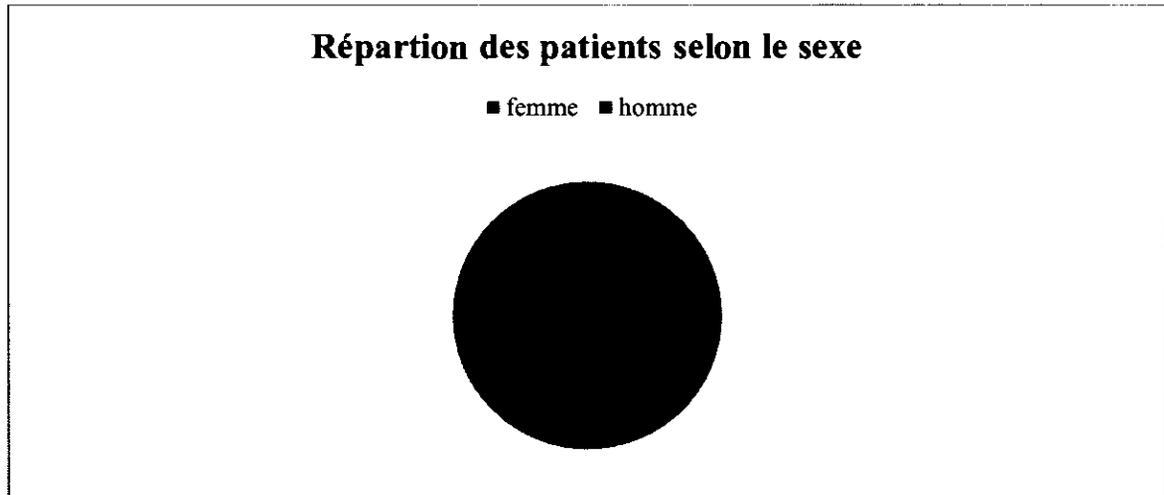


Figure 1 : Graphique représentant la répartition des patients en fonction du sexe

5.4.2.2 Selon l'âge:

Les patients jeunes, de moins de 60 ans, sont majoritairement représentés avec 2/3. Les patients entre 60 et 65ans représentent 1/4 de la population. Figure (2)

Figure 2 : Graphique représentant la répartition des patients par tranche d'âge

5.4.2.3 Selon l'origine:

La majorité des patients sont d'origine de la wilaya de BLIDA ils représentent environ 2/5 de la population, Alger vient en deuxième position avec 1/5 ; le 1/5 restant est représenté par les wilayas limitrophes : Chleff - Media - Tipaza. (**Figure 3**)

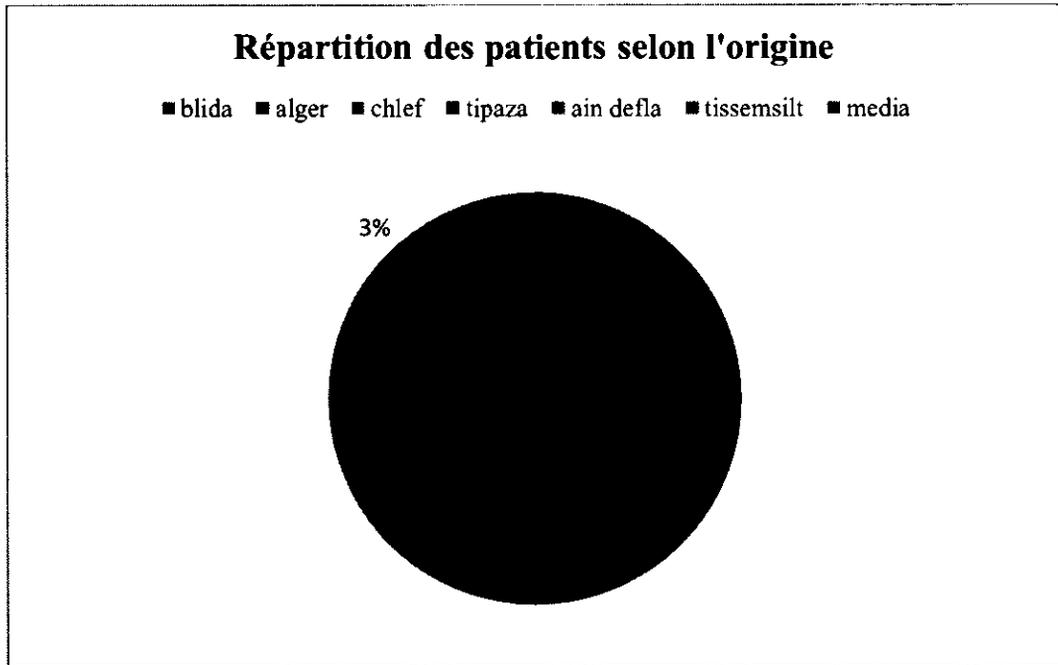


Figure 3 : répartition des patients selon leurs origines

5.4.2.4 Selon la localisation du cancer :

(1/3) de l'échantillon sont atteints d'un cancer de sein, (1/3) atteints d'un cancer de poumon et (1/3) par un cancer dans des autres localisations (rein, estomac, thyroïde, foie, colon, cuisse et cerveau)

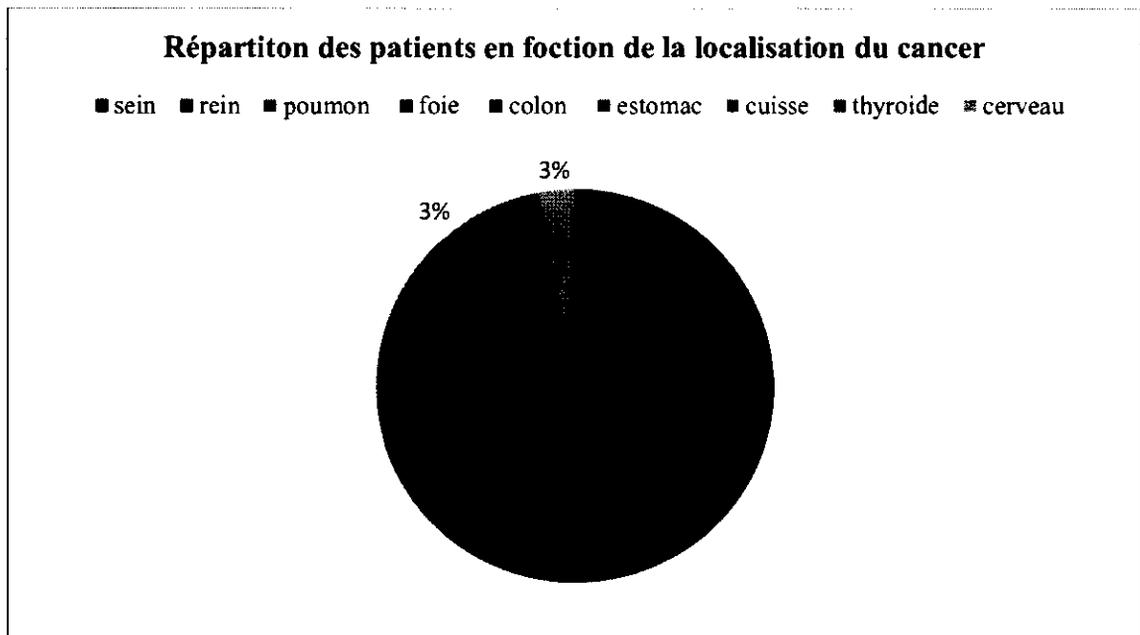


Figure4: répartition des patients en fonction de la localisation du cancer

5.4.2.5 Selon la molécule reçue:

Les (2/3) des patients sont traités par *Evrolimus* et *Géfitinib*, le tiers restant ont reçu soit (*Imatinib* ,*Régorafinib*, *Pazopanib* et *Sorafenib*) (**figure5**)

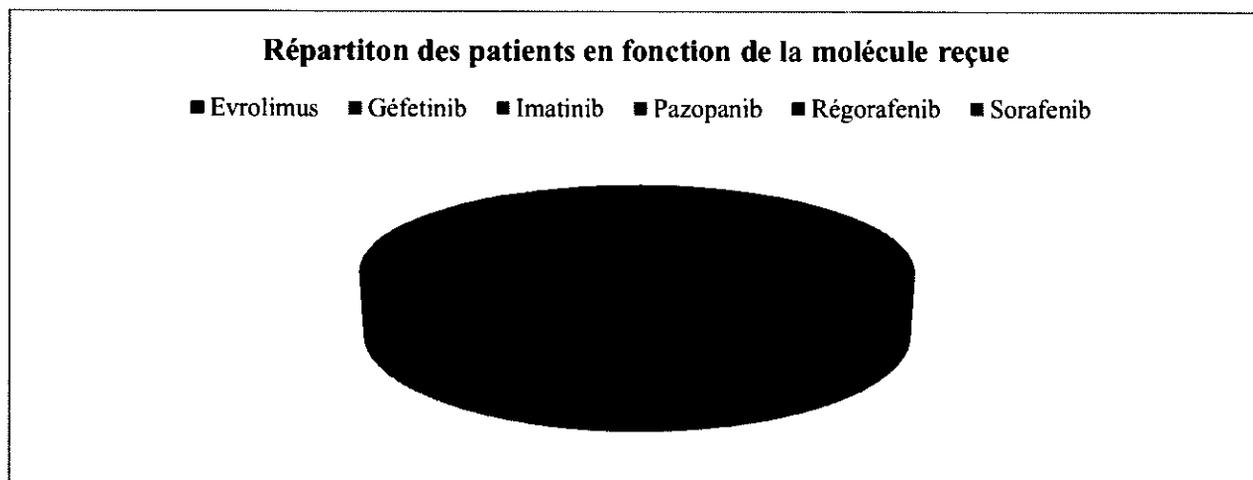


Figure5: Répartition des patients en fonction de la molécule reçue

5.4.2.6 Selon le grade des stomatites:

Plus de la moitié de la population n'a pas développé de stomatite, et l'autre moitié a développé soit une stomatite légère (grade 1) avec 33% soit une stomatite modérée (grade 2) avec 10%. (**figure6**)

Figure 6 : Répartition des patients en fonction de grade de stomatite

5.4.2.7 Selon le nombre de cycles reçus:

Le nombre de cycles révolus, c'est-à-dire le nombre de cycles terminés déjà effectués par le patient est présenté dans le graphique ci-dessous.

Environ 2/3 de l'échantillon ont reçus moins de 10 cures. Et le 1/3 restant a reçu plus de 10 cures jusqu'à 50 cures

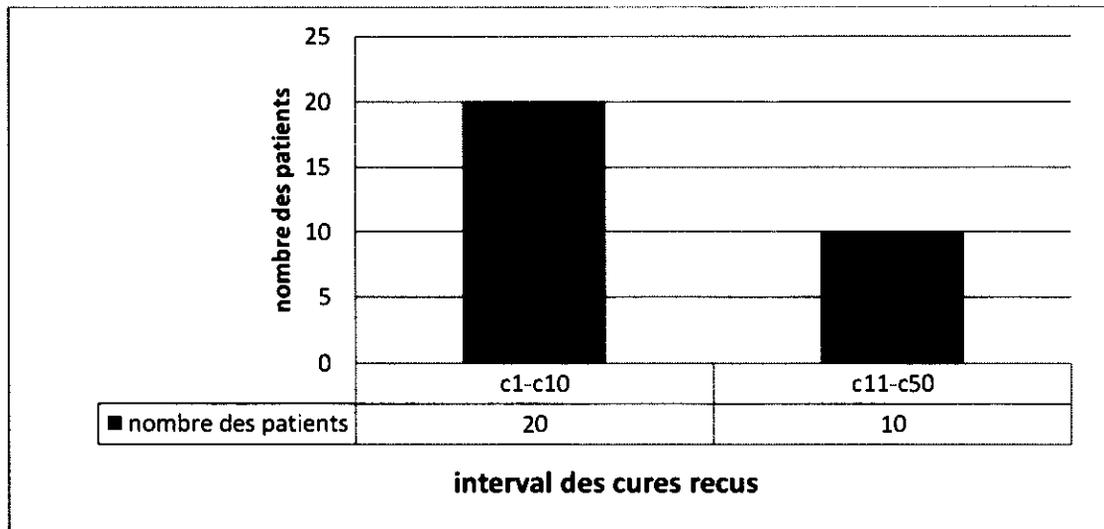


Figure 7: répartition des patients selon le nombre de cycles révolus

5.4.2.8 Pourcentage de stomatites selon le nombre de cures reçus >10 et <10 :

D'après la représentation graphique ; On constate que la fréquence de la stomatite diminue avec le nombre de cures reçues. (figure7)

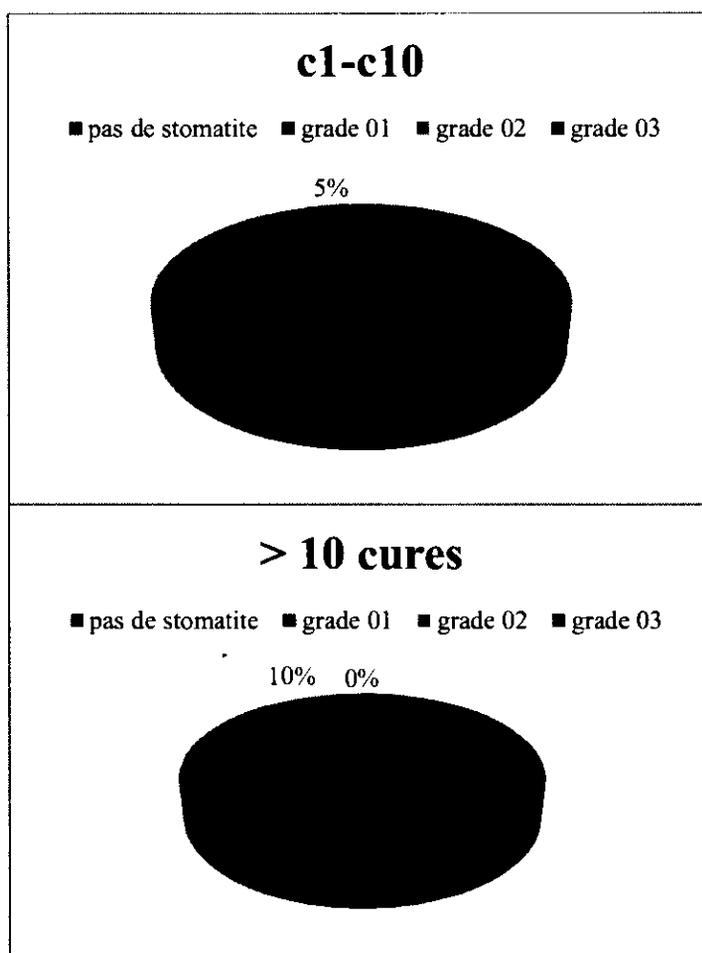


Figure8 : la fréquence de stomatite selon le nombre de cures reçus.

5.4.2.9 Etat buccal initial:

Il est satisfaisant chez la majorité des patients inclus à l'exception d'une femme qui suivait auparavant un traitement par radiothérapie et qui présentait une ostéo-radio-nécrose suite à une molaire du bas cariée et non extraite.

5.4.2.10 Antécédent de stomatite:

1/3 des patients déclarent avoir déjà eu des aphtes, des ulcérations aphtoides ou une sensation de gêne au Niveau de la bouche, sécheresse buccale, lors des cures précédentes du traitement par thérapie ciblée. Quatre d'entre eux ont développé une stomatite sévère.

5.4.2.11 Selon les tares associées:

Plus de la moitié des patients ne présentent aucune tare, le reste de la population à soit une hypertension soit un diabète.

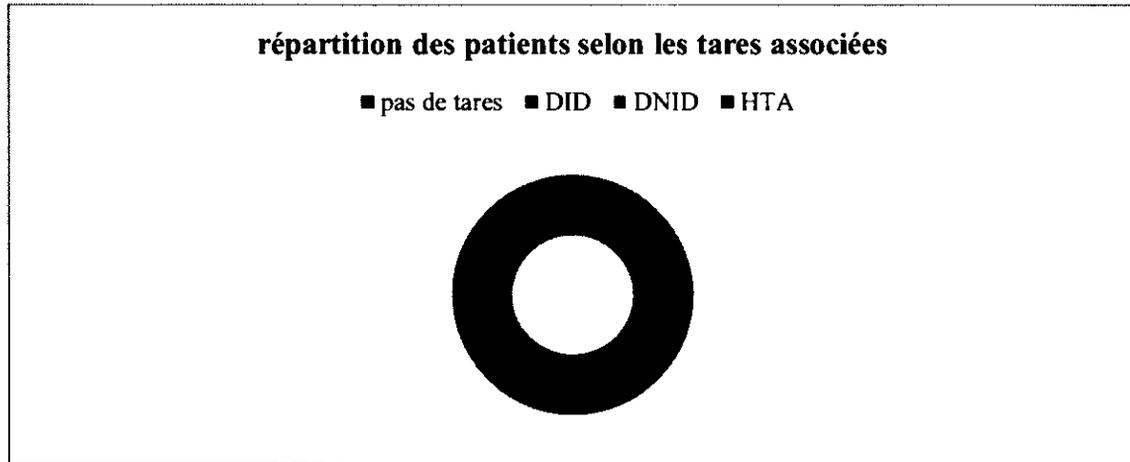


Figure9: répartition des patients selon leur état général.

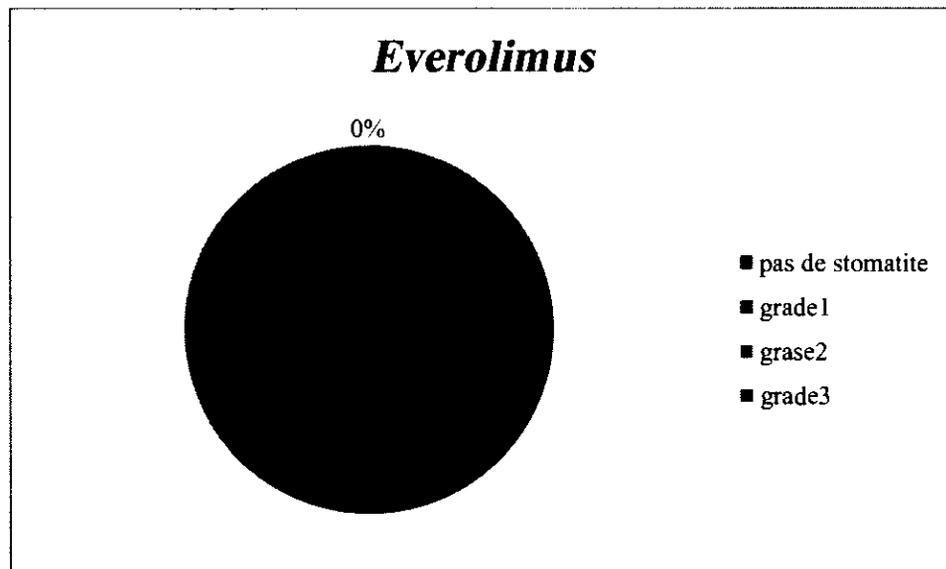
5.4.2.12 Selon la molécule utilisée:

Parmi les 30 patients

❖ *EVEROLIMUS*:

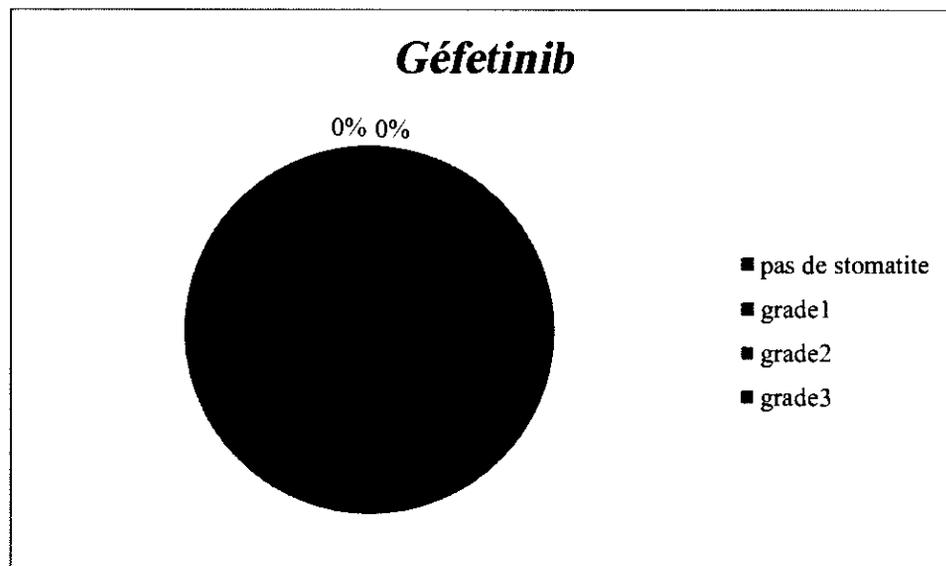
Parmi les 9 patients sous *EVEROLIMUS*,

- 2/3 ont développé une stomatite légère (grade1);
- 1/3 ont développé une stomatite modérée (grade2)
- Pas de grade 3

Figure10: évaluation du grade de stomatite sous *Everolimus*❖ **GEFETINIB:**

Parmi les 8 patients sous *GEFETINIB*

- 2/3 n'ont pas développé une stomatite (grade 0)
- 1/3 ont développé une stomatite légère (grade1).

Figure11: évaluation du grade de stomatite sous *géfétinib*

❖ **IMATINIB:**

Tous les patients sous *imatinib* n'ont pas développé une stomatite.

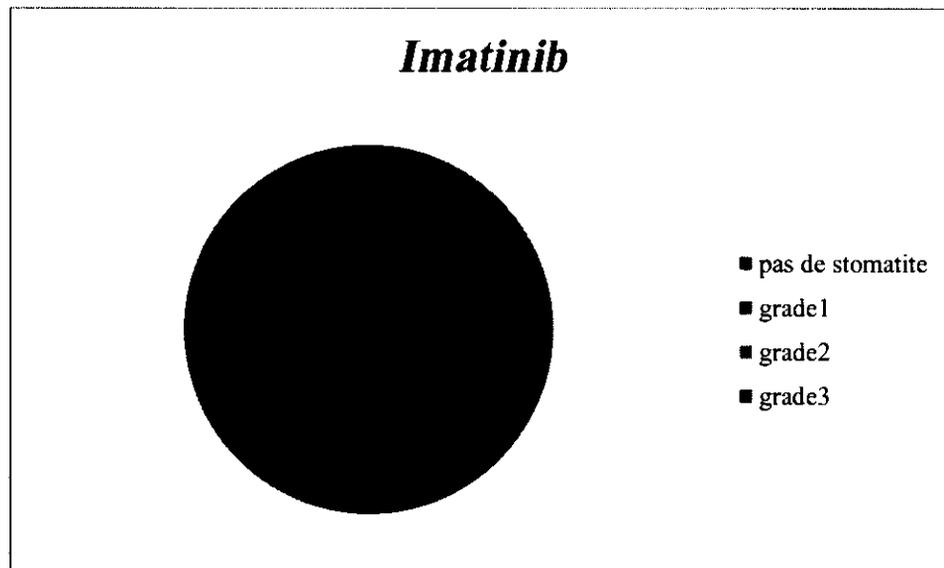


Figure12: répartition des patients sous *imatinib* selon le grade de la stomatite.

❖ **PAZOPANIB:**

Parmi les 5 patients sous *pazopanib* seulement 40% ont développé une stomatite légère (grade1).

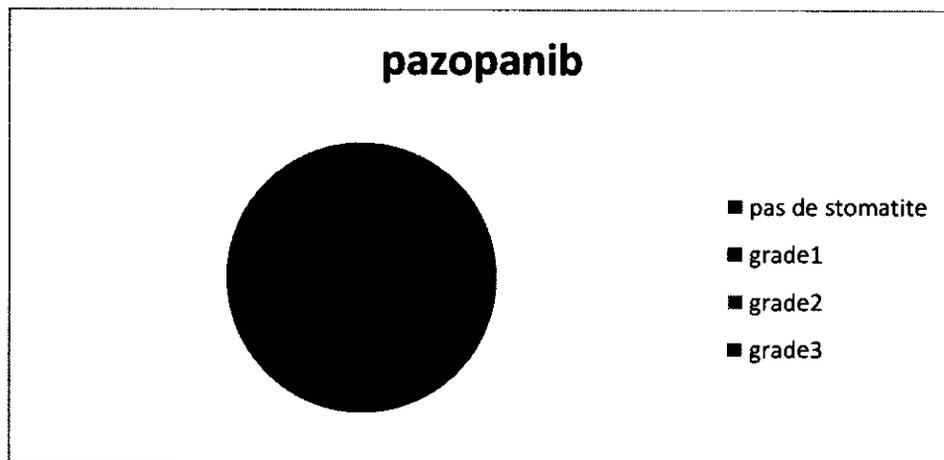


Figure13: évaluation du grade de la stomatite sous *pazopanib*

❖ **REGORAFENIB:**

Tous les patients sous *régorafenib* (3/3) n'ont pas développé une stomatite.

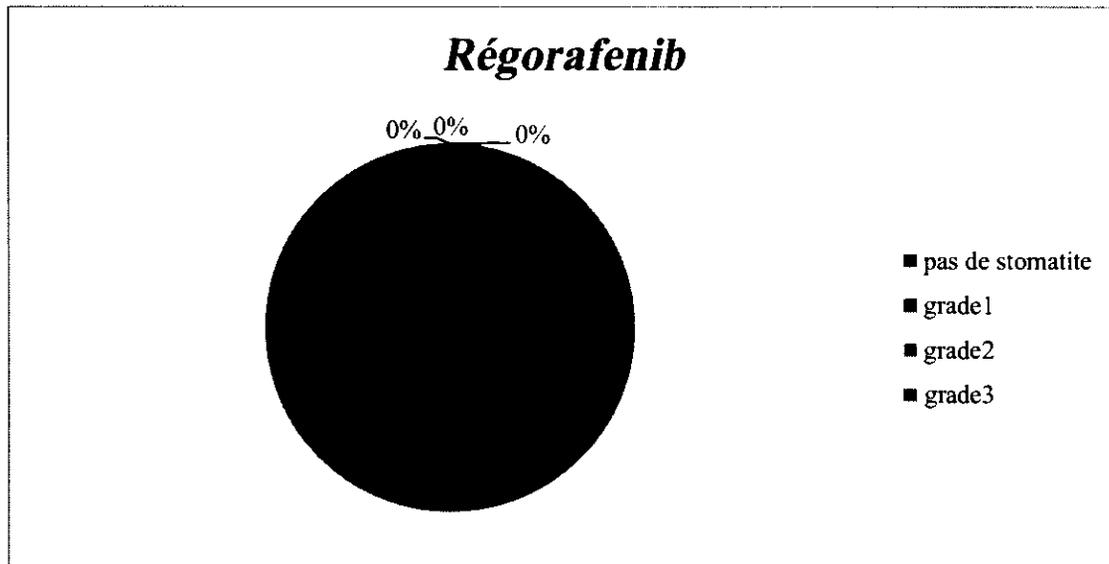


Figure14: répartition des patients sous *régorafenib* selon le grade de la stomatite

❖ **SORAFENIB:**

Tous les patients (2) sous *sorafenib* n'ont pas développé une stomatite

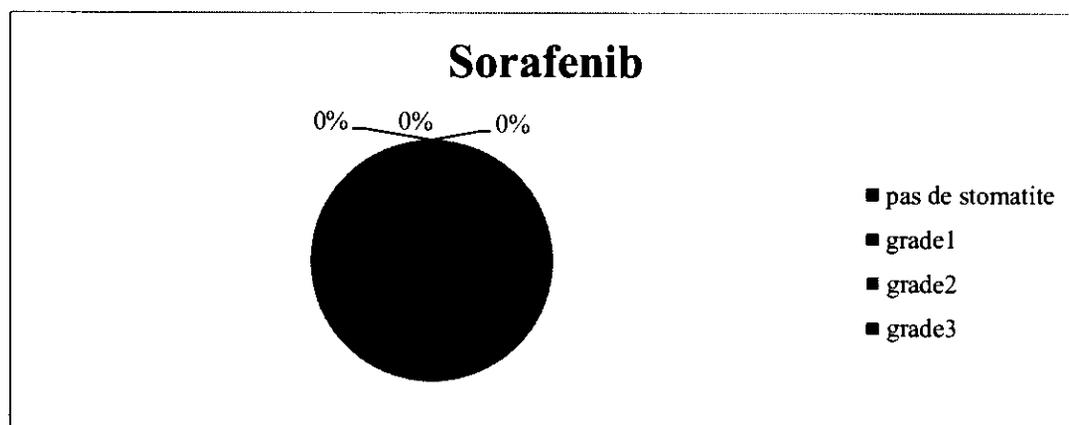


Figure15: répartition des patients sous *sorafenib* selon le grade de la stomatite

5.5 Évaluation du bain de bouche associé à la CTC:

5.5.1 Selon la molécule

❖ **EVEROLIMUS:**

Parmi les 9 patients sous *everolimus*; (2/3) (6patients) ont reçu le BDB dès la première évaluation ; les lésions ont disparu dans la deuxième évaluation, 15 jours après (1/3) (2 patients) ont reçu le BDB. Dès la première évaluation, les lésions ont disparu dans la troisième évaluation tandis qu'un seul patient ou la

stomatite est apparue plus tardivement (3^{ème} évaluation) et dont l'évolution est inconnue à cause de l'arrêt du suivi.

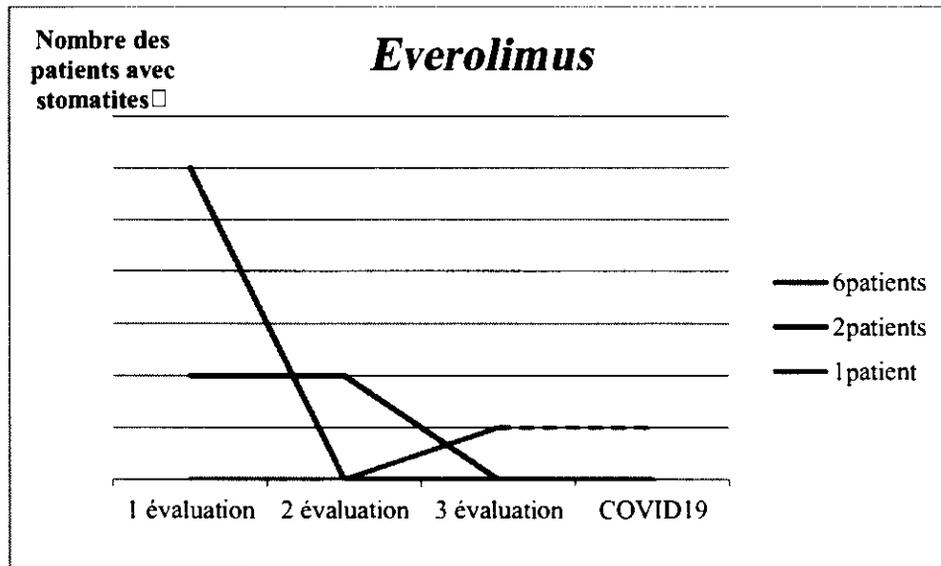


Figure 16: évaluations du BDB chez les patients sous *everolimus*

❖ **GEFETINIB:**

Parmi les 8 patients sous *gefetinib* ;

(3/4) (6patients) n'ont pas reçu le BDB (pas de lésions)

(1/4) (2patients) ont reçu le BDB dès la première évaluation et les lésions ont disparu dans la deuxième évaluation.

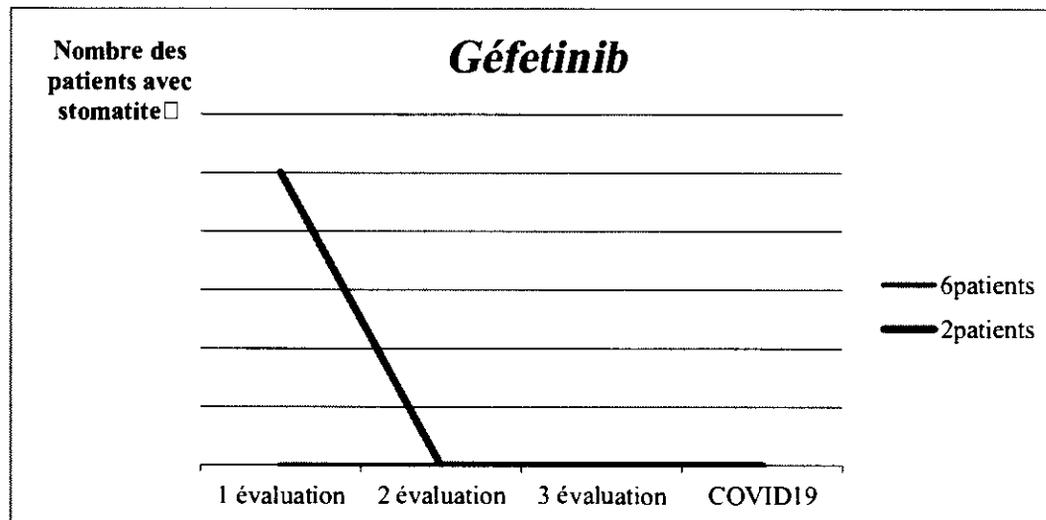


Figure 17:évaluation du BDB chez les patients sous *Géfetinib*

❖ **PAZOPANIB:**

Parmi les 5 patients sous *pazopanib*

(3/5) (3patients) n'ont pas reçu le BDB (pas de lésions)

(2/5) (2patients) ont reçu le BDB dès la première évaluation, les lésions ont disparu dans la deuxième évaluation.

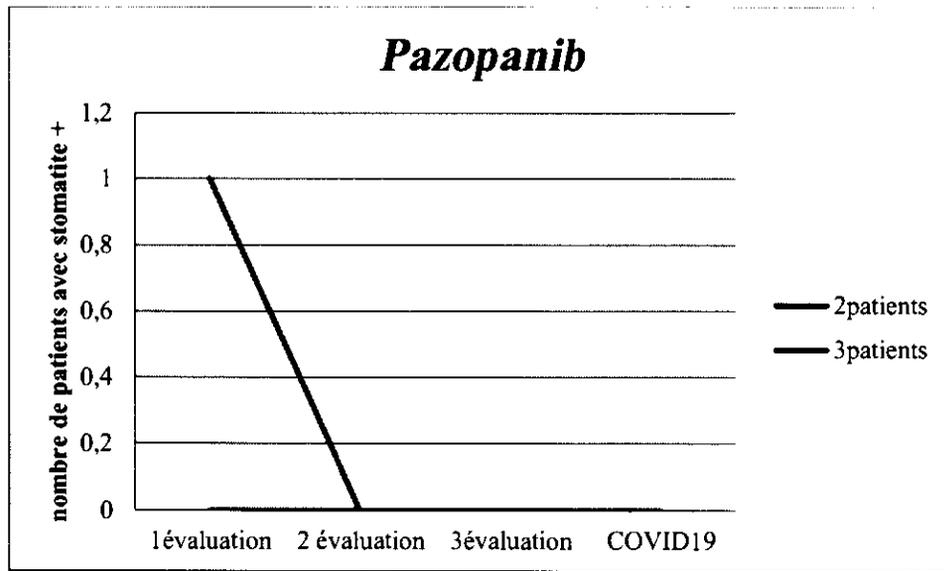


Figure18:évaluation du BDB chez les patients sous *pazopanib*

❖ **SORAFENIB-REGORAFENIB-IMATINIB :**

Tous les patients sous (*Sorafenib-Régorafenib-imatinib*) n'ont pas reçu de BDB

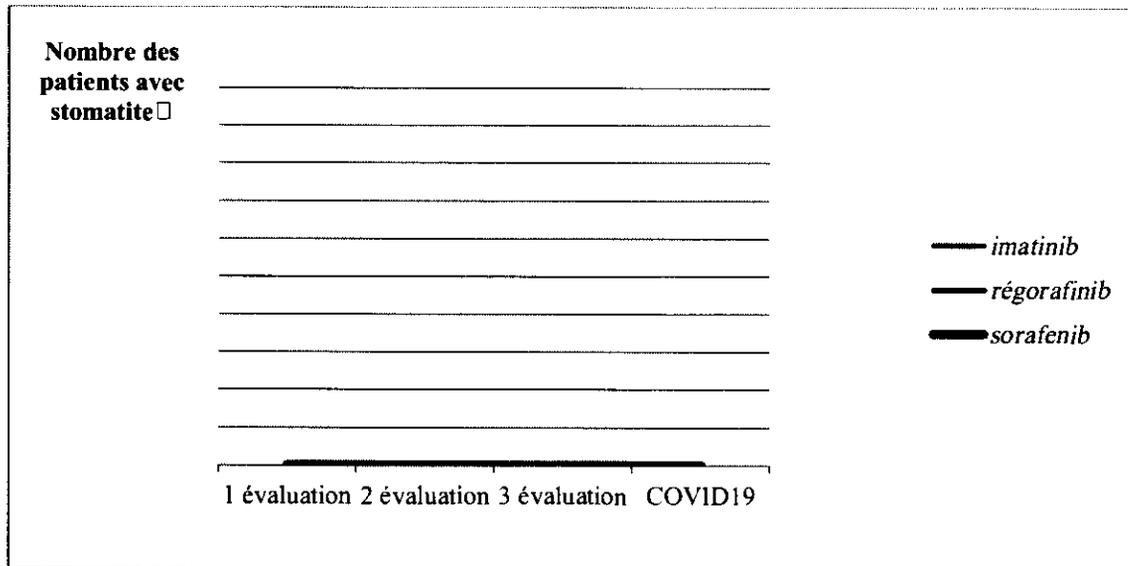


Figure19 : évaluation du BDB chez les patients sous *imatinib*, *régorafenib* et *sorafenib*

5.6 Discussion:

5.6.1 Comparaison de l'incidence de stomatite de notre population avec celle de la littérature : selon chaque molécule utilisée

5.6.1.1 *Everolimus*:

Parmi les 9 patients sous *everolimus* :

89% de notre échantillon a présenté une stomatite comparativement à 67% de la théorie (sous réserve de petit échantillon), *l'everolimus* donne plus de stomatite dans notre population par rapport à la théorie, par contre on a enregistré aucun cas de grade 3 et plus dans notre population contrairement à la théorie qui est de l'ordre de 9%.

5.6.1.2 *GEFETINIB*:

Parmi les 8 patients sous *géfétinib* :

38 % de notre population ont développé une stomatite de grade I comparativement à 11 à 13% de la théorie, le *Géfétinib* donne plus de stomatite dans notre population par rapport à la théorie.

5.6.1.3 *IMATINIB*:

Tous les patients sous *Imatinib* n'ont pas développé une stomatite ce qui est semblable à la littérature.

5.6.1.4 *SORAFENIB*:

Dans notre cohorte Tous les patients sous *Sorafenib* n'ont pas développé de stomatite ; en revanche dans la littérature des stomatites tous grades confondus ont été relevées avec une incidence de 11%

5.6.1.5 *PAZOPANIB*:

40% sous *Pazopanib* ont développé une stomatite comparativement à 4% dans la théorie le *Pazopanib* donne plus de stomatite dans notre population par rapport à la théorie.

5.6.1.6 *RÉGORAFINIB*

Tous les patients sous *Régorafenib* dans notre population n'ont pas développé de stomatite en revanche dans la littérature des stomatites tous grades confondus ont été relevées avec une incidence de 18 %.

On a constaté aussi que la fréquence de la stomatite diminue avec le nombre de cures reçues. Ces résultats concordent parfaitement avec la théorie et que les stomatites apparaissent juste au début du traitement (dans les premières cures) et qui finissent par diminuer dans la fréquence avec le temps.

5.6.2 Recommandations de prise en charge de la stomatite induite:

Le traitement déjà cité est utilisé seule, instauré en curatif dès l'apparition de la stomatite et arrêté après la disparition des lésions élémentaires.

- Concernant les 17 patients qui n'ont pas eu de stomatite, ils n'ont pas bénéficié de la préparation.
- Les 13 patients qui ont développé une stomatite légère (grade 1) ou modérée (grade 2) ont bénéficiés de la préparation pendant toute leurs durée de suivi, utiliser plusieurs fois par jour avant et après les repas pendant 7 jours.

- le délais de guérison des lésions pendant l'utilisation du bain de bouche en association avec le *dexametasone* :

Pour les deux grades de stomatites légère et modérée, la durée moyenne était de 14 jours (avec des extrêmes de 8 -20 jours). Et qui concorde parfaitement avec les données de la théorie.

Parmi les objectifs secondaires de notre étude : est de diviser notre population en deux échantillons et d'établir une méthode de prise en charge différente pour chaque groupe de patients et puis de comparer les résultats obtenus : traitement local avec le bain de bouche seul (Bicarbonate de Sodium 1.4) et avec adjonction de corticothérapie (Dexametasone), mais en raison de la pandémie du COVID 19, on n'a pas pu s'organiser pour réaliser cet objectif.

5.6.3 Limite de l'étude:

La petite taille de l'échantillon constitue la principale limite de cette étude car elle inclut seulement 30 patients ; Cela s'explique d'une part par une contrainte de temps car l'étude s'est déroulée sur une courte période (3 mois) du à l'arrêt de l'étude suite à la pandémie du corona-virus. D'autres parts, le faible nombre de patients sollicités est expliqué par un nombre réduit de patient sous thérapie ciblée.

5.7 Conclusion

Nous avons constatés que la stomatite est un effet indésirable très fréquent chez la population algérienne par rapport à la théorie, et qui a concerné uniquement les grades I et II, contrairement aux grades sévères, la thérapie ciblée n'a provoqué aucun cas. Pour des raisons de la pandémie, on n'a pas pu comparer l'efficacité des deux protocoles proposés dans notre étude, et pour cela, afin de mieux conforter nos résultats, une autre étude plus large englobant plus de patient est nécessaire.

ANNEXE 01

Formulaire de consentement sur une étude clinique

Chu Frantz fanon Blida

Faculté de médecine

Service d'oncologie médicale

Je soussigné.....déclare accepter, librement, et de façon éclairer, de participer comme sujet a l'étude intitulée : la prise en charge des stomatites induites par les thérapies ciblées

Sous la direction de Dr.derbouz zoubir

Investigateur : un groupe d'internes en médecine dentaire pour l'année universitaire 2019/2020.

But de l'étude : recueillir les informations nécessaires a notre recherche.

EN tant qu'investigateurs ; on s'engage à mener cette recherche selon les dispositions éthiques et déontologiques à protéger l'intégrité physique, psychologique et sociale des personnes tout au long de la recherche et à assurer la confidentialité des informations recueillies. On s'engage également à fournir aux participants tout le soutien permettant d'atténuer les effets négatifs pouvant découler de la participation à cette recherche.

Liberté du participant : le consentement pour poursuivre la recherche peut être retiré à tout moment sans donner de raison et sans encourir aucune responsabilité ni conséquence. Les réponses aux questions ont un caractère facultatif et le défaut de réponse n'aura aucune conséquence pour le sujet. Information du participant : le participant a la possibilité d'obtenir des informations supplémentaires concernant cette étude auprès de l'investigateur, et ce dans les limites des contraintes du plan de recherche. Confidentialité des informations : toutes les informations concernant les participants seront conservées de façon anonyme et confidentielle. La transmission des informations concernant le participant pour l'expertise ou pour la publication scientifique sera elle aussi anonyme.

Fait à : chu Frantz

Le participant :

Signatures :

l'investigateur :

نموذج الموافقة على دراسة سريرية
المستشفى الجامعي فرانس فانون البليدة
خدمة الأورام الطبية
كلية الطب

أنا الموقع أدناه.....أعلن قبول المشاركة بجرية في دراسة بعنوان: علاج التهاب الفم الناجم عن العلاجات المستهدفة.

تحت إشراف د. دريوز زبير

الباحث: مجموعة متدربين في طب الأسنان للعام الجامعي 2020/2019.

هدف الدراسة: جمع المعلومات اللازمة لأبحاثنا.

بصفتنا الباحثون نحن نتعهد بإجراء هذا البحث وفقاً للأحكام الأخلاقية والأدوية لحماية السلامة الجسدية والنفسية والاجتماعية للناس طوال فترة البحث ولضمان سرية المعلومات التي يتم جمعها. نحن ملتزمون أيضاً بتزويد المشاركين بكل الدعم اللازم للتخفيف من الآثار السلبية التي قد تنشأ عن المشاركة في هذا البحث.

حرية المشاركة: يجوز سحب الموافقة على مواصلة البحث في أي وقت دون إبداء أي سبب وبدون تحمل أي مسؤولية أو نتيجة. الإجابات على الأسئلة اختيارية ولن يترتب على عدم الإجابة أي نتائج على الموضوع.

معلومات المشارك: يمكن للمشارك الحصول على معلومات إضافية تتعلق بهذه الدراسة من الباحث، وذلك ضمن قيود خطة البحث.

سرية المعلومات: ستبقى جميع المعلومات المتعلقة بالمشاركين مجهولة وسرية. نقل المعلومات المتعلقة بالمشارك للضرة أو للنشر العلمي سيكون مجهولاً أيضاً.

التوقيعات:

الباحث:

المشارك:

ANNEXE 02

Examen clinique d'un patient représentant une stomatite

Date :

Anamnèse :

Etat civil :

Nom

Prénom :.....

Age :.....

Sexe :.....

Profession :

Situation familiale :.....

Service d'hospitalisation :.....

Adresse :

Niveau socio-économique :.....

Antécédents personnels :.....

Médicaments en cours :.....

Antécédents chirurgicaux :.....

Localisation du cancer :.....

Type de la molécule reçue:.....

La dose employée :.....

Nombre de cycle:.....

Antécédents des stomatites lors du traitement :.....

Date d'apparition des lésions :

Durée :

Notion de récurrence :.....

2. Examen clinique :

Examen exo-buccale :

Inspection :

Symétrie :.....

Aspect des téguments :.....

Ouverture buccale :.....

Palpation :

Les adénopathies :.....

Elément pathologique :.....

Examen endo-buccal :

A l'inspection : on apprécie

L'hygiène :

Siège :

Teinte :

La lésion élémentaire :.....

Forme :.....

Etendue :.....

A la palpation : on apprécie

La consistance :.....

Limite :.....

Rapport avec les plans voisins :.....

Sensibilité :.....

Induration :.....

Etiologie :.....

Contour :.....

Mobilité:.....

Facteur favorable locale :.....

Facteur favorable générale :.....

3. Examen complémentaire :

Examens biologique :.....

Examens radiologiques :

4. Forme anatomie-clinique :.....

5. Plan de traitement :

Traitement prophylactique :

Motivation à l'hygiène :

Brossage : (nombre/ technique)

Soins dentaires : extraction des chicots_ obturation des dents cariées_ détartrage

Curatif :

Prescription d'un bain de bouche (cocktail bicarbonate +Dexaméthasone)

Evaluation des résultats :

BIBLIOGRAPHIE

1. International Agency for Research on Cancer. [En ligne] <http://globocan.iarc.fr>.
2. J. Union for International Cancer Control (UICC). 7ème Éd. *TNM classification of malignant tumours*. 2009.
3. Société canadienne du cancer. [En ligne] <http://www.societederecherchesurlecancer.ca>.
4. *Larousse Médical*. Édition 2006.
5. Institut national du cancer. [En ligne] <http://www.e-cancer.fr>.
6. Ligue contre le cancer. [En ligne] <http://www.ligue-cancer.net>.
7. *World cancer report*. P, Stewart B. W. et Wild C. 632 p, Lyon : WHO Press, 2014.
8. P, Stewart B. W. et Kleihues. *Le Cancer dans le Monde*. Lyon : IARC Press, 2005. 354p.
9. International Agency for Research on Cancer . [En ligne] <http://globocan.iarc.fr>.
10. GHRIEB.S, MEBARKI.F /*état des lieux du plan cancer en Algérie* : s.n., juillet 2019. 2014-2019.
11. OMS. le cancer est aussi un problème dans le tiers-monde. . *Relevé Epidemiol Hebd*. 1984, no 17.
12. M., Dr LARAMAS. J- Cours 4 ème année de pharmacie. Faculté de pharmacie de Grenoble. *Cancer et anticancéreux, stratégies thérapeutiques* . CHU Grenoble : ACC oncologie médicale pôle de cancérologie, 8 janvier 2008.
13. La radiothérapie : du radium aux accélérateurs linéaires et ions lourds dans le traitement du cancer : . *apport de l'UCL*. Accessible en pdf à l' adresse suivante. [En ligne] <http://www.md.ucl.ac.be/histoire/livre>.
14. Des chimiothérapies conventionnelles aux thérapies ciblées. . *H.CURE..Séminaire ROCHE, Abbaye des Vaux de Cernay*, . Institut Jean-Godinot REIMS et Université d'Auvergne, le 20 mars 2008.
15. Faure, Marie. Cours 4 ème année de pharmacie. ;- -. *Pharmacologie des anticancéreux*. laboratoire HP2 Inserm Faculté de pharmacie de Grenoble. , Vol. , 146.
16. Kahn A., Gisselbrecht S. *Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie* . Montrouge : John Libbey Eurotext., 2007.
17. P., Hubert. [*Growth factors of the EGF family and their receptors*]. *Bull Cancer*. ;. 2007. 94(7 Suppl) :F137-45..

18. **Singh AB, Harris RC.** *Autocrine, paracrine and juxtacrine signaling by EGFR ligands.* . s.l. : Cell Signal., 2005;. 17(10) :1183-93. .
19. **Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A.** *The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy.* . s.l. : Nat Rev Cancer, 2004. 4(5):361-370.
20. **Morgillo F, Bareschino MA, Bianco R, Tortora G, Ciardiello F.** *Primary and acquired resistance to anti-EGFR targeted drugs in cancer therapy.* . s.l. : Differentiation., 2007. 75(9):788-99..
21. **Carraway, K.L., Weber, J.L., Unger, M.J., Ledesma, J., Yu, N., Gassmann, M., and Lai, C.** a new ligand of ErbB3/ErbB4-receptor tyrosine kinases. . Neuregulin-2, : Nature 387, (1997). 512–516..
22. **Normanno, N., De Luca, A., Bianco, C., Strizzi, L., Mancino, M., Maiello, M.R., Carotenuto, A., De Feo, G., Caponigro, F., and Salomon, D.S.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. . s.l. : Gene 366, (2006). . 2–16..
23. **Miettinen, P.J., Berger, J.E., Meneses, J., Phung, Y., Pedersen, R.A., Werb, Z., and Derynck, R.** Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. . Nature 376, (1995), 337–341.
24. **Gschwind, A., Fischer, O.M., and Ullrich, A.** The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat. Rev. Cancer 4, . (2004)., 361–370.
25. **J., Robert.** Signalisation cellulaire et cancer. . Paris : Springer-Verlag, 2010.
26. **Defize LH, Boonstra J, Meisenhelder J, Kruijer W, Tertoolen LG, Tilly BC, et al.** Signal transduction by epidermal growth factor occurs through the subclass of high affinity receptors. . s.l. : J Cell Biol., 1989. 109(5):2495-507.
27. **Sako Y, Minoghchi S, Yanagida T.** Single-molecule imaging of EGFR signalling on the surface of living cells. Nat Cell Biol. . 2000. 2(3):168-72..
28. **Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TPJ, Ward CW, Burgess AW.** Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. . s.l. : Exp. Cell Res., 2003 mars 10. ;284(1). :31-53..
29. **Ruppert A-M, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranel J.** Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. Rev. Mal. Respir. . 2011avr. 28(4). :565-577..
30. **de Cremoux P, Robert J.** Signalisation cellulaire et cancer : caractérisation des cibles thérapeutiques. Pathol. Biol. 2012 août. 60(4). 217-222.
31. **C, Faivre S, Raymond E.** Les inhibiteurs des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGF). Rev. Médecine Interne. 2003 juin. 24(6). 372-383.

32. **Burgess, A.W., Cho, H.-S., Eigenbrot, C., Ferguson, K.M., Garrett, T.P.J., Leahy, D.J., Lemmon, M.A., Sliwkowski, M.X., Ward, C.W., and Yokoyama, S.** An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol. Cell* 12,. (2003). 541–552..
33. **Sunada, H., Magun, B.E., Mendelsohn, J., and MacLeod, C.L.** Monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor is internalized without stimulating receptor phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1986). 83. , 3825–3829..
34. **Baselga, J.** The EGFR as a target for anticancer therapy--focus on cetuximab. *Eur. J. Cancer* Oxf. Engl. . (2001). 1990 37 Suppl 4. , S16-22..
35. **Rossi, A.** Cetuximab and non-small-cell lung cancer: end of the story? *Lancet Oncol.* (2013). 14. , 1251–1253..
36. **Ciardello, F.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. *Drugs* 60 Suppl 1, . (2000). 25-32;. discussion 41-42..
37. **Balsat M, Cornillon J.** Inhibiteurs de mTOR : de l'explication biologique à l'application thérapeutique en hématologie. *Bull. Cancer* . (Paris). : s.n., 2011 août. ;98(8). :935-943..
38. **J-M., Guiebretiere.** Angiogenese des tumeurs. Mecanismes et deroulement. *J. Radiol.* . 2004 sept. ;85(9). :1375..
39. **Holmes K, Roberts OI, Thomas AM, Cross MJ.** vascular endothelial growth factor receptor-2 :structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *cell. signal.* . 2007 oct. ;19 (10). :2003-2012..
40. **Otrock ZK, Makarem JA, Shamseddine AI.** Vascular endothelial growth factor family of ligands and receptors :Review. *Blood cells. Mol. Dis.* . 2007 mai. ;38(3). :258-268..
41. **M., Mélanie.** Angiogenése :Nouvelle cible thérapeutique pour les épilepsies partielles pharmacorésistantes. s.l. : université Montpellier, ,2009.
42. **Postel Vinays, Soria JC.** le ciblage de voie du VEGF :la voie du VEGF :les récepteurs au VEGF et leur ligands,. France . : s.n., (2012).
43. **Méjean A, LEBET T.** Angiogenése :l'exemple du cancer rénal, progrès en urologie. (2008) . ,(suppl.7). :s309-314..
44. **Blot E, DES GUETZ G.** Les thérapies ciblées :le récepteur du VEGF, édité par springer. paris. france. : s.n., (2008).
45. **Kovacs R, schuchmann, S, et al.** Signalling and changes of mitochondrial function during low Mg²⁺ induced epileptiform activity in organotypic hippocampal . . 2001. 13. :1311-1319..

46. Klein M, Catargi B. Le VEGF en physiologie et pathologie thyroïdienne. *Ann.Endocrinol.* 2007 déc. ;68(6) :e45-e56..
47. Maharaj ASR, D'Amore PA. *Roles for VEGF in the adult.* . s.l. : *Microvasc.Res.*, 2007 sept. 74(2-3) :100-113.
48. *Manifestations buccales et prise en charge odontostomatologique des patients sous thérapies ciblées .E tienne Franck.*
49. THURET R, MAURIN C, SUN M, ET AL.: *Traitement du carcinome rénal métastatique, Progrès en urologie,* . (2011). (21): 233-244..
50. Presra LG ,Chen H,O'connor SJ ;chisholmV,Meng YG,Kr L,et al.*Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders . . s.l. : Cancer Res , 15 oct 1997. 57 :4593-4599.*
51. Haute Autorité de Santé –NEXAVAR (sorafenib),inhibiteur de protéine kinase . [En ligne] 14 mars 2017. <http://www.has-sante.fr>.
52. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2006): Critères diagnostiques et bilan initial de lacirrhose non compliquée. [En ligne] 25 novembre 2012. <http://www.has-sante.fr>.
53. Girard N, Momex F .*Sorafénib et radiothérapie dans le carcinome hépatocellulaire.Cancer/Radiothérapie.* . 2011 févr. 77-80..
54. Yang B-L, Yeh C ,Hsu C-T ,Chang T-Y .Wang C-Y .*Advanced hepatocellular carcinoma treated by a combination of sorafenib and radiotherapy .Adv .Dig .Med .* 2014 mars. 1(1) :25-29.
55. Aparicio Gallego G, Afonso-Afonso FJ ,Leon-Mateos L, Firvida-Pérez JL,Vazquiz-Estévez S,Lazaro-Quintila M,et al.*Molecular basis of hypertension side effects induced by sinitunib .Anti cancer drugs . . janv 2011. 22 :1-8..*
56. Faivre S, Delbaldo C,Vera K,Robert C,Lozahic S,Lassau N,et al.*Safety,Pharmacokinetic,and Antitumor Activity of SU11248,a Novel Oral Multitarget Tyrosine kinase Inhibitor, in patients with Cancer .JCO. . 1 janv 2006. 24 :25-35 ..*
57. HAUTE AUTORITE DE SANTE :*Avis de la comission de transparence.* 2011.
58. RINI BI, ESCUDIER B,TOMCZAK P, ET AL.*Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS) : a randomised phase 3 trial , Lancet,vol . (2011). 378 :1931-1939.*
59. Bénédicte, HANTRAYE.*Les thérapies ciblées par voie orale dans la prise en charge du cancer du rein métastatique : importance du lien ville .*
60. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2011): Avis de la commission de transparence Votrient. [En ligne]

61. **ESMO.** *New trial results on pazopanib have important implications for patients with advanced renal cell carcinoma.* (2012).
62. **Sabers, C.J., Martin, M.M., Brunn, G.J., Williams, J.M., Dumont, F.J., Wiederrecht, G., and Abraham, R.T.** *Isolation of a Protein Target of the FKBP12-Rapamycin Complex in Mammalian Cells.* *J. Biol. Chem.* . (1995). 270, 815–822..
63. **Bhaskar, P.T., and Hay, N.** *The two TORCs and Akt.* *Dev. Cell* . (2007). 12, 487–502.
64. **Menon S, Manning BD.** *Common corruption of the mTOR signaling network in human tumors.* *Oncogene.* 2008 Dec. 27 Suppl 2:S43-51.
65. **Coutte L, Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond É.** *Rôle de la voie PI3K/AKT- mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales.* . Paris : Bull. Cancer , 2012 févr. 99(2):173-180..
66. **Neuzillet Y, Karam G, Lechevallier E, Kleinclauss F.** *Inhibiteurs de mTOR : de la transplantation à l'oncologie (Revue de la littérature du Comité de Transplantation-AFU 2006).* *Prog. En Urol.* 2007 sept. 17(5):928-933..
67. **Brotelle, T., & Bay, J. O.** *La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR: description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie.* . s.l. : Bulletin du Cancer, (2016). 103(1), 18-29..
68. **Bruyn GAW.** *Everolimus in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a 3-month, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, proof-of-concept study* *Ann Rheum Dis.* . 2008.
69. **Hay N, Sonenberg N.** *Upstream and downstream of mTOR.* s.l. : GenesDev, 2004. 18:1926– 45..
70. Haute Autorité de Santé - AFINITOR (évérolimus), inhibiteur de tyrosinekinase [Internet]. [En ligne] 14 mars 2017. http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_2027898/fr/afinitor-everolimus-inhibiteur-de-tyrosine-kinase.
71. **Vignot S et Soria JC.** *Thérapie moléculaire ciblées : de la biologie aux applications cliniques.* . Paris : John Libbey Eurotext, 2008. 274 p.
72. **Groupe d'Etude en Oncologie du Québec (GEOQ).** *Guide de ressources : effets indésirables fréquents des traitements ciblés.* s.l. : ONCible, 2015. 236 p.
73. **Baldini C, Ducheman B, Hollebecque A, Routier E, Varga A, Gazzah A, Bahleda R, Besse B, Soria JC et Massard.** *Mise au point sur l'inhibition de la voie Ras-MAPK : les inhibiteurs de Mek.* s.l. : Bull cancer, 2012. 99 :865-874.

74. **J., Downward.** *Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy.* s.l. : Nat Rev Cancer, janv2003. 3(1):11-22..
75. **Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia M-T, Robert C, Busser B.** *Mécanismes de résistanceaux inhibiteurs de BRAF.* . s.l. : Ann Dermatol Vénérologie, nov 2014. 141(11):671-81.
76. **Lièvre A, Rouleau E, Buecher B, Mitry E.** *Intérêt clinique des mutations deBRAF dans le cancer colorectal.* . (Paris) : Bull. Cancer, 2010 déc. 97(12):1441-1452.
77. **Robert C, Mateus C.** *Traitement du mélanome par les inhibiteurs de BRAF.* . s.l. : Corresp En Onco-Théranostc, 2012. 1:24-28..
78. **Uehling DE, Harris PA.** *Recent progress on MAP kinase pathway inhibitors.* *Bioorg Med Chem Let.* . 1 oct 2015. 25(19):4047-56..
79. **V, Descamps.** *Mélanome: du gène à la clinique.* . s.l. : Images En Dermatol., 2011. 4(2):43-46.
80. **Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al.** *BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor.*
81. **Charles J, Martel C, de Fraipont F, Leccia M-T, Robert C, Busser B.** *Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BRAF.* . s.l. : Ann Dermatol Vénérologie, nov 2014. 141(11):671-81..
82. **Friday B.B., Adjei A.A.** *Advances in targeting the ras/Raf/MEK/ERK mitogen-activated protein kinase cascade with MEK inhibitors for cancer therapy.* . s.l. : Clin. Cancer Res, 2008. 14, 342-46..
83. **Roberts P.J., Der C.J.** *Targeting the Raf-Mek-Erk mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer.* . s.l. : Oncogene, 2007. 26, 3291-3310..
84. **K.K., Wong.** *Recent developments in anti-cancer agents targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway.* *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2009. 4, 28-35.
85. **CJ., Marshall.** *Ras effectors.* *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1996. 8, 197-204.
86. **Dhillon A.S., Kolch W.** *Untying the regulation of the Raf-1 kinase.* *Arch. Biochem. Biophys.* . 2002. 404, 3-9..
87. **Wellbrock C., Karasarides M., Marais R.** *The RAF proteins take centre stage.* *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2004. 5, 875-85.
88. **Yoon S., Seger R.** *The extracellulaire signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions.* *Growth Factors.* 2006. 24,21-44..

89. **Allen L.F., Sebolt-Leopold J., Meyer M.B.** *CI-1040 (PD184352), a targeted signal transduction inhibitor of MEK (MAPKK)*. . s.l. : Semin. Oncol, 2003. 30, 105–16.
90. *Traitements médicaux adjuvants dans le mélanome cutané de stade III. Etude rétrospective de 89 patients traités à Nancy de 1999 à 2009* Alice Levard.
91. **SB, R Mandal.** *Stamping out RAF and MEK1/2 to inhibit the ERK1/2 pathway: an emerging threat to anticancer therapy*. . . s.l. : Oncogene, 2015;.
92. Haute Autorité de Santé - ZOMETA [Internet]. . [En ligne] 14 mars 2017.
93. **JJ, FEIGE.** *L'angiogenèse: Les facteurs de croissance de l'endothélium*. 2009).
94. *Inhibiteurs de la voie Raf/MEK/ERK : Synthèse de composés à structure 4-azaindolique et évaluation de leur efficacité par la mise au point de tests TR-FRET* Fabienne Saab.
95. **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. s.l. : Oncologie, 2011. 13(12):825-32.
96. —. *Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein. La Lettre du Cancérologue*. 2014. XXIII(3):124-29.
97. **Caillot É, Denis F.** *Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge*. *Cancer/Radiothérapie*. . 2012 sept. 16(5–6):358-363..
98. **El Bousaadani A, Eljahd L, Abada R, Rouadi S, Roubal M, Mahtar M.** *Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux : recommandations pratiques*. *Cancer/Radiothérapie*. . 1 mai 2016. 20(3):226-30.
99. **Bensadoun RJ, Caillot E.** *Mucites radio- et chimio-induites : actualités sur la prise en charge*. *Bulletin infirmier du cancer*. . 13(4) octobre novembre décembre 2013.
100. **Khoury VY, Stracieri ABPL, Rodrigues MC, Moraes DA de, Pieroni F, Simões BP, et al.** *Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis*. *Braz Dent J*. 2009. 20(3):215-20. 61.
101. **Vigarios E, Sibaud V.** *Toxicités orales des traitements anti-cancéreux. Consultation multidisciplinaire de la muqueuse buccale ICR IUCT Oncopole Toulouse. Actualités Régionales, Nationales et Internationales en Soins Oncologiques de Support*. 14 Octobre 2014.
102. **Sibaud V et al.** *Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses*. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2014. 141:354-63..
103. **M., D aouphars.** *Prise en charge des mucites*. s.l. : Onko+, 2011. 3(22):94-112.

104. **DE., P eterson.** *New Strategies for Management of Oral Mucositis in Cancer Patients.* . s.l. : J Support Oncol, 2006. 4(2 Suppl 1):9-13.
105. **Peterson DE, O’Shaughnessy JA, Rugo HS , Elad S, Schuberd MM., Viet CT. Et al.** *Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors : emerging perspectives on pathology and impact on clinical practice. Cancer Medecine.* ; . 2016. 5 : 1897-190.
106. **Miller MM, Donald DV, Hagemann TM.** *Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children.*
107. **E.Kempf, F.Scotté,I.Krakowski.** *Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications. La lettre du cancérologue.* . Octobre 2011. 20(8).
108. **Sonis S, Treister N, Chawta S, Demetri G , Haluska F .,** *Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. Cancer.* 2010. 116 :210-5.
109. **Hugo HS, Hortobagyi GM, Yao J, Pavel M, Ravaud A , Franz D. et al.** *Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus : incidence and relationship with efficacy. s.l. : Annals of Oncology,* 2016. 27 :519-525..
110. **Sibaud.V., Vigarios E.** *Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. Med Buccale Chi Buccale.* ;. 2015. 149-155..
111. **Agbo-Godeau SN, Scotté F.** *Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis).* ;. s.l. : Bull Cancer, 2011. 98(3): abstr..
112. **De Oliveira MA., Martins E, Martins F., Wang Q, Sonis S., Demetri D. et al.** *Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. . ; . s.l. : Oral Oncology,* 2011. 47 :998–1003..
113. **Sibaud V., Boralevi F., Vigarios E., Fricain JC.** *Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Annales de dermatologie et de vénéréologie.* . 2014 . 141 : 354– 363.44.
114. **Perez AT, Rugo HS, Baselga J et al.** *Clinical management and resolution of stomatitis in BOLERO-2. ASCO®.* 2013. abstr. 558.
115. **Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, et al.** *Oral Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: A Structured Literature Review. The Oncologist.* . 2012 janv. 17(1):135-144.
116. **Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, et al.** *A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. Oral Oncol.* . 2013 avr. 49(4):293-298..

117. **Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F.** *Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. Cancer.* . 2010 janv 1. 116(1):210-215.
118. **al., F. Martins et.** *A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. Oral Oncology* 49 . (2013). 293–298.
119. **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. 5.
120. **Porta C., Levy A., Hawkins R., Castellano D., Bellmunt J, Nathan P. et al.** *Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. Cancer Medicine.* 2014 . 3 : 1517– 1526.
121. **Domagała-Haduch M., Cedrych I., Jasiówka M., Niemiec M., Skotnicki P.** *Analysis of adverse events of sunitinib in patients treated for advanced renal cell carcinoma. Arch Med Sci.* . 2016. 12 :360–364.
122. **Di Lorenzo G., Porta C., Bellmunt J., Sternberg C., Kirkali Z., Staehler M, et al.** *Toxicities of Targeted Therapy and Their Management in Kidney Cancer. Eur Urol.* . 2011. 59 :526–540..
123. **Watters AL., Epstein JB., Agulnik M.** *Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. Oral Oncology.* . 2011. 47 :441–448.
124. **Powles T., Sarwar N., Jones R., Wilson P., Boleti Z., Protheroe A. et al.** *An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. Eur J Cancer.* . 2012 . 48 :3171–3176.
125. **Elting LS., Chang YC., Parelkar P., Boers-Doets CB., Michelet M., Hita G., et al.** *Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. Support Care Cancer.* . 2013 . 21 :3243–3254.
126. **Granito A., Marinelli S., Negrini G., Menetti S., Benevento F., Bolondi L.** *Prognostic significance of adverse events in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Therap Adv Gastroenterol.* 2016. 9 :240–249..
127. **Tan Q., Wang W., Long Y., Chen G.** *Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. Exp AND Ther Med.* . 2015. 9 :2275–2280..
128. **Elting LS., Chang YC., Parelkar P., Boers-Doets CB., Michelet M., Hita G., et al.** *Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. Support Care Cancer.* . 2013. 21 :3243–3254.

129. **Agero ALC, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC.***Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. J. Am. Acad. Dermatol. . 2006 oct. 55(4):657-670..*
130. **Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al.***Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support. Care Cancer. . 2011 août 1. 19(8):1079-1095..*
131. **Watters AL, Epstein JB, Agulnik M.***Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. Oral Oncol. . 2011 juin. 47(6):441-448.*
132. **Pryor DI, Burmeister E, Burmeister BH, Poulsen MG, Porceddu SV.***Distinct patterns of stomatitis with concurrent cetuximab and radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. . 2011 oct. 47(10):984-987.*
133. **Tejwani A, Wu S, Jia Y, Agulnik M, Millender L, Lacouture ME.***Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. Cancer. . 2009 mars 15;. 115(6):1286-1299..*
134. **Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al.***Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N. Engl. J. Med. . 2006 févr 9. 354(6):567-578..*
135. **Griffin S, Walker S, Sculpher M, White S, Erhorn S, Brent S, et al.***Cetuximab plus radiotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Health Technol. Assess. Winch. Engl. . 2009 juin. 13 Suppl 1:49- 54.*
136. **Pryor DI, Burmeister E, Burmeister BH, Poulsen MG, Porceddu SV.***Distinct patterns of stomatitis with concurrent cetuximab and radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. . 2011 oct. 47(10):984-987.*
137. **Pascual JC, Matarredona J, Miralles J, Conesa V, Borrás-Blasco J.***Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. Int. J. Dermatol. .; 2006 déc 1. 45(12):1471-1473..*
138. **Zhang JA, Yu JB, Li XH, Zhao L.***Oral and Cutaneous Lichenoid Eruption with Nail Changes Due to Imatinib Treatment in a Chinese Patient with Chronic Myeloid Leukemia. Ann. Dermatol. . 2015 avr 1. 27(2):228-229..*
139. **Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A.***Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec). J. Dermatol. Treat. . 2004 juill. 15(4):253-255.*
140. **Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC.***The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. J. Am. Dent. Assoc. 1939. . 2014 janv. 145(1):45-56..*

141. **D.Goga., L. Vaillant -.***Dermatologie buccale. Glossites. Ph Humbert, L. Vaillant. Chapitre. 17; 135.*
142. **Sibaud V., Vigarios E.***Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. Med Buccale Chir Buccale. . 2015. 21 : 149-155..*
143. **Hubiche T., Valenza B., Chevreau C., Fricain JC., Del Giudice P., Sibaud V.***Geographic Tongue induced by angiogenesis inhibitors. The oncologist. 2013. 18 :16–17.*
144. **Sundar S., Burge F.***Geographical tongue induced by axitinib. BMJ Case Rep. 2015.*
145. **Gilmore G., Qamar S., Chaudhary UB.***Geographic tongue (benign migratory glossitis) in a patient treated with Pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. Cancer Treat Communications. . 2016. 6 : 1-3.*
146. **Mattsson U., Halbritter S., Mömer Serikoff E., Christerson L, Warfvinge G.***Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.;. 2011 May. 111(5):e12-6.*
147. **Romeo U., Palaia G., Fantozzi PJ., Tenore G., Bosco D.***A rare case of melanosis of the hard palate mucosa in a patient with Chronic Myeloid Leukemia. Case Reports in Dentistry. . 2015.*
148. **Bloom MD., Gibney JM., Heldermon CD.***Pigmentation of the tongue with lapatinib treatment in a patient with advanced breast cancer: A case report. Cancer Treatment Communications. 2016. 7 : 1–3.*
149. **Jeong JS., Lee JY., Kim MK., Yoon TY.***Black hairy tongue associated with erlotinib treatment in a patient with advanced lung cancer. Ann Dermatol. . 2011. 23 : 526–528..*
150. **V. Sibaud, C. Robert.***Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. Annales de dermatologie et de vénéréologie. ;. 2013. 140 : 266—273..*
151. **Boussemart L., Routier E., Mateus C., Opletalova K., Sebille G., Kamsu-Kom N. et al.***Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. Annals of Oncology. ; . 2013. 24: 1691–1697..*
152. **Lacouture ME., Duvic M., Hauschild A., Prieto VG., Robert C., Schadendorf D. et al.***Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. The Oncologist. . 2013. 18 :314–322..*

153. **Vigarios E., Lamant L., Delord JP., Fricain JC., Chevreau C., Barrés B et al.***Oral squamous cell carcinoma and hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors. British Journal of Dermatology.* . 2015 . 172 : 1669–1689..
154. **Hoderfield M., Lorenzana E., Weisburd B., Lomovasky L., Boussemart L., Lacroix L. et al.***Vemurafenib Cooperates with HPV to Promote Initiation of Cutaneous Tumors. Cancer Res.* . 2014. 74 : 2238.
155. **Emilie;** *petite.thèse médicale 2016: les thérapies ciblées dans le traitement du cancer: effets indésirables bucco-dentaire et prise en charge en odontologie. saint-claude.* ; . 2016. 68.
156. **Watters AL., Epstein JB., Agulnik M.***Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. Oral Oncology.* 2011 . 47 : 441–448.
157. **Boers-Doets CB., Epstein JB., Raber-Durlacher JE., Ouwerkerk J., Logan RM., Brakenhoff JA. et al.***Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibito in renal cell carcinoma : a structured literature review. The Oncologist.* ; . 2012. 17 : 135—144..
158. **De Oliveira MA., Martins, Martins F., Wang Q, Sonis S., Demetri D. et al.***Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. Oral Oncology.* . 2011. 47 : 998–1003..
159. **Goga., L. Vaillant - D.***Dermatologie buccale. Dysgueusie. L. Machet Chapitre .* 24; 194.
160. **Lin L-Z, Li P, Chen H-R, Pang L-J.***Sunitinib malate as first-line treatment for an advanced, poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. Future Oncol. Lond. Engl.* ; . 2013 juin. 9(6).
161. **Chan DL, Segelov E, Singh S.***Everolimus in the management of metastatic neuroendocrine tumours. Ther. Adv. Gastroenterol.* ; . 2017 janv. 10(1):132-141.
162. **Watters AL, Epstein JB, Agulnik M.***Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. Oral Oncol.* ; . 2011 juin. 47(6):441-448.
163. **Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Good Day DR, Aghaloo T, Mehrotra B, et al.***American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.*
164. **Taylor KH., Middlefell LS., Mizen KD.***Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* . 2010. 48 : 221–223..
165. **Owosho AA., Blanchard A., Levi L., Kadempour A., Rosenberg H., Yom SK. et al.***Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors*

to the bone: A series of thirteen patients. *J Craniomaxillofac Surg.* . 2016. 44 : 265–270..

166. Khan AA., Morrison A., Hanley DA., Felsenberg D., McCauley LK. O’Ryan F. et al. *Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. Journal of Bone and Mineral Research.* . 2015. 30 : 3–23..

167. Stopeck AT., Fizazi K., Body JJ., Brown JE., Carducci M., Dei I. et al. *Safety of long- term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer.cancer.* . 2016. 24 : 447–455..

168. Fizazi K., Carducci M., Smith M., Damião R., Brown J., Karsh L. et al. *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet.* . 2011. 377 : 813—822.

169. Taylor KH., Middlefell LS., Mizen KD. *Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010 . 48 : 221–223.

170. Koch FP., Walter C., Hansen T., Jäger E., Wagner W. *Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. Oral Maxillofac Surg.* . 2011 . 15 : 63—66..

171. Nicolatou-Galitis O., Migkou M., Psyrri A., Bamias A., Pectasides D., Economopoulos T. et al. *Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012. 113 : 234–238..

172. Hoefert S., Eufinger H. *Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* . 2010. 110 :463–469..

173. Garuti F., Camelli V., Spinardi L., Bucci L., Trevisani F. *Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. Tumori.* . 2016.

174. Greuter S., Schmid F., Ruhstaller T., Thuerlimann B. *Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. Ann Oncol.* . 2008. 19 : 2091–2092..

175. Serra E., Paolantonio M., Spoto G., Mastrangelo F., Tetè S., Dolci M. *Bevacizumab- related osteonecrosis of the jaw. Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009. 22 : 1121–1123.

176. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. *Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat.* 2010. 122 : 181–188.

177. **Disel U., Besen AA., Ozyilkan O., Er E., Canpolat T.** *A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: Old problem, new culprit. Oral Oncology.* . 2012. 48 : 2-3..
178. **Singh N., Bakhshi S.** *110. Imatinib-induced dental hyperpigmentation in childhood chronic myeloid leukemia. Journal of pediatric hematology/oncology.* : . 2007. 208-209..
179. **Agrawal P., Singh O., Nigam AK., Upadhyay S.** *Imatinib-induced dental hyperpigmentation in chronic myeloid leukemia in an adult female. Indian J Pharmacol.* . 2015. 47 : 685–686..
180. **Chevreau C., Méjean A., Pocard M.** *Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : complications de la chirurgie. Bull Cancer.* . 2011. 98 : S61-S67.
181. **Gounant V., Milleron. B, Assouad J., Gligorov J., Lavole A., Wislez M. et al.** *Bevacizumab et actes invasifs : recommandations pratiques. Rev Mal Repir ;* . 2009 . 26 : 221–226.
182. Association Francophones des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) Chimiothérapie et soins bucco-dentaires. Référentiels inter-régionaux. Version revue . [En ligne] en 2014. http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Chimiotherapie_et_soins_buccodentaires.pdf.
183. **ANSM.** *Denosumab (XGEVA) et risque d'ostéonécrose de la mâchoire : ajout d'une nouvelle contre-indication et remise d'une carte d'information patient.* 2015.
184. **Demoersman. J, Soueidan A., Corre P., Pers JO.** *Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale ;* . 2014. 115 : 152–163..
185. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Juillet 2011. [En ligne] http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/adaa00a42032d7120262d3c1a8c04a60.pdf.
186. AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaires de biphosphonates. . 2007.
187. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) : prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. 2012 . [En ligne] http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_1.pdf.
188. Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale (SFSCMFCO). Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et

traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux et antiangiogéniques) Recommandations de. *bonne pratique*. 2013.

189.

CentreNationaldeRessourcesdeluttecontrelaDouleur(CNRD).CollangettesD.,Berger P., Jadaud E., TequiB. Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ ou radio induites. . [En ligne] 2011. http://cnrd.fr/Prevention-et-traitement-des-1612?page=article-imprim&id_article=1612.

190. **FunakoshiT., Latif A., Galsky MD.** Risk of hematologictoxicities in cancer patients treatedwithsunitinib: asystematicreview and meta-analysis. *Cancer TreatRev.* 2013 Nov, 39(7):818-30.

191. Recommandations MASCC/ISOO de Recommandations MASCC/ISOO de bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves pour les mucites induites par une thérapie anticancéreuse. [En ligne] 2014 . 2014 http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/guidelines%20summary%207nov2014_french.pdf.

192.

MeillerTF.,

VarlottaS.,Weikeld.

RecognitionandManagementofOralMucosalInjury Caused by Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: A Case Series. *Case RepOncol.* ;. 2015, 8 : 369–377.

193. **Giroffier L.** Traitement par le laser de basse énergie des mucites orales radio ou chimio induites : analyse de la littérature. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université de Nantes ;. 2011, 106p.

194. Associations francophones pour les soins oncologiques de support AFSOS. Mucites et candidoses. . [En ligne] 2015. <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>.

195. **Toulemonde E.** Prise en charge des complications des chimiothérapies et radiothérapies. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille. 2012, 116p.

196. **Bensadoun RJ., Collangettes D., Fricain JC.** Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein : le cas particulier des stomatites sous inhibiteurs de mTOR. *La lettre du cancérologue.* . 2014, 23 :124—1.

197. **RJ., Bensadoun.** Mucite buccale et thérapies ciblées. Cas clinique : stomatite sous évérolimus (Afinitor) Traitement préventif et curatif, place du laser de basse énergie. CHU dePoitiers.

198. **Peterson DE., O'Shaughnessy JA., Rugo HS., Elad S., Schubert MM., Viet CT.et al.** Oral mucosalpatient with advanced lung cancer. *Ann Dermatol.* injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiol. 2011 , 23 :526–528.

199. **Cendras J., Bonnetblanc JM.** Lichen plan buccal érosif. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* . 2009, 136 :458—468.
200. **Lysitsa S., Najm SA., Lombardi T., Samson J.** Lichen plan buccal. histoire naturelle et transformation maligne. *Med Buccale Chir Buccale.* . 2007, 13 :19–29.
201. **Pascual JC., Matarredona J., Miralles J., Conesa V., Borrás-Blasco J.** Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int J Dermatol.* . 2006, 45 :1471–1473.
202. **Zhang JA., Yu JB., Li XH., Zhao L.** Oral and Cutaneous Lichenoid Eruption with Nail Changes Due to Imatinib Treatment in a Chinese Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Ann Dermatol.* . 2015, 27 :228–229.
203. **Wahiduzzaman M, Pubalan M.** Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. *Dermatol Online J.* . 2008, 14 :14.
204. **Kutten-Shorrer M., Hochberg EP., Woo SB.** Lichenoid Mucosal Reaction to Rituximab. *The.*
205. **Brazzelli V., Muzio F., Manna G., Moggio E., Vassallo C., Orlandi E. et al.** Photoinduced dermatitis and oral lichenoid reaction in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* . 2012, 28 :2–5.
206. **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.
207. **Arlet JB., Pouchot J., Ribeil JA.** Une langue anormale. *La Revue de médecine interne.* . 2012, 33 :227–228.
208. **Mattsson U., Halbritter S., Mömer Serikoff E., Christerson L, Warfvinge G.** Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011, 111 :12–16.
209. **Romeo U., Palaia G., Fantozzi PJ., Tenore G., Bosco D.** A rare case of melanosis of the hard palate mucosa in a patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Case Reports in Dentistry.* 2015.
210. **Wong M., Sade S., Gilbert M., Klieb HB.** Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with Imatinib for chronic myelogenous leukemia: Report of a case and review of the literature. *Dermatology Online Journal.* . 2011, 15 :4.
211. **Jeong JS., Lee JY., Kim MK., Yoon TY.** Black hairy tongue associated with erlotinib treatment in a patient with advanced lung cancer. *Ann Dermatol.* . 2011, 23 :526–528.

212. **JC., Fricain.** Les lésions blanches de la muqueuse buccale et autres lésions à potentiel malin. Conférences des Journées Dentaire de Nice (JDN). 2015.
213. **Vigarios E., Lamant L., Delord JP., Fricain JC., Chevreau C., Barrés B et al.** Oral squamous cell carcinoma and hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors. *British Journal of Dermatology*. 2015, 172 :1669–1689.
214. **Pileri A., Cricca M., Gandolfi L., Misciali C., Casadei B., Zinzani PL., Patrizi A.** Vemurafenib mucosal side-effect. *JEur Acad Dermatol Venereol*. 2016, 30:1053–1055.
215. **JC., Fricain.** Les lésions blanches de la muqueuse buccale et autres lésions à potentiel malin. Conférences des Journées Dentaire de Nice (JDN). 2015.
216. **LB., Slama.** Affections potentiellement malignes de la muqueuse buccale : nomenclature et classification. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* . 2010, 111 :208–212.
217. **C., Battu.** L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une sécheresse buccale. *Actualités pharmaceutiques.* . 2016, 55 :55—58.
218. *La xérostomie chez les personnes âgées.* *Journal dentaire du Québec.* . **Arpin S., Kandelman D., Lalonde B.** 42, 2005. 263—271.
219. Avis de la commission, Salagen. . [En ligne] 21 Juillet 2004. www.has-sante.fr.
220. **Nagraj SK, Naresh S., Srinivas K., Renjith George P., Sherestha A., Levenson D., Ferraiolo DM.** Interventions for management of taste disturbance (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, 11: 71p.
221. **LeMoigne M., Saint-Jean M., Jirka A., Quéreux G., Peuvrel L., Brocard A. et al.** Dysgeusia and weight loss undertreatment with vismodegib: benefit of nutritional management. *Support Care Cancer*. 2016, 24 :1689–1695.
222. **Rouzé F.** Introduction à la prise en charge des ostéonécroses des maxillaires induites par les anti-résorptifs. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire ; Université de Toulouse :. 2015, 85p.
223. Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale (SFSCMFCO). Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux et antiangiogéniques) Recommandations de *bonne pratique*. 2013.
224. **Dupic G., Collangettes D., Dillies AF., Calvet L., Tournilhac O., Bay JO. et al.** Ostéonécrose des maxillaires liée aux biphosphonates et dénosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull Cancer.* . 2015, 102 : 1010–1019.

225. **Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al.** Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br. J. Cancer.* . 2012 nov6, 107(10):1665-1671.
226. **AFSSAPS.** Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaires de biophosphonates. 2007.
227. **Balsat M, Cornillon J.***Inhibiteurs de mTOR : de l'explication biologique à l'application thérapeutique en hématologie.* . (Paris) : Bull. Cancer, 2011 août. 98(8):935-943.
228. Haute Autorité de Santé - NEXAVAR (sorafenib), inhibiteur de protéine kinase. [En ligne]
229. Vémurafénib - Vidal.fr [Internet]. [En ligne] 9 avr 2016. <https://www.vidal.fr/substances/23404/vemurafenib/>.
230. **Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.***Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutaton.* ; s.l. : N Engl J Med., 30 juin2011. 364(26):2507-16..
231. **Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al.***Survival in BRAFV600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib.* s.l. : N Engl J Med, 23 févr2012. 366(8):707-14..
232. **Axel Hauschild J-JG. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al.***Dabrafenib in BRAF-mutated in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.* *Lancet* 380:358-365. s.l. : Lancet., 2012. 380(9839):358-65..
233. **PAGÈS C, CHAMI I, LEBBÉ C.** Révolutions thérapeutiques dans le mélanome avancé. . [En ligne] 21 avr 2016.
234. **Slimano F, Roessle C, Blanc C, De Maleissye M-F, Bauler S.** Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien. *Ann Pharm Fr* [Internet].; Disponiblesur. [En ligne] 24 mars 2016.
235. **PAGÈS C, CHAMI I, LEBBÉ C.** Révolutions thérapeutiques dans le mélanome avancé. . [En ligne] 21 avr 2016.
236. **Larkin JMG, Yan Y, McArthur GA, Ascierto PA, Liskay G, Maio M, et al.** Update of **Larkin JMG, Yan Y, McArthur GA, Ascierto PA, Liskay G, Maio M, et al.** Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. . s.l. : ASCO Meet Abstr., 20 mai 2015. 33(15_suppl):9006..
237. **D aouphars M.** *Prise en charge des mucites.* . s.l. : Onko+, 2011. 3(22):94-112..

Thème : étude descriptive sur l'incidence des stomatites chez les patients sous thérapies ciblées,

Introduction :

Les molécules utilisées dans les thérapies ciblées s'accompagnent malheureusement d'effets indésirables, notamment, bucco-dentaires. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux stomatites

Objectif : évaluer la fréquence et la sévérité de la stomatite en fonction du type de la molécule utilisée

Matériel et méthodes :

Etude observationnelle, prospective au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU de Blida. Les patients inclus sont traités par thérapie ciblée par voie orale. Les critères d'évaluation sont les suivants : incidence et sévérité de la stomatite (tous grades confondus selon l'échelle OMS), durée de la stomatite, l'apport de la CTC en association avec BDB dans PEC des stomatites.

Résultats : Parmi les 30 patients inclus, 17 n'ont pas développé de stomatite, 10 ont développé une stomatite légère et 03 une stomatite modérée. On n'a pas enregistré des cas de stomatite sévère de grade 03 ou plus. Seuls les patients qui ont développé de stomatite ont bénéficié d'un traitement curatif.

Discussion :

Après l'analyse des résultats ; on a pu comparer l'incidence de la stomatite de notre population avec celle de la littérature selon chaque molécule utilisée dans le traitement par thérapie ciblée. On a donné des recommandations de prise en charge de la stomatite induite ainsi que le délais de guérison des lésions pendant l'utilisation du bain de bouche en association avec le Dexamétasone .

Conclusion :

Nous avons constatés que La stomatite est un effet indésirable très fréquent chez la population algérienne par rapport à la théorie, et qui a concerné uniquement les grades I et II, contrairement aux grades sévères, la thérapie ciblée n'a provoqué aucun cas. Pour des raisons de la pandémie, on n'a pas pu comparé l'efficacité des deux

protocoles proposés dans notre étude, et pour cela, afin de mieux conforter nos résultats, une autre étude plus large englobant plus de patient est nécessaire.

Mots clés : stomatite, thérapie ciblée, bains de bouche.

Jury :

Docteur Melzi

Docteur Barech

Docteur Derbouz

Date de soutenance lundi le 24 aout 2020

Practical side:

Introduction:

The molecules used in targeted therapies are unfortunately accompanied by undesirable effects, in particular, oral. We were particularly interested in stomatitis

Objective: to assess the frequency and severity of stomatitis according to the type of molecule used

Material and methods:

Observational, prospective study within the Medical Oncology department of the Blida University Hospital. The patients included are treated with targeted oral therapy. The evaluation criteria are as follows: incidence and severity of stomatitis (all grades combined according to the WHO scale), duration of stomatitis, contribution of CTC in combination with BDB in PEC of stomatitis.

Results:

Among the 30 patients included, 17 did not develop stomatitis, 10 developed mild stomatitis and 03 developed moderate stomatitis. There have been no cases of severe grade 03 or higher stomatitis. Only patients who have developed stomatitis have received curative treatment.

Discussion:

After analyzing the results; we were able to compare the incidence of stomatitis in our population with that of the literature according to each molecule used in treatment with targeted therapy. Recommendations have been made for the management of induced stomatitis as well as the time to healing of lesions when using mouthwash in combination with Dexametasone.

Conclusion:

We found that Stomatitis is a very common side effect in the Algerian population compared to the theory, and which concerned only grades I and II, unlike the severe grades, the targeted therapy did not cause any case. For reasons of the pandemic, we could not compare the effectiveness of the two protocols proposed in our study, and for that, in order to better confirm our results, another larger study including more patients is necessary

Keywords: stomatits, targeted therapy, mouthwash

Jurors:

Doctor Melzi

Doctor Barech

Doctor Derbouz

Support day on August 24th, 2020

Résumé
