



HAL
open science

Pathologies malignes traitées par biothérapies : implications et risques en odontologie

Manon Tillement

► **To cite this version:**

Manon Tillement. Pathologies malignes traitées par biothérapies : implications et risques en odontologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931895

HAL Id: hal-01931895

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931895v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



ACADÉMIE DE NANCY-METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTE D'ODONTOLOGIE DE NANCY

Année 2017

N° 9362

THESE

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Par

Manon TILLEMENT

Née le 11 mai 1990 à Laxou (Meurthe-et-Moselle)

**PATHOLOGIES MALIGNES TRAITÉES PAR
BIOTHÉRAPIES : IMPLICATIONS ET RISQUES EN
ODONTOLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement
Le 6 janvier 2017

Examineurs de la thèse :

| | | |
|------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Pr. J-M MARTRETTE | Professeur des Universités | Président |
| <u>Dr. P. GANGLOFF</u> | Praticien Hospitalier | Membre d'honneur |
| <u>Dr. E. GERARD</u> | Praticien Hospitalier | Juge |
| Dr. C. KICHENBRAND | Assistante Hospitalier Universitaire | Juge |

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVALX – Pr A. FONTAINE – Pr. G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

| | | |
|---|--|---------------------------------|
| Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique | Mme DROZ Dominique | Maître de Conférences * |
| | Mme JAGER Stéphanie | Maître de Conférences * |
| | M. PREVOST Jacques | Maître de Conférences |
| | Mme HERNANDEZ Magali | Assistante * |
| | M. LEFAURE Quentin | Assistant |
| | M. MERCIER Thomas | Assistant * |
| Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale | Mme FILLEUL Marie Pierryle | Professeur des Universités * |
| | M. EGLOFF Benoît | Maître de Conférences * |
| | Mme GREGOIRE Johanne | Assistante |
| Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale | Mme CLEMENT Céline | Maître de Conférences * |
| | Mme LACZNY Emily | Assistante |
| | Mme NASREDDINE Greyce | Assistante |
| Sous-section 57-01 Parodontologie | M. AMBROSINI Pascal | Professeur des Universités * |
| | Mme BISSON Catherine | Maître de Conférences * |
| | M. JOSEPH David | Maître de Conférences * |
| | M. PENAUD Jacques | Maître de Conférences |
| | Mme MAYER-COUPIN Florence | Assistante |
| | Mme PAOLI Nathalie | Assistante * |
| Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation | Mme GUILLET-THIBAUT Julie | Maître de Conférences * |
| | M. BRAVETTI Pierre | Maître de Conférences |
| | Mme PHULPIN Bérengère | Maître de Conférences * |
| | M. DELAITRE Bruno | Assistant |
| | Mme KICHENBRAND Charlene | Assistante * |
| | Mme NACHIT Myriam | Assistante |
| Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie) | M. YASUKAWA Kazutoyo | Maître de Conférences * |
| | M. MARTRETTE Jean-Marc | Professeur des Universités * |
| | Mme EGLOFF Claire | Assistante * |
| Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie | M. MORTIER Eric | Maître de Conférences * |
| | M. AMORY Christophe | Maître de Conférences |
| | M. BALTHAZARD Remy | Maître de Conférences * |
| | M. ENGELS-DEUTSCH Marc | Maître de Conférences |
| | M. GEVREY Alexis | Assistant |
| | Mme GEBHARD Cécile | Assistante |
| | M. VINCENT Marin | Maître de Conférences Associé |
| | | |
| Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale) | M. DE MARCH Pascal | Maître de Conférences |
| | M. SCHOUVER Jacques | Maître de Conférences |
| | Mme VAILLANT Anne-Sophie | Maître de Conférences * |
| | Mme CORNE Pascale | Maître de Conférences Associé * |
| | M. GILLET Marc | Assistant |
| | M. HIRTZ Pierre | Assistant * |
| | M. KANNENGISSER François | Assistant |
| | Mme MOEHREL Bethsabée | Assistante * |
| | M. VUILLAUME Florian | Assistant |
| | | |
| Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie | Mme STRAZIELLE Catherine | Professeur des Universités * |
| | Mme MOBY Vanessa (Stutzmann) | Maître de Conférences * |
| | M. SALOMON Jean-Pierre | Maître de Conférences |
| | M. HARLE Guillaume | Assistant Associé |

Souligné : responsable de la sous-section

* temps plein

Mis à jour le 16.11.2016

Remerciements

À notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins,

d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Doyen de la Faculté d'odontologie de Nancy

Chef de Service du CSERD de Nancy

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilité à diriger des Recherches

Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie,

Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie).

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette Thèse.

Nous vous remercions pour le temps consacré à la lecture de cette thèse.

Nous vous prions de trouver dans ce travail l'expression de notre sincère respect.

À notre juge, Directeur de thèse et Membre d'Honneur,

Monsieur le Docteur Pierre GANGLOFF,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie Orale

Docteur de l'Université de Lorraine

Ancien interne en odontologie

Ancien assistant hospitalier universitaire

Praticien hospitalier – CHR de Metz

Expert près de la cour d'appel de Metz

*Que ce travail soit l'occasion pour nous
de vous témoigner notre plus profond
respect et notre sincère gratitude.
Votre souvenir ne nous quittera pas.*

A notre juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Eric GERARD,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy I

Odontologiste des Hôpitaux

Chef du département d'Odontologie CHR de Metz Thionville

*Nous apprécions l'honneur que vous nous
avez fait en acceptant de reprendre la direction
de cette thèse.*

*Pour votre gentillesse et votre rigueur,
pour vos enseignements variés et de qualité.*

*Pour nous avoir aidé dans la rédaction de ce
travail.*

*Nous voulons également exprimer ici notre
profond respect
et notre grande reconnaissance.*

A notre juge,

Mademoiselle le Docteur Charlène KICHENBRAND

Docteur en chirurgie dentaire

Assistant Hospitalier Universitaire Sous-section : Chirurgie buccale,
Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

*Nous avons été touchés par la confiance
que vous nous avez accordée en acceptant
de siéger parmi le jury de cette thèse.
Nous tenons également à exprimer ici
notre amitié et notre plus sincère respect.*

A mes amis d'enfance,

A Mathilde, mon amie de toujours. Les années n'ont pas eu raison de nous. Je suis tellement heureuse d'avoir grandi à tes côtés, d'avoir partagé mon enfance, mon adolescence et maintenant cette vie « d'adulte » avec toi. Je t'aime infiniment et pour toujours mon rayon, ma petite sœur.

A Amélie, ma globe trotteuse, mon bébé. Merci à la P1 (même si elle nous a sacrement usée celle la) de nous avoir collée ensemble 24 heures sur 24 à rire, à pleurer et à grandir. On a tous avancé depuis, séparément, mais je sais que ces deux années passées avec François, Caro, Nono et toi y sont pour beaucoup. Je suis tellement fière de toi, et j'espère t'avoir toujours auprès de moi (même si tu décides de repartir à Tombouktou ou je ne sais où pour suivre l'Amour☺). Wo ai ni & xie xie mon bébé.

A Léopold, merci pour ces années passées. Toujours droit et franc tu es un ami très important pour moi. Je suis heureuse que tu sois arrivé, un matin, assis au premier rang, dans nos vies. Même si tu perds au Times up et même si « ça n'a pas de sens » j'espère te garder avec nous pour toujours. Vivement les prochaines vacances, la prochaine pêche, ou le prochain tour de barque. BISOUS mon Léo.

A Anaèle, notre Marseillaise. Quel bonheur de t'avoir pour amie. Tu es un vrai rayon de soleil et j'adore chaque moment passé avec toi. J'espère que nos réunions aux sommets continueront encore longtemps, à Paris, Madrid, Dinard, etc. Gros bisous ma Nounou.

A Lise, mon petit marmiton. Tellement d'heures passées à refaire le monde autour d'un verre avec Pierre et François. Merci d'être toujours là, à l'écoute. Les virées shopping avec toi sont toujours au top. Tu es une véritable amie et j'espère que cela durera encore longtemps.

A Pierre, Merci pour ta gentillesse et tes conseils « dentistiques » ☺ toujours très précieux. J'espère qu'un jour on arrivera à battre les deux zozos au Monopoly. Ca annonce encore bien d'autres soirées à rire.

A Nicolas, voilà arrivé le moment tant attendu du remerciement à Nico. Malgré nos prises de becs régulières je pense quand même que nos vies ne seraient pas pareilles sans toi. Au petit dictateur de vacances, et au gros casse bonbon merci pour tous ces moments de rire.

A Léa, ma douce. Je t'ai découvert en TP dès la première année et déjà tu me faisais mourir de rire. La « pro des sculptures en cires ». Avec l'arrivée du Nico on est devenue belles sœurs☺, mais c'est bien plus que ça, tu es une super amie. Je t'embrasse ma beauté.

A Nanou, merci pour cette amitié si spéciale à mes yeux. Même à l'autre bout du monde tu restes cette personne formidable que j'aime tant.

A Flo, notre parrain préféré. J'espère qu'en cas de pépins tu te lèveras au beau milieu de la nuit pour venir nous défendre en garde à vue. Toujours très utile d'avoir des avocats dans ses amis ☺. Blague à part, tu me fais tellement rire, reste comme ça pour toujours.

A Audrey, ma partner in crime du lycée, ma reporter de l'extrême. Même si ça fait longtemps, j'ai grandi grâce à toi et on a tellement ri. Mon Audrou d'amour.

A Camille, ma détestée, mon adorée. Reste tel que tu es. On t'aime tellement pour ça.

A Charlotte, rien ne change. C'est toujours un bonheur de se retrouver.

A Caro et Nono, la famille de P1. C'est grâce à notre groupe d'enfer que j'en suis la aujourd'hui. Merci pour tout.

A mon Anxio, ma duchesse. Tu me fais toujours tellement rire. Aujourd'hui tu dois te régaler il y a tout ce que tu aimes, du champagne et des petits fours !! Ne change pas ma Clairon !!

A Jean Charles, le « frère de mes copines que je préfère », le roi du dab. Malgré mon petit caractère, j'espère que tu feras parti de notre vie un long moment.

Aux amis dentaires,

A Justine, Mumu. Je vais la faire courte car je sais comme tu aimes mes déclarations. Ensemble du début jusqu'à la fin, mes années dentaires n'auraient pas pu exister sans toi. Tu m'as tellement fait rire. Je sais que l'on doit notre réussite à notre « I need money » et au fameux Bzzzz. Mon binôme, ma Mustine, à nos années passées et futures. MERCI.

A Clémence, mon chaton. Toujours là, à prendre soin de moi. Tu es une amie en or. Ton côté maman poule est celui que je préfère. Garde cette douceur et cette joie de vivre ma Clem. Merci pour tout.

A Manon, Mimi. La plus flemmarde de toutes. Tu es vite devenue la reine dans la pratique du « pouce sur le menton ». Legouest, Mercy, Brabouz, l'ADF... Je trouve qu'on ne s'en est pas trop mal sorti toutes les deux face à toutes ces galères☺. Merci ma Michèle Michèle pour ces années.

A Constance, ma binôme de course préférée. Merci d'être une amie à l'écoute et toujours de bons conseils. Je vous souhaite le meilleur avec Hugo.

A Sarah, mon bijou. Tu nous manques !!! Grâce à toi je sais maintenant qu'il ne faut pas acheter de monospace avant le mariage et qu'il est fortement recommandé de mettre un casque quand on fait du velib' ! Maitresse de la sécurité ma Takadoum. Merci pour tous ces moments de rire.

A Lison, quelle chance j'ai eu de te rencontrer. Bon départ dans le Sud avec Ja, je vous souhaite que du bonheur. Tu vas me manquer, énorme bisous ma beauté !!

A Julia, ma collègue préférée, heureusement que j'ai eu la chance de te trouver à mon arrivée au cab rue Mozart. Je peux parler de tout avec toi et ça a été un vrai rayon de soleil de t'avoir avec moi. Bisous à Marcel et un énorme pour toi.

A Alice, DJ coude, on s'est découvert sur le tard et c'est dommage ! Je te souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle vie qui t'attend et un gros bisou à la crevette.

A Mama, l'ambianceuse de soirée parfaite. Le flop de la soirée anti dodo au chalet me fait encore bien rire. A la relève d'argenton gros bisous ma chatte (à la mama ?).

A Adri, merci d'être toujours là pour moi. Une oreille attentive en toute circonstance. J'espère te garder auprès de moi le plus longtemps possible. Premier sur la liste mon mimi. Des bisous !!

A Thomas, le collègue d'Argenton. Les salades de tomates et les apéricubes n'ont plus de secrets pour moi maintenant et ça c'est grâce à toi. Merci pour tous ces bons moments.

A Giaco, mon enmerdeur préféré. Longtemps persécuteur en chef, tout a changé quand tu m'as montré ton grain de beauté !

A Bascou, le skieur fou. Me vautrer dans la neige grâce à toi est toujours un plaisir. Merci Banane man pour tous ces bons moments et longue et heureuse vie avec Michou chou <3

A Simon, le partenaire de dodo idéal. Même si t'as pas d'accès VIP au « club » je t'aime bien quand même. J'ai hâte de venir vous voir dans votre super cabinet de groupe à La Rochelle. En attendant reste comme tu es ma Simone.

A Yo, mais meeeeeec ! Toujours partant pour les fameuses : « after chez moi ». On s'en souviendra longtemps des soirées rue de Phalsbourg. Merci pour tout mon Yo !

A Nathan, le copain dentaire-Malgrange, j'espère qu'aujourd'hui tu es arrivé à l'heure! En tout cas tu n'as pas l'excuse d'avoir dû chercher une place, ah ah ! Qui aime bien châtie bien. Bisous Nathou.

A Maxime, mon pailleté. Merci pour ta gentillesse et ta joie de vivre.

A la team Handicap'able : Momo, Mathieu, Sarah, Adri, Manon et le Chef, ma famille d'ADF. Le club n'aurait pas eu la même saveur sans vous. Hâte d'être à l'année prochaine à Paris tous ensemble. Vous êtes au TOP !!!!

A Johanna, Jess, Julie, Bertrand, Trut boy, Lina, Cécile, Chloé, Yaya et tous les autres merci pour ces années inoubliables.

Aux cabinets dentaires,

A Pascal,

Merci de m'avoir fait découvrir le métier lors de mon premier stage en dentaire. Ta gentillesse et ton humour ont rendu ces moments parfaits.

A Argenton,

Merci pour cette année de remplacement au top. Tous les moments passés chez vous sont des moments de joie. A Severine, Emilie, Vanessa et Maud, merci pour tout.

A Metz, rue Mozart,

Merci de m'avoir accueilli dans votre cabinet. Je suis heureuse de poursuivre notre collaboration.

Au Dr Hacquard, au Dr Lausin, à Sandra, à Roxanne, à Carole, à Françoise merci pour tout.

A ma famille,

A Julie, ma sœur, merci d'être toujours à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu accoures au moindre problème et tu prends toujours soin de nous. Deux ans que tu es diplômée, d'un métier qui m'impressionne. Je suis tellement fière de toi. Malgré ton petit (énorme ?) caractère je t'aime plus que tout. Bises bébé, bises hein... et tchaooo.

A mes Parents, mes piliers. Merci de nous avoir offert cette vie d'amour et de bonheur. Si j'en suis là c'est grâce à vous. Vous nous avez donné le meilleur et la vie a toujours été simple et facile. Un merci ne suffira jamais mais en tout cas vous avez tout mon amour et pour toujours.

A Nane et Papilou. Notre repère dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour votre amour inconditionnel. J'espère être une dentiste à la hauteur mon Pilou, je te reprends le flambeau. J'adore parler de mes cas avec toi. Ma Nane, ma confidente, I love you so so so much. Ma vie est belle grâce à vous, je ne vous remercierais jamais assez.

A Mamie et Papi. Merci pour tous ces moments, toutes ces vacances qui nous ont tellement fait rire. Vous êtes aux petits soins pour moi, et même si mamie pense que c'est moi qui illumine vos journées je pense que c'est l'inverse. Chaque jour est un bonheur avec vous. Je vous aime infiniment. Je pense que le mot idéal pour finir est : coucou cha ré mi

A Mimi, ma poule. Merci pour ces bons moments. Ne change pas. Enorme bisous.

A Calou, Sylvie, Mathieu, Olivier, Valérie, Laurent. Une famille au top.

A mes cousins et cousines. Vous êtes uniques et tous dans mon cœur.

A ma Titi, la meilleure des marraines. Tu as toujours pris soin de nous, les moments passés ensemble sont toujours géniaux. Merci pour tout ma Titi, et Bisoux !!

A mon amour,

A François.

9 ans déjà. Qui aurait cru qu'on en arriverait là... De nombreuses étapes passées ensemble, toujours à deux.

On s'est construit une vie qui me plait tellement. Je ne voudrais échanger ce que l'on a pour rien au monde. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve. Merci de m'avoir porté et guidé depuis tout ce temps.

A mon amour, ma vie, mon meilleur ami, je t'aime.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| 1. Introduction..... | 25 |
| 2. Biothérapies généralités | 26 |
| 2.1. Rappel sur l'immunité..... | 26 |
| 2.1.1 Les acteurs de l'immunité..... | 27 |
| 2.1.1.1 Les organes de l'immunité | 27 |
| 2.1.1.2 Les cellules immunocompétentes | 28 |
| 2.1.1.2.1. Les lymphocytes | 29 |
| 2.1.1.2.1.1 Les lymphocytes B | 29 |
| 2.1.1.2.1.2 Les lymphocytes T | 29 |
| 2.1.1.2.1.3 Les lymphocytes ni T ni B | 30 |
| 2.1.1.2.2 Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) | 30 |
| 2.1.1.3 Les molécules du système immunitaire..... | 31 |
| 2.1.1.3.3 Le système du complément..... | 32 |
| 2.1.2 Déroulement de la réponse immunitaire | 33 |
| 2.2 Rappel sur le cancer | 35 |
| 2.2.1 Généralités..... | 35 |
| 2.2.2 Histoire naturelle du cancer | 36 |
| 2.2.2.1 Etats pré cancéreux et phase initiale du cancer | 37 |
| 2.2.2.2 Phase locale du cancer | 38 |
| 2.2.2.3 Dissémination métastatique..... | 39 |
| 2.2.3 Immunologie des tumeurs..... | 41 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.3.1 Arguments en faveur d'un rôle du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération tumorale..... | 41 |
| 2.2.3.2 Bases moléculaires de la reconnaissance par le système immunitaire des cellules tumorales..... | 43 |
| 2.2.3.3 Effecteurs immunologiques entrant en jeu dans la réponse anti tumorale..... | 44 |
| 2.2.4 Traitements des pathologies malignes..... | 46 |
| 2.3 Les biothérapies – Généralités..... | 47 |
| 2.3.1 Définition..... | 47 |
| 2.3.1.1 Le médicament..... | 47 |
| 2.3.1.2 Le biomédicament..... | 47 |
| 2.3.2 Historique..... | 48 |
| 2.3.3 Différentes classes de biothérapies..... | 49 |
| 2.3.3.1 Les biothérapies cellulaires..... | 50 |
| 2.3.3.2 Les biothérapies géniques..... | 52 |
| 2.3.3.3 Les biomédicaments - Thérapie moléculaire..... | 53 |
| 2.3.3.3.1 Les Classifications possibles des biomédicaments..... | 53 |
| 2.3.3.3.1.1 Classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)..... | 54 |
| 2.3.3.3.1.2 Classification pharmacologique..... | 56 |
| 2.3.3.3.1.3 La classification par aires thérapeutiques..... | 57 |
| 2.3.3.3.2 Les biomédicaments : chiffres clés..... | 57 |
| 2.3.3.3.3 Les biomédicaments: Amélioration du service médical rendu (ASMR)..... | 58 |
| 2.3.3.3.4 Différents types de biomédicaments..... | 58 |
| 2.3.3.4.4.1 Les anticorps monoclonaux..... | 59 |
| 2.3.3.4.4.2 Les vaccins anti cancer..... | 67 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.3.4.4.3 Les Cytokines..... | 68 |
| 2.3.3.4.4.4 Les anti angiogéniques - Thérapies ciblées | 69 |
| 2.3.3.4.4.5 Les inhibiteurs de la tyrosine kinase – Thérapies ciblées..... | 72 |
| 2.3.3.4.4.6 Les inhibiteurs de mTor- Thérapies ciblées | 76 |
| 2.3.3.4.4.7 Les inhibiteurs de BRAF- Thérapies ciblées..... | 77 |
| 3. Les traitements par biothérapies..... | 78 |
| 3.1 Champs d’application des biothérapies | 78 |
| 3.2 Critères de choix d’une biothérapie | 79 |
| 3.3 Modalités de prescription des biothérapies..... | 81 |
| 3.4 Bilan pré thérapeutique | 82 |
| 3.5 Prise en charge pluridisciplinaire | 83 |
| 3.5.1 Les unités de concertation pluridisciplinaire (UCP) | 83 |
| 3.5.2 Le rôle du chirurgien dentiste..... | 83 |
| 3.6 Contre-indications relatives aux traitements par biothérapie en oncologie | 86 |
| 3.7 Effets secondaires aux traitements | 87 |
| 3.7.1 Conséquences générales | 87 |
| 3.7.2 Conséquences bucco dentaires..... | 87 |
| 3.7.2.1 Manifestations bucco faciales d’affections systémiques | 88 |
| 3.7.2.2 Atteintes des muqueuses buccales | 88 |
| 3.7.2.2.1 La mucite | 88 |
| 3.7.2.2.1.1 Description | 88 |
| 3.7.2.2.1.2 Différents types de mucites | 90 |
| 3.7.2.2.1.2.1 Les mucites chimio et radio induites | 90 |
| 3.7.2.2.1.2.2 Les mucites induites par les thérapies ciblées..... | 91 |

| | |
|--|-----|
| 3.7.2.2.1.3 Les molécules responsables | 92 |
| 3.7.2.2.1.3.1 Les anticorps monoclonaux..... | 92 |
| 3.7.2.2.1.3.2 Les inhibiteurs des tyrosines kinases..... | 94 |
| 3.7.2.2.1.3.3 Les inhibiteurs mTOR | 94 |
| 3.7.2.2.1.3.4 Les anti angiogéniques | 96 |
| 3.7.2.2.2 Les réactions lichénoïdes | 97 |
| 3.7.2.2.2.1 Description | 97 |
| 3.7.2.2.2.2 Imatinib (Glivec®)..... | 97 |
| 3.7.2.2.3 Les glossites migratrices bénignes | 98 |
| 3.7.2.2.3.1 Description | 98 |
| 3.7.2.2.3.2 Les molécules responsables | 99 |
| 3.7.2.2.4 Les hyperkératoses secondaires | 100 |
| 3.7.2.2.5 Autres toxicités rencontrées..... | 101 |
| 3.7.2.2.5.1 Les dysgueusies | 101 |
| 3.7.2.2.5.2 Les dyschromies..... | 103 |
| 3.7.2.3 Ostéonécroses des mâchoires (ONM)..... | 104 |
| 3.7.2.3.1 Description..... | 104 |
| 3.7.2.3.1.1 Aspects cliniques..... | 104 |
| 3.7.2.3.1.2 Epidémiologie | 105 |
| 3.7.2.3.1.3 Facteurs déclenchants..... | 105 |
| 3.7.2.3.1.4 Facteurs de risque | 106 |
| 3.7.2.3.1.5 Classifications..... | 108 |

| | |
|--|------------|
| 3.7.2.3.1.6 Aspect radiologique | 110 |
| 3.7.2.3.1.7 Diagnostic différentiel..... | 111 |
| 3.7.2.3.1.8 Complications..... | 112 |
| 3.7.2.3.2 Les molécules responsables..... | 112 |
| 3.7.2.3.2.1 Le denosumab (Xgeva®)..... | 112 |
| 3.7.2.3.2.2 Les molécules anti angiogéniques..... | 114 |
| 3.7.2.3.2.2.1 Le sunitinib (Sutent®)..... | 114 |
| 3.7.2.3.2.2.2 Le bevacizumab (Avastin®)..... | 115 |
| 3.7.2.3.2.3 Le sorafénib (Nexavar®) | 116 |
| 4. Rôle du chirurgien dentiste..... | 117 |
| 4.1 Définition | 117 |
| 4.2 Conduite à tenir | 118 |
| 4.2.1 Avant l'initiation des thérapeutiques anticancéreuses | 118 |
| 4.2.1.1 Bilan clinique et radiologique..... | 118 |
| 4.2.1.2 Information du patient..... | 119 |
| 4.2.1.3 Recommandations ANSM | 119 |
| 4.2.1.3.1 Déclarations des effets indésirables – pharmacovigilance | 119 |
| 4.2.1.3.2 Formulaire de déclaration élaboré pour les patients..... | 121 |
| 4.2.1.3.3 Fiche de déclaration pour les professionnels de santé..... | 123 |
| 4.2.2 Pendant les thérapeutiques anticancéreuses | 124 |
| 4.2.2.1 Prévention des complications infectieuses | 124 |
| 4.2.2.2 Prévention et conduite à tenir en cas d'ostéonécrose..... | 125 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 4.2.2.2.1 | Prise en charge des patients candidats à un traitement par denosumab, bevacizumab ou sunitinib dans le cadre d'une pathologie maligne | 126 |
| 4.2.2.2.2 | Prise en charge des patients traités par biothérapies dans le cadre de pathologie maligne sans signes évidents d'ostéonécrose | 126 |
| 4.2.2.2.3 | Prise en charge des cas d'ostéonécrose avérée | 130 |
| 4.2.2.2.3.1 | Traitements conservateurs..... | 130 |
| 4.2.2.2.3.2 | Chirurgie..... | 131 |
| 4.2.2.2.3.3 | Traitements adjuvants | 134 |
| 4.2.2.3 | Prévention et prise en charge des lésions muqueuses | 134 |
| 4.2.2.3.1 | Les mucites | 134 |
| 4.2.2.3.2 | Les réactions lichénoïdes induites par l'imatinib..... | 139 |
| 4.2.2.3.3 | Prise en charge des dysgueusies | 139 |
| 4.2.2.3.4 | Les glossites migratrices bénignes..... | 141 |
| 4.2.2.3.5 | Les hyperkératoses secondaires | 141 |
| 4.2.2.3.6 | Les dyschromies | 142 |
| 4.2.3 | Après les thérapeutiques anticancéreuses | 142 |
| 5. | Conclusion | 143 |
| | Table des figures..... | 144 |
| | Bibliographie..... | 146 |

Table des abréviations

AAOMS : the American association of oral and maxillofacial surgeons

AC : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATC : anatomique, thérapeutique et chimique

ATP : adénosine triphosphate

BCR : B cell receptor

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CIP : club interpharmaceutique

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

EMA : agence européenne du médicament

GERS : groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques

GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales

GMB : glossite migratoire bénigne

HAS : haute autorité de santé

HAT : hypoxanthine, aminoptérine et thymidine

HGPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase

HLA : human leukocyte antigen

IG : immunoglobuline

IMC : indice de masse corporelle

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

IRM : imagerie par résonance magnétique

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique

LMC : leucémie myéloïde chronique

NCI : national cancer institute

NK : natural killer

OMS : organisation mondiale de la santé

PDGF-R : platelet-derived growth factor receptors

PTH : parathormone

RAG : recombination activating gene

SFSCMFCO : société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

TCR : T cell receptor

TKI : tyrosine kinase inhibitor

TNM : tumeur, ganglions lymphatiques, métastases

UCP : unités de concertation pluridisciplinaire

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

1. Introduction

Les biothérapies révolutionnent depuis quelques années la prise en charge des patients atteints de cancer. Ce sont des traitements récents en plein essor qui préfigurent en partie la médecine de demain.

Particulièrement prometteuses en oncologie, elles sont la cible de nombreux projets de recherche en cours d'évaluation.

Basées sur la biologie, ces thérapeutiques diffèrent des médicaments traditionnels produits par synthèse chimique.

Les biothérapies peuvent agir sur le cancer à différents niveaux en marquant les cellules cancéreuses pour faciliter leur destruction ou bien encore en augmentant la puissance d'action des cellules immunitaires ou en empêchant le développement de métastases dans l'organisme.

Ces thérapeutiques innovantes prennent donc une place de plus en plus importante. L'odontologiste doit se familiariser avec ces nouveaux traitements ainsi que sur leurs utilisations et leurs effets secondaires, en particulier au niveau buccal.

Le but de cette thèse est d'informer et guider les odontologistes omnipraticiens dans leur profession au quotidien. Elle propose de sensibiliser les chirurgiens-dentistes sur la conduite à tenir pour les soins, ainsi que sur la prise en charge des séquelles induites par les traitements.

Dans un premier temps, après un rappel sur l'immunité et ses acteurs ainsi que sur la physiopathologie du cancer, nous décrirons les différentes classes de biothérapies. Dans un second temps, nous présenterons les modalités de prescription et de choix des biothérapies par l'oncologue et les conséquences de ces thérapeutiques au niveau général mais également au niveau buccal. Enfin, nous observerons qu'elles sont les conduites à tenir face à ces séquelles et qu'elles sont les précautions à prendre en odontologie.

2. Biothérapies généralités

2.1. Rappel sur l'immunité

(1)(2)

L'immunité désigne la résistance d'un organisme vis à vis d'un agent infectieux ainsi que l'ensemble des réactions tendant à éliminer les substances étrangères.

Le système immunitaire a pour rôle de protéger l'organisme des divers agents pathogènes, tout en assurant la tolérance du soi. Il est important que le système immunitaire différencie les antigènes étrangers et les déterminants du soi mais aussi ses propres constituants altérés (comme les cellules tumorales). La capacité du système immunitaire à ignorer les déterminants du soi est désigné sous le terme d'induction de tolérance.

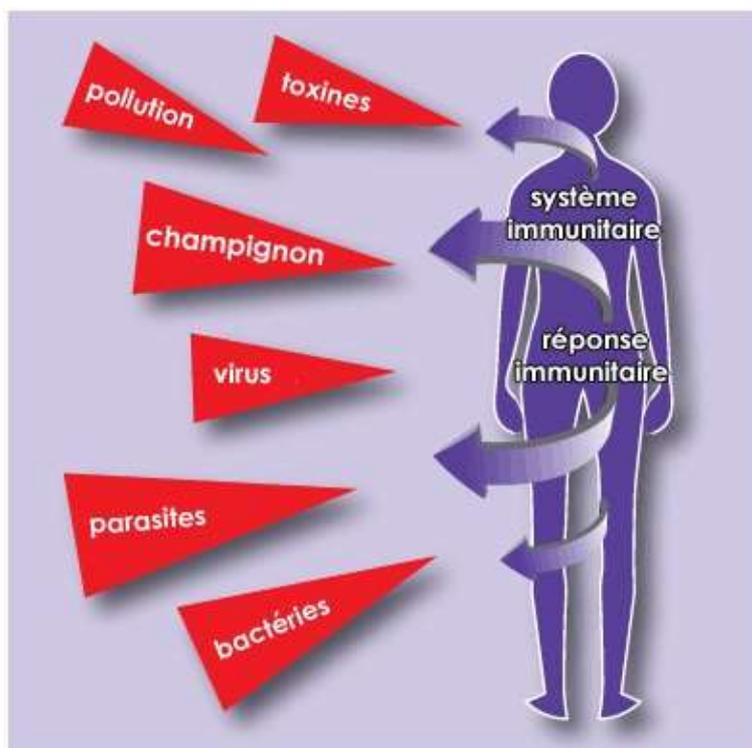


Figure 1: Les défenses du système immunitaire

Les premières barrières de défense sont représentées par la peau et les épithéliums digestifs et respiratoires. Lorsque ces premières barrières ne suffisent pas, le système immunitaire hématopoïétique est sollicité avec, dans un premier temps, la mise en place de l'immunité innée (non spécifique) d'action immédiate qui fait intervenir des cellules phagocytaires puis dans un second temps l'immunité adaptatrice (immunité spécifique) qui se développe quelques jours après.

L'immunité spécifique et non spécifique sont étroitement liées.

Le système immunitaire est un ensemble d'organes, de cellules et de molécules. Ce dernier se nomme également système lymphoïde et est composé d'organes centraux et d'organes et de tissus secondaires.

2.1.1 Les acteurs de l'immunité

2.1.1.1 Les organes de l'immunité

(2) (3)

Les organes lymphoïdes primaires, dits centraux, sont la moelle osseuse et le thymus (glande située à la base du cou). Ce sont les précurseurs des cellules immunocompétentes (lymphocytes, macrophages). Ils sont produits par la moelle osseuse hématopoïétique. Certains lymphocytes y poursuivent leur maturation pour donner naissance aux lymphocytes B. D'autres migrent vers le thymus et donnent, après maturation, les lymphocytes T. A l'issue de cette dernière, les lymphocytes sont libérés dans la circulation sanguine.

Les organes et tissus lymphoïdes périphériques comprennent des organes encapsulés, les ganglions lymphatiques et la rate, et des accumulations de tissu lymphoïde distribué principalement au niveau des muqueuses : le système immunitaire commun au muqueuse ou MALT (pour mucosa-associated lymphoid tissue). Ces organes et tissus sont colonisés par les cellules immunocompétentes matures synthétisées dans les organes centraux. Au sein de ces organes, les lymphocytes T et B côtoient d'autres cellules immunocompétentes, comme les macrophages, avec lesquelles ils échangent des

informations nécessaires au bon déroulement de la réponse immunitaire, et se multiplient. La cohérence du système est assurée par la circulation de ces cellules par voie sanguine et lymphatique.

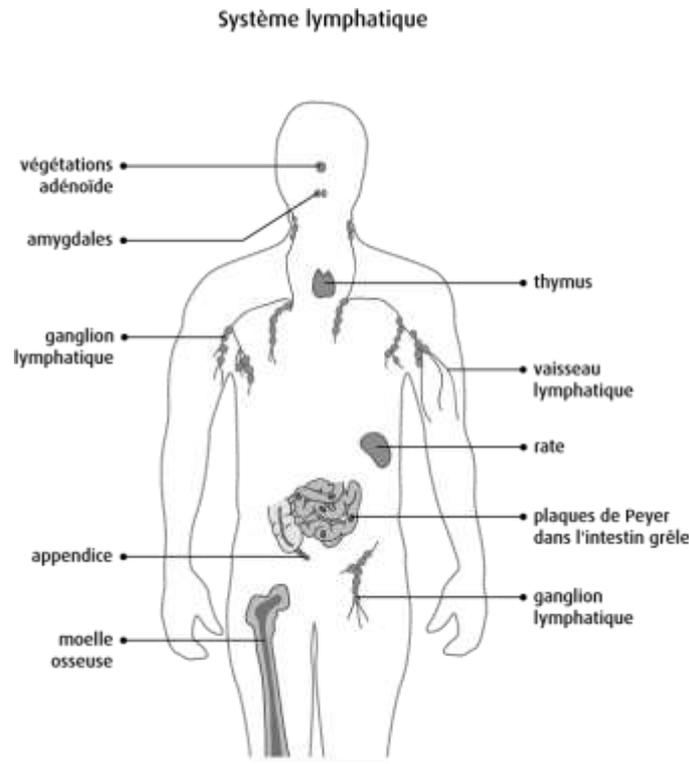


Figure 2: Les organes lymphoïdes

2.1.1.2 Les cellules immunocompétentes

(4)

La réponse immunitaire fait intervenir plusieurs types de cellules dites immunocompétentes, faisant partie de la famille des leucocytes. Ces cellules sont réquisitionnées en cas d'échec des premières lignes de défense (immunité non spécifique) de l'organisme représentées par les cellules phagocytaires et par les molécules du système du complément.

Parmi ces cellules immunocompétentes nous retrouvons : les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigènes

2.1.1.2.1. Les lymphocytes

Ils représentent un type de globule blanc. Ils sont présents dans le sang, la lymphe et dans tous les organes lymphoïdes. Deux types principaux de lymphocytes coexistent : les lymphocytes B et T. Ce sont les cellules effectrices de l'immunité spécifique.

2.1.1.2.1.1 Les lymphocytes B

Ils mûrissent dans la moelle osseuse puis se déplacent jusqu'aux ganglions lymphatiques et la rate.

Ils ont pour mission principale de fabriquer des protéines (anticorps) après s'être transformés en plasmocytes sous l'influence de cytokines (molécules solubles permettant aux cellules de communiquer entre elles). Ils possèdent à leur surface des récepteurs pour l'antigène : les BCR (B cell receptor). Le BCR est une immunoglobuline membranaire (Igm).

Ils expriment également les molécules du CMH de classe I (cellules nucléées) et les cellules CMH de classe II ce qui en fait des cellules présentatrices d'antigènes.

2.1.1.2.1.2 Les lymphocytes T

Ils proviennent de la moelle osseuse mais mûrissent dans le thymus puis se regroupent dans les ganglions lymphatiques et dans la rate. Comme pour les lymphocytes B, les lymphocytes T possèdent des structures de reconnaissance (récepteurs) grâce auxquelles, chacun d'entre eux reconnaît un antigène spécifique. Le récepteur pour l'antigène se nomme le TCR (T cell receptor). Le récepteur des lymphocytes T ne reconnaît que des antigènes protéiques contrairement au lymphocyte B. C'est à dire que les protéines doivent être découpées en peptides qui sont ensuite liées à des molécules CMH. Les antigènes peptidiques, pour être reconnus par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendus accessibles à un récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de présentation de l'antigène (peptides) est assurée

par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Le CMH humain est dénommé HLA (Human Leukocyte Antigen).

Il existe plusieurs sous population de lymphocytes T caractérisés par la présence de protéines membranaires spécifiques :

*Les lymphocytes CD8 (cytotoxiques) qui ont pour fonction spécifique de détruire les cellules infectées.

*les lymphocytes CD4 (helper) qui assurent la coordination entre les différentes cellules de la réponse immunitaire. Ils activent les cellules de la réaction immunitaire c'est à dire les macrophages, les lymphocytes B et les lymphocytes T cytotoxiques.

2.1.1.2.1.3 Les lymphocytes ni T ni B

Parmi les cellules immunocompétentes, il existe également les cellules « natural killer » qui sont fabriquées dans la moelle osseuse. Elles portent leur nom grâce à leur pouvoir cytotoxique direct sur les cellules anormales (cellules infectées par des virus ou cellules cancéreuses).

2.1.1.2.2 Les cellules présentatrices d'antigène (CPA)

Les cellules présentatrices d'antigène entourent les éléments étrangers. Puis, elles présentent l'antigène aux lymphocytes T et B. Ces derniers peuvent alors reconnaître les intrus et mettre en place une réponse. On trouve plusieurs types de CPA :

- Les phagocytes : Il s'agit de gros globules blancs. Ils entourent, absorbent et digèrent les substances étrangères ou les cellules altérées (phagocytose) puis, une fois décomposées, les substances étrangères vont être reconnues et détruites par les lymphocytes B et T. Il existe deux types de phagocytes : les monocytes au niveau de la circulation sanguine et les macrophages que l'on retrouve dans les tissus et organes.

- Les cellules dendritiques : Il s'agit d'un autre type de globule blanc retrouvé dans les ganglions lymphatiques, la peau et certains organes. Ces dernières absorbent les antigènes, les décomposent puis incitent les lymphocytes T à les détruire.
- Les lymphocytes B : Ils captent l'antigène par le récepteur BCR

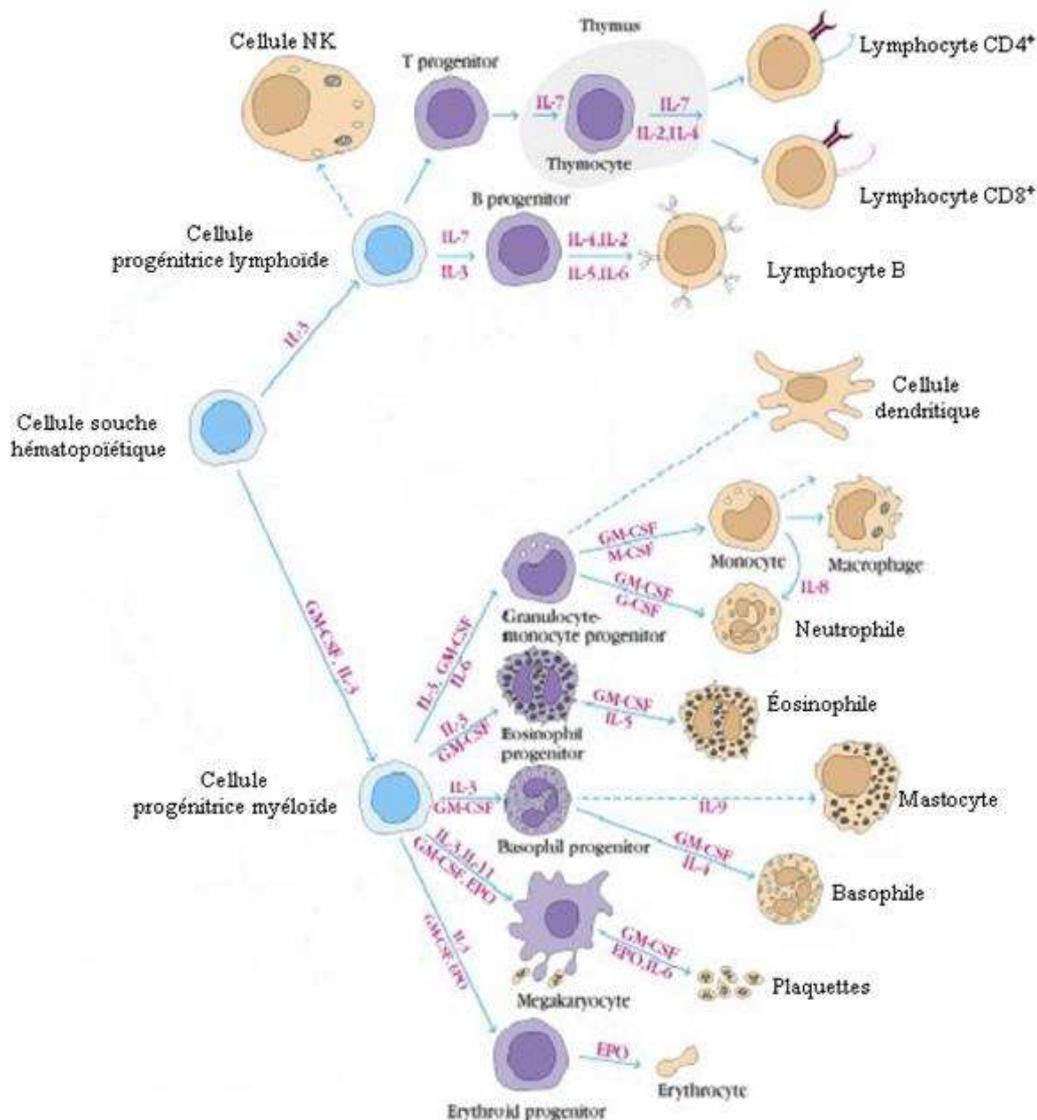


Figure 3: Les différentes lignées de cellules immunocompétentes

2.1.1.3 Les molécules du système immunitaire

Les cellules immunitaires exercent leurs fonctions par l'intermédiaire de molécules qu'elles produisent. Les anticorps, les cytokines et le système du complément correspondent à ces molécules.

2.1.1.3.1 Les anticorps

Il s'agit d'immunoglobulines synthétisées par les lymphocytes B. Elles sont constituées de 4 chaînes : deux lourdes et deux légères identiques réunies par des ponts disulfures. Ces immunoglobulines ont une forme de Y. Les deux branches de l'Y constituent les fragments Fab (fragment antigen bonding) dont les extrémités sont les sites de fixation de l'antigène, tandis que le pied de l'Y, appelé Fc (fragment cristallisable), est le support des fonctions effectrices spécifiques. Les anticorps synthétisés par les plasmocytes se lient à l'antigène pour former des complexes immuns éliminés par les phagocytes. On constate la présence de différents types d'anticorps. Les immunoglobulines G, M, A, E et D.

2.1.1.3.2 Les cytokines

Ce sont des substances chimiques fabriquées par de nombreuses cellules du système immunitaire. Ce sont des messagers qui permettent aux cellules de communiquer entre elles. De plus, elles participent au déclenchement de la réaction immunitaire. Certaines cytokines sont utilisées pour inciter le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses. Ce sont entre autre :

- * Les facteurs de stimulation des colonies
- * Les interférons
- * Les interleukines
- * Les facteurs de nécrose tumorale

2.1.1.3.3 Le système du complément

Il est constitué de plusieurs protéines circulant dans le sang. Elles circulent jusqu'à ce qu'elles soient activées par des anticorps. Cela se nomme la cascade du complément. Le système du complément aide les anticorps à éliminer les envahisseurs, il attire les phagocytes vers les éléments à éliminer et aide à la destruction de ces éléments.

2.1.2 Déroulement de la réponse immunitaire

(5) (6) (7)

Lors de la réaction immunitaire, les cellules immunitaires vont intervenir. Elles vont produire des effecteurs dont le rôle est de détruire l'antigène.

Quand l'antigène pénètre dans l'organisme, il va être endocyté par des cellules présentatrices d'antigène c'est à dire des monocytes (dans le sang) ou des macrophages (dans les tissus).

Une fois capturé, l'antigène, qui est composé de protéines et d'acides aminés, va être modifié. Les protéines vont être coupées en plusieurs peptides de 9 acides aminés. Des éléments vont capter ces peptides de 9 acides aminés puis vont migrer pour présenter celui ci à l'extérieur, sur la membrane. Ils sont associés à des molécules de présentation, les molécules HLA du système d'histocompatibilité.

Le peptide est ensuite reconnu de façon « spécifique » par les lymphocytes T. Les lymphocytes B, quant à eux, produiront des anticorps en reconnaissant l'antigène directement sous sa forme native. Les lymphocytes B et T sont capables de communiquer entre eux grâce aux cytokines.

La liaison entre l'antigène et le lymphocyte provoque des modifications chez ce dernier. C'est la transformation lymphoblastique. Elle précède la phase de prolifération clonale avec production de cellules filles (cellules activées), composées de cellules dites effectrices (les cellules effectrices permettent la destruction de l'antigène) et de cellules dites mémoires (les cellules mémoires sont spécifiques de l'antigène et ont une durée de vie longue. Elles se multiplient à chaque stimulation antigénique).

Les cytokines interviennent dans la réaction en stimulant l'activité des cellules.

Enfin lorsqu'il n'y a plus d'antigène, la réaction s'arrête mais il reste des lymphocytes T ou B mémoires qui permettront une réaction plus rapide lors d'une seconde attaque.

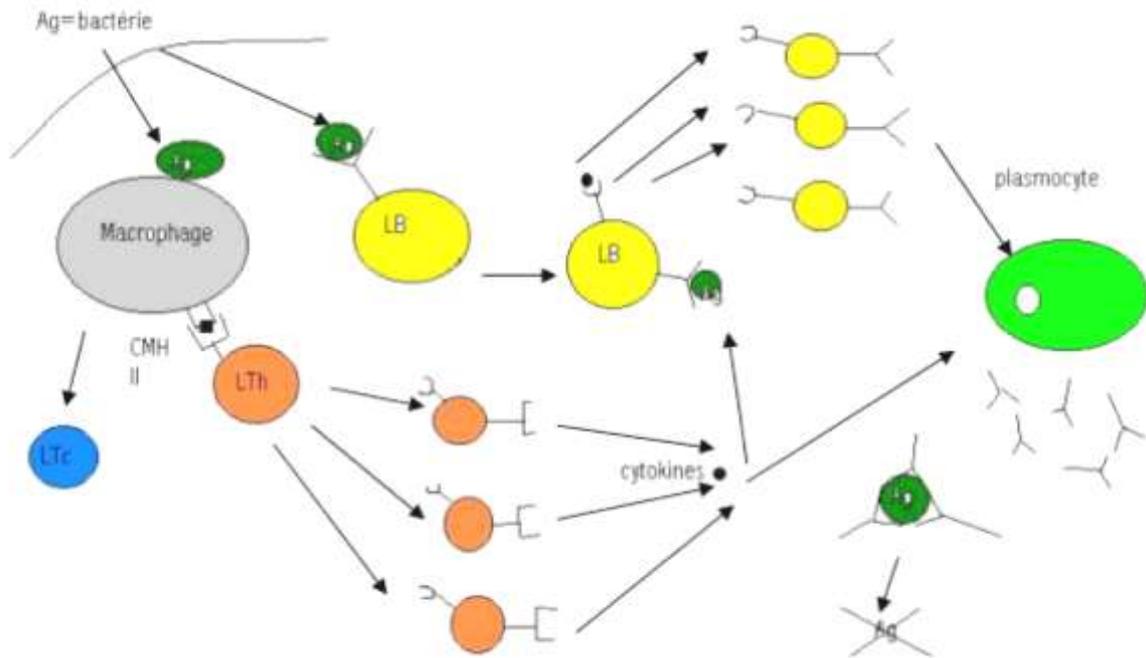


Figure 4: Le déroulement de la réponse immunitaire

Le dérèglement de la réaction immunitaire est à l'origine de manifestations pathologiques telles que les états d'hypersensibilité, des maladies auto immunes ou des déficits immunitaires pouvant être responsables d'infections ou de cancers.

2.2 Rappel sur le cancer

2.2.1 Généralités

(8)

Le cancer est une maladie qui a pour mécanisme «une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante». Cela s'oppose à la prolifération contrôlée qui caractérise les tissus «normaux» et qui n'intervient que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression et les pertes naturelles par vieillissement (homéostasie tissulaire). Une tumeur correspond donc à une perte de contrôle accidentelle de la régulation des cellules qui aboutit à une prolifération anarchique. Cette prolifération désordonnée de cellules peut à terme, entraîner un envahissement des tissus voisins et former des métastases. Ce risque augmente avec le vieillissement des cellules. Ce dernier peut être accéléré par plusieurs facteurs environnementaux tels que le tabac, le soleil, etc.

L'origine des cancers est dite « multifactorielle ». Le risque de développer cette pathologie augmente avec deux notions. Tout d'abord, avec l'association de plusieurs facteurs cancérigènes et d'autre part avec l'importance de l'exposition au risque dans la quantité (effet/dose) et le temps (précocité et durée d'exposition).

Parmi les causes connues des cancers il existe, tout d'abord, les facteurs de risque professionnels, c'est à dire, lorsque les individus sont exposés à certaines substances (amiante par exemple) ou aux radiations ionisantes (pour les radiologues par exemple) ou bien même lorsqu'ils utilisent des produits anti cancéreux.

Les facteurs de risque sociaux tel que le tabac, l'alcool, l'alimentation non équilibrée, le soleil, les sexualités à risque font également parti des étiologies fréquentes des cancers. Notons également que les facteurs de risques viraux comme l'hépatite C ou le papilloma-virus font également partie des causes connues des cancers.

Il existe également des facteurs de risque génétiques comme certaines maladies génétiques ainsi que les cancers familiaux.

Selon une étude de l'Institut National du Cancer de 2003 et 2007, publiée en 2010 la mortalité du cancer en France serait de 147 800 morts par an avec 33% de décès chez les hommes (première cause de décès chez les hommes) et de 23% de décès chez les femmes (deuxième cause de mortalité chez les femmes après les maladies cardiovasculaires).

Les principaux cancers pour les hommes sont :

- Le cancer du poumon à 42,9%
- Le cancer du côlon rectum à 14,7%
- Le cancer de la prostate à 13,2 %

Les principaux cancers pour les femmes sont :

- Le cancer du sein à 17,4%
- Le cancer du poumon à 9,5%
- Le cancer du colon rectum à 8,5%

Selon l'institut de veille sanitaire, en 2008, ce sont près de 3 millions de personnes de 15 ans et plus en France qui vivent avec un cancer ou qui en ont guéri.

2.2.2 Histoire naturelle du cancer

(8)

L'histoire naturelle de la plupart des tumeurs malignes suit un schéma en quatre étapes :

- Transformation tumorale d'une cellule
- Expansion clonale de la cellule cancéreuse
- Croissance de la masse tumorale qui devient cliniquement détectable et l'invasion locale avec envahissement loco régional par le tissu cancéreux
- Dissémination des cellules cancéreuses à distance du foyer initial avec formation de foyers tumoraux secondaires : les métastases

Cette progression tumorale est liée à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses. En effet des variantes du clone initial vont apparaître progressivement entraînant une hétérogénéité de la tumeur. Ces clones modifiés vont avoir des comportements prolifératifs, invasifs, antigéniques ou encore une sensibilité inégale à la chimiothérapie.

2.2.2.1 Etats pré cancéreux et phase initiale du cancer

Observons dans un premier temps les **états pré cancéreux et la phase initiale du cancer**.

Tous les épithéliums reposent sur une membrane basale qui sépare les cellules épithéliales du tissu conjonctivo-vasculaire sous jacent appelé chorion. Le développement d'un carcinome (cancer d'origine épithéliale) débute par un développement intra épithéliale composé de deux étapes : les dysplasies et le carcinome in situ.

Les lésions pré cancéreuses sont des défauts histo-pathologiques qui peuvent aboutir à l'apparition d'un cancer. Certaines lésions précancéreuses sont appelées dysplasies. Il s'agit de troubles acquis de l'homéostasie cellulaire qui altèrent le contrôle de la prolifération et de la maturation cellulaire. Ces dysplasies ne sont décrites que dans les épithéliums et sont des lésions pré cancéreuses, elles peuvent se transformer en cellules cancéreuses par accumulation d'autres anomalies génétiques. La science définit plusieurs grades de dysplasie : légère, modérée et sévère.

Au niveau des épithéliums (séparés du tissu conjonctif par une membrane basale bien marquée) il est possible de décrire un stade de carcinome in situ. Dans ce cas, la prolifération de cellules épithéliales cancéreuses ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium et donc n'envahit pas le tissu conjonctif. Ce carcinome est dit non invasif. Il peut demeurer non invasif pendant une longue durée mais évolue dans la majorité des cas en un carcinome invasif. Le schéma d'évolution est fréquemment : dysplasie puis carcinome in situ puis carcinome invasif.

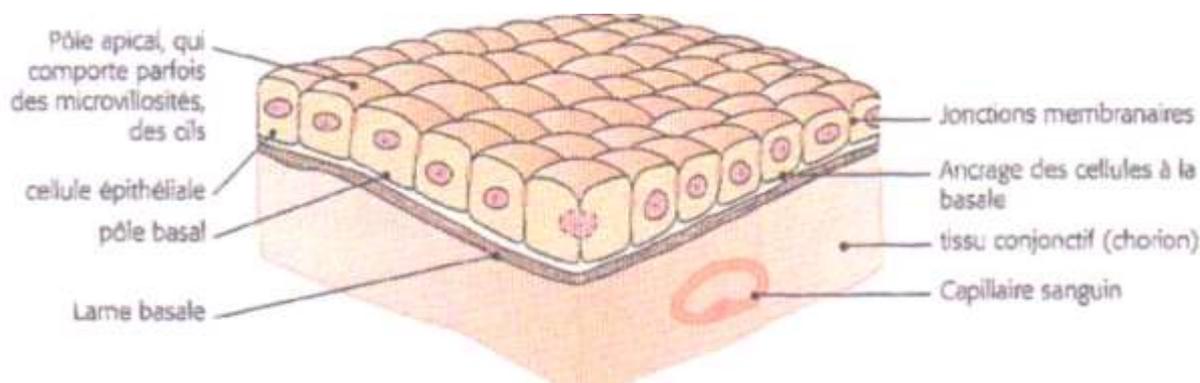


Figure 5: schéma d'organisation d'un épithélium simple

2.2.2.2 Phase locale du cancer

(9)

A présent observons la **phase locale du cancer avec l'invasion**.

Une tumeur est composée de cellules tumorales et de substances extracellulaires qui accompagnent les cellules tumorales (= le stroma).

Au niveau des épithéliums, les cellules cancéreuses envahissent le tissu conjonctif sous-jacent en franchissant la membrane basale. Le stroma du cancer, c'est à dire l'environnement extracellulaire, (notamment l'angiogénèse) est indispensable à la croissance de la tumeur et s'élabore lors de la phase d'invasion. Les tumeurs solides sont dites « angiogénèse- dépendantes ». L'angiogénèse tumorale est induite directement ou indirectement par la tumeur elle-même. Un foyer métastatique privé de l'angiogénèse arrête sa croissance. Si la formation de néo vaisseaux est restaurée, la croissance tumorale redémarre. Il s'agit donc d'une cible de choix dans les traitements anti cancéreux.

Les cellules cancéreuses envahissent les structures, de proche en proche. C'est une extension par contiguïté. Deux mécanismes sont en jeu :

- La mobilité des cellules cancéreuses qui se dispersent dans le tissu en s'insinuant entre les structures préexistantes
- La destruction des structures préexistantes par des protéases d'origine tumorale.

L'extension locale est généralement accompagnée de signes cliniques tel que des douleurs, des ictères dans les cancers du pancréas, ou encore d'hématurie dans les cancers du rein par exemple. D'autres manifestations existent. Elles ne sont pas dues à l'extension locale mais aux manifestations des différentes substances sécrétées par la tumeur (syndromes paranéoplasiques).

L'invasion des structures dites normales d'un tissu est une caractéristique des cellules tumorales.

Cette extension locale va déterminer la possibilité de pratiquer une résection chirurgicale ou non. La resécabilité de la tumeur est un facteur pronostic majeur.

La classification TNM (tumeur, ganglions lymphatiques, métastases) est utilisée et se base sur :

- La taille de la tumeur primitive et de son degré de propagation dans les tissus voisins (TUMEUR)
- La propagation du cancer aux ganglions lymphatiques voisins (taille et nombre) (GANGLIONS LYMPHATIQUES)
- La propagation du cancer à distance du site initial (METASTASES)

Il s'agit d'un système de classification permettant de spécifier l'étendue de nombreuses tumeurs.

Certains éléments sont à prendre en compte pour le pronostic :

- La profondeur de l'extension
- La présence d'embolies tumorales c'est à dire la présence d'amas de cellules cancéreuses dans les vaisseaux. Cela signifie que la tumeur a atteint la circulation et donc qu'il y a un risque qu'elle soit déjà disséminée.

2.2.2.3 Dissémination métastatique

(10)

La dernière phase est le **stade de dissémination métastatique**.

Les métastases sont des foyers secondaires situés à distance d'un foyer initial. Cette dissémination est due à la circulation des cellules tumorales qui s'implantent à distance et forment d'autres foyers cancéreux. Leur croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive.

Il faut distinguer trois voies de dissémination : sanguine, lymphatique et cavitaire (plèvre, cavité péritonéale, etc.)

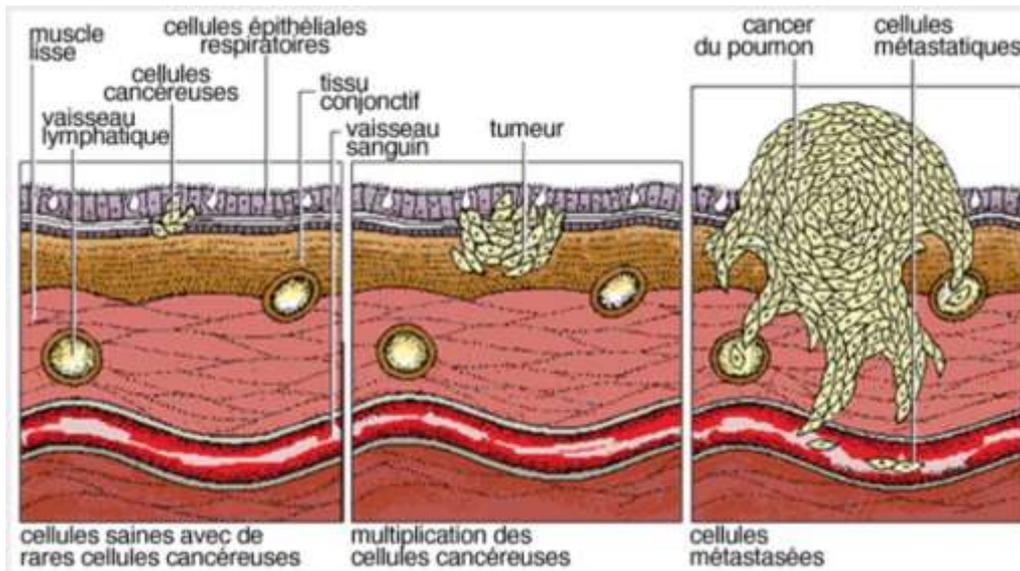


Figure 6: Les différentes phases de progression du processus tumoral

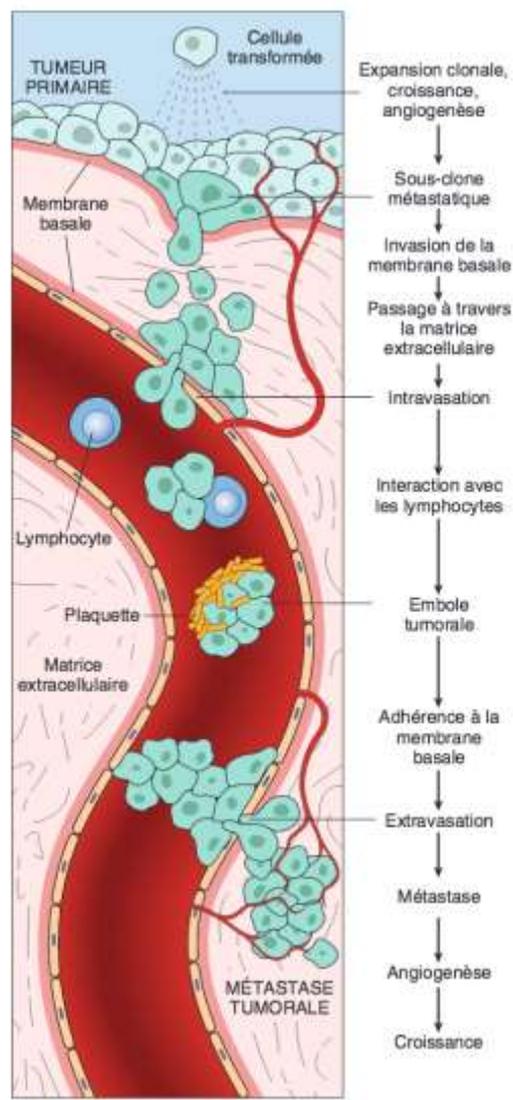


Figure 7: La dissémination métastatique par voie sanguine

2.2.3 Immunologie des tumeurs

(8) (11) (12) (13) (14)

La théorie de l'immunosurveillance des tumeurs a d'abord été décrite par Ehrlich au début du siècle puis reprise par Burnett et Thomas, reconnaissant un rôle majeur du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération tumorale. Cette théorie semblait expliquer l'augmentation de la fréquence des cancers avec l'âge parallèlement à la diminution du pouvoir de défense du système immunitaire. Cependant ces observations ont été contredites par d'autres résultats expérimentaux qui démontraient que la fréquence de survenue de tumeurs spontanées n'était pas plus élevée chez des souris thymoprives (dépourvues de lymphocytes T) que chez les souris immunocompétentes.

Ce n'est qu'au cours de ces vingt dernières années que des arguments moléculaires ont permis d'affirmer que les tumeurs sont reconnues par le système immunitaire et que ce dernier peut contrôler le développement de celles-ci, soit de façon spontanée soit après manipulation.

2.2.3.1 Arguments en faveur d'un rôle du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération tumorale

Les arguments en faveur d'un contrôle du système immunitaire dans la prolifération tumorale sont des arguments de type expérimental, épidémiologique et clinique.

- Arguments expérimentaux: Prehn et Foley ont mis en évidence le caractère immunogénique des tumeurs en utilisant des souris. Ainsi, dans les premières expériences ils ont introduit des tumeurs chez les souris par l'utilisation d'un cancérigène chimique, le méthyl-cholanthrène. Puis ils ont procédé à l'exérèse de ces tumeurs. Ils ont ensuite démontré qu'après greffe de ces tumeurs, ces dernières se développaient beaucoup plus vite chez des souris naïves que chez des souris ayant déjà été porteuses de ces tumeurs. Ces résultats constituaient donc la première preuve expérimentale du rôle du système immunitaire dans le contrôle de la prolifération tumorale.

Plus récemment le groupe de Schreiber a montré que des souris présentant une déficience du gène RAG (*Recombination activating gene*: gène indispensable au réarrangement des gènes des immunoglobulines et du récepteur T) étaient dépourvues de lymphocytes T matures et présentaient une fréquence accrue de tumeurs (spontanées ou chimio induites).

- Arguments épidémiologiques: une augmentation de la fréquence de survenue de certains cancers a été observée au cours de plusieurs situations cliniques associées à des déficits immunitaires de type cellulaire. Ces déficits peuvent être primitifs (d'origine génétique) ou acquis.

Les déficits immunitaires primitifs d'origine génétique sont rencontrés dans des pathologies telles que la trisomie 21 (déficit fonctionnel des lymphocytes T et involution thymique) où le taux de leucémie est environ 20 fois plus élevé que dans la population « normale ».

On retrouve également ces déficits congénitaux dans l'ataxie-télangiectasie, avec une anomalie quantitative et qualitative des lymphocytes T associé à un déficit de nombreuses immunoglobulines. Dans cette pathologie le risque de lymphomes et de leucémies est accru.

Les déficits immunitaires acquis sont rencontrés dans des situations cliniques tel que le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Le sarcome de Kaposi ainsi que les lymphomes non hodgkiniens de type immunoblastique sont des cancers souvent observés au cours de l'évolution de la maladie. Le risque augmente avec le degré d'immunosuppression.

Les déficits immunitaires acquis peuvent être observés également en cas de prise de traitements immunosuppresseurs. Ces derniers sont prescrits majoritairement lors des greffes d'organe pour éviter les rejets. L'incidence des cancers chez ces patients immunodéprimés est de 5 à 6 % soit un risque multiplié par cent par rapport à une population générale du même âge. Certains lymphomes non hodgkiniens régressent spontanément lors de l'arrêt du traitement immunosuppresseur ce qui renforce à nouveau l'existence d'une relation entre le développement des cancers et un déficit du système immunitaire.

- Arguments cliniques chez l'homme : des régressions spontanées partielles ou totales ont été observées chez 1 à 2 % des patients atteints de mélanome ou de cancer du rein. Une réaction immunitaire cytotoxique dirigée contre les cellules malignes a été démontrée dans certaines situations cliniques suggérant une implication certaine du système immunitaire dans la régression des tumeurs.

2.2.3.2 Bases moléculaires de la reconnaissance par le système immunitaire des cellules tumorales

C'est au début des années 1990 que le groupe de Boon a identifié et caractérisé le premier antigène tumoral chez l'homme. Ceci a constitué une étape majeure pour l'immunologie des tumeurs. Les antigènes tumoraux ont d'abord été caractérisés chez des patients atteints de mélanome car les lignées tumorales étaient plus faciles à obtenir par rapport à d'autres tumeurs. Aujourd'hui, les antigènes tumoraux de nombreuses tumeurs ont été identifiés et leur nombre croît de façon exponentielle. La nature des antigènes tumoraux a révélé que certains d'entre eux étaient spécifiques du tissu tumoral mais dans la plupart des cas ces antigènes pouvaient également être exprimés par des tissus sains.

Ces antigènes tumoraux sont classés en cinq catégories :

- Les antigènes spécifiques de tumeurs
- Les antigènes « cancer testis »
- Les antigènes de différenciation mélanocytaire
- Les antigènes surexprimés dans les tumeurs
- Les antigènes viraux

*Les antigènes spécifiques de tumeurs peuvent être des protéines mutées ou issues d'un changement de lecture d'un gène normal. De nombreuses protéines entrant en jeu, dans les voies de signalisation (caspase, Ras ...) ou dans le cycle cellulaire, présentent des mutations dans les tumeurs. Ainsi ces protéines mutées peuvent jouer un rôle dans le processus oncogène et conférer des avantages pour la prolifération des cellules tumorales.

Les antigènes spécifiques peuvent aussi être les régions variables des immunoglobulines (idiotype). On retrouve des idiotypes dans certains lymphomes avec un idiotype différent pour chaque lymphome.

*Les antigènes « cancer testis » sont des protéines tumorales avec un motif d'expression restreint, généralement limité aux cellules germinales et les tissus trophoblastiques, mais ils sont également exprimés dans divers cancers humains.

*Les antigènes de différenciation tissulaire ont été mis en évidence dans les mélanomes. Ils ne sont exprimés que dans les tissus de la peau. Ce sont des antigènes fréquemment reconnus par les lymphocytes T des patients atteints de cancer.

*Les antigènes surexprimés dans les tumeurs sont des antigènes ubiquitaires surexprimés dans plusieurs tumeurs mais dont l'expression s'étend à de nombreux tissus normaux.

*Les antigènes viraux sont impliqués dans certains cancers. En effet, des virus sont associés à certains cancers et des antigènes dérivés de ces agents pathogènes peuvent être considérés comme des antigènes associés aux tumeurs. Le papillomavirus est retrouvé dans 90% des cas de cancer du col de l'utérus. Les virus de l'hépatite B et C sont également retrouvés dans de nombreux hépatocarcinomes primitifs du foie.

2.2.3.3 Effecteurs immunologiques entrant en jeu dans la réponse anti tumorale

Il existe des réponses immunitaires spécifiques anti tumorales. Les effecteurs de cette réponse sont tout d'abord les anticorps. Dans de nombreux modèles de tumeurs chez les souris, il a été démontré de façon claire que les anticorps représentaient des effecteurs majeurs dans le rejet des tumeurs. En effet différents mécanismes participent à leur activité anti tumorale. La liaison d'un anticorps à un antigène tumoral peut entraîner un signal d'apoptose ou d'inhibition de la prolifération.

Les seconds acteurs sont les lymphocytes. Parmi ces lymphocytes on distingue dans un premier temps les lymphocytes T-CD8. Ils reconnaissent des peptides présentés par les molécules du CMH I. La reconnaissance par les LT CD8 de ces complexes peptide-CMH I à la surface d'une cellule tumorale peut aboutir à la lyse de ces dernières par plusieurs mécanismes :

- Soit par exocytose de granules contenues dans les LT CD8 renfermant de nombreuses enzymes et cytotoxines pouvant induire la mort cellulaire
- Soit par interaction de la molécule Fas de la cellule tumorale avec la Fas-L des LT CD8 qui entraîne une apoptose grâce à l'activation de la voie des caspases.

Il existe également les LT CD4. Il a été démontré que leur action au niveau anti tumorale était une action indirecte. En effet, les LT CD4 producteurs de cytokines jouent un rôle essentiel dans l'induction et la persistance des LT CD8 anti tumoraux. Ils permettent également le recrutement de macrophages et d'éosinophiles au site de la tumeur.

Pour l'immunité naturelle anti tumorale les effecteurs sont tout d'abord les cellules « natural killers » (cellules NK). Il est connu depuis plusieurs années que ces cellules sont très efficaces pour lyser des cellules cancéreuses n'exprimant pas les molécules du CMH de classe I.

Les lymphocytes NKT sont eux aussi impliqués dans cette immunité naturelle.

Les macrophages sont également recrutés dans cette réponse et peuvent exercer une certaine activité anti tumorale.

De ce fait pourquoi la réponse immunitaire est-elle le plus souvent inefficace pour induire une réponse clinique anti tumorale ?

Cela peut provenir d'anomalies fonctionnelles des lymphocytes T en particulier les LT CD8 , ou bien être du à des mécanismes d'échappement de la tumeur avec une modulation de l'expression d'antigènes tumoraux ou une sécrétion de molécules immunosuppressives sécrétées par les tumeurs, ou bien encore par l'expression de molécules anti-apoptotiques par surexpression par la tumeur de gènes de résistance à l'apoptose ou pour finir être dues à l'expression de molécules favorisant l'apoptose des lymphocytes T.

C'est autant de raisons qui impliquent l'utilisation de traitements afin de lutter contre la progression tumorale car le corps humain ne peut à lui seul lutter contre le cancer.

2.2.4 Traitements des pathologies malignes

(15) (16)

Les traitements des pathologies malignes sont variés. Deux familles se distinguent :

- Les traitements loco régionaux tel que la chirurgie ou la radiothérapie

La chirurgie pour les tumeurs solides, permet d'éliminer le foyer principal de la tumeur de façon totale ou partielle. On l'associe le plus souvent avec une chimiothérapie et/ou radiothérapie pour couvrir le risque de maladie résiduelle.

La radiothérapie est une méthode fondée sur l'action biologique des rayonnements ionisants et plus spécialement des rayons X. Le temps d'exposition à ces rayons ainsi que le nombre de séances dépendent du type de tumeur.

- Les traitements systémiques comme la chimiothérapie

Cette dernière désigne les traitements médicamenteux ayant pour but la destruction des cellules cancéreuses par des mécanismes non spécifiques. Certaines chimiothérapies peuvent être administrées par voie orale ou par voie intraveineuse. La chimiothérapie désigne un principe de traitement qui regroupe un large éventail de médicaments. Véhiculée par le sang elle circule dans tout le corps tandis que la chirurgie et la radiothérapie s'adressent à des zones localisées. Le principe de la chimiothérapie consiste à administrer des substances chimiques capables d'interférer avec le métabolisme des cellules. Cependant, bien qu'elle interagisse avec des macromolécules ou des enzymes identifiées, la chimiothérapie conventionnelle agit sans différence sur les cellules à division rapide des tissus normaux et sur les cellules tumorales. Cette absence de spécificité est à l'origine de nombreux effets indésirables qui limitent considérablement l'usage de la chimiothérapie, et contraint très souvent les thérapeutes à limiter les doses administrées.

Ainsi il a été nécessaire de développer de nouvelles thérapeutiques telles que les thérapies ciblées, les biothérapies issues du vivant qui agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses par reconnaissances de marqueurs spécifiques.

2.3 Les biothérapies – Généralités

2.3.1 Définition

2.3.1.1 Le médicament

(17)

Selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, le médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

2.3.1.2 Le biomédicament

(18)

Selon l'article L.5121-1 tiret 14 modifié du Code de la Santé Publique, un biomédicament quant à lui désigne « tout médicament dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Les biothérapies également nommées « Biological response modifier therapy » stimulent ou inhibent le système immunitaire pour aider le corps à combattre le cancer, les infections ou d'autres maladies. Elles sont basées sur l'utilisation de molécules, de cellules et même dans certains cas de tissus à des fins thérapeutiques.

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

Les champs d'application sont multiples. En effet les biothérapies sont des thérapeutiques en développement constant et peuvent être indiquées dans les

pathologies rhumatismales inflammatoires, en oncologie, en cardiologie, en hématologie, en dermatologie, etc.

Dans cette thèse nous focaliserons nos recherches sur un seul champ d'application qu'est l'oncologie et plus particulièrement les traitements de pathologies malignes par biothérapies.

Les biothérapies ont une structure moléculaire très différente des médicaments chimiques.

Ces derniers sont des molécules produites par synthèses chimiques. Elles sont petites, simples et de bas poids moléculaire. Les biothérapies quant à elles sont des molécules produites à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Elles sont de grande taille, de structure complexe, hétérogène et de poids moléculaire élevé.

2.3.2 Historique

(19)

Nos ancêtres ont pratiqué les biothérapies en ignorant ce concept pendant des années. L'histoire des biothérapies peut être divisée en trois temps. De la préhistoire à nos jours, leur histoire se déroule en trois actes étalés sur plusieurs siècles rythmés de découvertes majeures.

- La préhistoire de la biotechnologie, avec la sédentarisation de l'homme et l'apparition des cultures. Avec le début de l'agriculture, commencent le croisement et la sélection empirique des espèces végétales et animales pour une productivité améliorée et des qualités optimisées. Viennent aussi le brassage de la bière, la vinification ou la fabrication de fromages qui mettent en jeu des procédés de fermentation et l'utilisation de micro-organismes
- Le temps des connaissances et de l'émergence des biotechnologies modernes. A partir du XVIIIème siècle débutent les premières descriptions de micro-organismes et les premières recherches relatives à leur rôle et leurs utilisations. Le médecin britannique Edward Jenner (1749-1823) pose les bases de la vaccination en pratiquant la première inoculation du vaccin contre

la variole. Louis Pasteur s'appuie sur la base de ces travaux pour établir le principe de la vaccination préventive et de l'immunisation et réalise à partir de 1885 les premiers essais du vaccin contre la rage chez l'homme. C'est en jetant les bases de la vaccination que ces deux biothérapeutes modernes ont démontré qu'il était possible de détourner des molécules issues du vivant au profit de la santé humaine.

- Les biothérapies modernes sont apparues à la fin des années 1970 avec deux révolutions majeures :
 - Le clonage (ou synthèse artificielle) d'un acide désoxyribonucléique codant pour une protéine ayant un intérêt thérapeutique. Le premier exemple est l'insuline obtenue quasi simultanément par H.BOYER et W.GILBERT.
 - La génération d'anticorps monoclonaux de spécificité prédéfinie, à l'aide d'une technique d'hybridomes développée par G.KÖHLER et C.MILSTEIN.

Parallèlement, la maîtrise de la culture de cellules humaines ex vivo suivie de leur ré-injection à des patients, a permis d'explorer de nouvelles approches de thérapie cellulaire.

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

Les champs d'application des biothérapies sont aujourd'hui vastes. Elles sont promises à un développement important, touchant des pathologies de plus en plus nombreuses, fréquentes ou rares.

2.3.3 Différentes classes de biothérapies

Les biothérapies sont l'ensemble des traitements basés sur l'emploi d'organismes vivants ou de substances prélevées sur des organismes vivants. Elles recouvrent les thérapies cellulaires (manipulation de cellules souches ou différenciées), les thérapies tissulaires (greffes de tissus vivants), les thérapies géniques (transferts de gènes) et

également des thérapies utilisant des médicaments qui copient des molécules naturelles du corps humain.

* Les thérapies cellulaires, tissulaires et géniques se différencient des médicaments et des biomédicaments car elles utilisent des produits « sur mesure » ou « à la carte », créés pour un patient donné, et pour lesquels peu d'industriels sont impliqués.

* Les biomédicaments sont des macromolécules complexes, créées grâce aux biotechnologies, par manipulation génétique d'organismes vivants. Ils se différencient des médicaments « classiques », qui sont des petites molécules synthétisées chimiquement.

Les biothérapies peuvent agir de plusieurs façons en oncologie

- Par stimulation ou restauration de la réponse immune anti tumorale lorsque celle ci est inhibée (immunothérapie)
- Par inhibition de la progression tumorale en particulier de la protéolyse et de la néo angiogenèse
- Par réversion du phénotype tumoral de par l'utilisation de facteurs de différenciation, par l'inhibition des facteurs de croissance ou de leurs voies de signalisation et même par l'inhibition d'un oncogène ou la réintroduction dans la cellule, d'un gène suppresseur de tumeur

2.3.3.1 Les biothérapies cellulaires

(8) (20)

Le moteur essentiel à cette stratégie est la cellule souche.

Les biothérapies cellulaires consistent à utiliser des cellules souches pour aller réparer des tissus ou des organes endommagés dans l'organisme afin de prévenir ou de traiter une maladie. Elle implique donc une manipulation « ex vivo » de ces cellules afin de leur conférer des propriétés thérapeutiques. Ces préparations de cellules doivent, comme pour les médicaments, répondre à des critères de bonnes pratiques de fabrication.

Une cellule souche est une cellule indifférenciée qui à pour caractéristiques :

- l'auto renouvellement : ceci grâce au fait que la cellule souche se divise en deux cellules filles dont une au minimum reste indifférenciée avec les mêmes propriétés que la cellule mère.

- la génération de cellules différenciées : c'est à dire que ces cellules sont capables d'assurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. Ces cellules différenciées peuvent être de plusieurs types.

Elles existent chez l'embryon, chez le fœtus et son cordon ombilical ou chez l'individu « né » que l'on qualifie alors d' « adulte ».

En ce qui concerne les cellules souches adultes on retrouve plusieurs avantages. En effet on peut les prélever directement sur le patient, les cultiver et les réinjecter sans risque de rejet. Cela ne pose aucun problème éthique. Cependant ces cellules souches adultes ont une capacité de différenciation limitée. Si nous prenons l'exemple des cellules souches de moelle osseuse elles ne peuvent se différencier qu'en globules blancs, globules rouges et plaquettes.

En ce qui concerne les cellules souches embryonnaires, leur utilisation se heurte à des problèmes éthiques liés au fait que leur obtention passe nécessairement par la destruction de l'embryon dont elles sont issues.

De plus, les lois de bioéthiques reconnaissent l'embryon comme « une personne humaine potentielle dont le respect s'impose à tous » et se prononcent pour une « utilisation très encadrée des embryons surnuméraires, issus de la fécondation in vitro, en tant que sources de cellules souches ». Cependant ces cellules présentent de nombreux avantages car leur capacité de différenciation est illimitée (c'est à dire, qu'elles sont capables de générer tous les tissus de l'organisme) et elles sont faciles à cultiver.

Une alternative est possible, les cellules souches pluripotentes induites ou cellules IPS. Ce sont des cellules souches adultes auxquelles les chercheurs ont réussi à donner les caractéristiques des cellules embryonnaires. Cependant, elles ne sont utilisées que dans le cadre de la recherche pour le moment.

L'utilisation des cellules souches est validée dans plusieurs domaines. Il s'agit des cancers ainsi que pour le cartilage et l'os.

En cancérologie, lorsque les patients reçoivent un traitement par chimiothérapie, des cellules saines sont également détruites et en particulier les cellules souches capables de générer les cellules du sang (cellules souches hématopoïétiques). Ainsi, avant de débiter la chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques du patient sont collectées et congelées. Elles seront greffées au patient après la chimiothérapie afin de réparer les tissus hématopoïétiques. Ces cellules souches peuvent également provenir de donneurs.

2.3.3.2 Les biothérapies géniques

(20) (21)

La thérapie génique consiste en un transfert d'ADN dans une cellule et cela dans un but thérapeutique.

Elle utilise les gènes (morceaux d'ADN) comme solutions thérapeutiques. En clair, la thérapie génique vise à corriger certains de nos gènes lorsque ceux-ci sont altérés soit de naissance soit au cours de la vie. Le cancer est une maladie génétique acquise.

L'ADN et les gènes sont les éléments essentiels au bon fonctionnement du vivant.

Le pré requis à la thérapie génique est tout d'abord de comprendre les mécanismes de la maladie à tous les niveaux. Pour les maladies génétiques, cela implique de connaître le gène incriminé et le rôle de la protéine pour lequel il code (nous la nommerons protéine A). Car en effet, quand un gène est défectueux, la protéine qui lui correspond est mal fabriquée et ne joue pas son rôle. Pour régler ce problème les chercheurs ont donc pensé à fournir aux cellules un plan correct, sans erreur, c'est à dire un gène sain pour que les cellules puissent produire la protéine qui fait défaut.

On isole donc une version non muté du gène de la protéine A à partir de l'ADN d'une personne saine. Ensuite, on fait fabriquer des transporteurs de ce gène (non muté), nommés les vecteurs, par des cellules spécialisées. Il existe différents types de vecteurs en thérapie génique : les vecteurs chimiques, organiques et biologiques. On teste alors l'efficacité et l'innocuité des vecteurs sur des modèles de la maladie (cellules en culture ou modèles animaux).

La thérapie génique suppose donc de connaître, soit l'anomalie génétique responsable de la maladie, soit la fonction du gène que l'on introduit et que cette fonction résolve le mécanisme pathologique, à l'origine de la maladie.

2.3.3.3 Les biomédicaments - Thérapie moléculaire

2.3.3.3.1 Les Classifications possibles des biomédicaments

(22) (23) (24)

Il y a maintenant presque 30 ans qu'a été commercialisé le premier biomédicament : il s'agissait de l'insuline humaine pour le traitement du diabète. Par la suite, d'autres principes actifs, obtenus grâce à des cellules dont le génome avait été modifié, furent mis à la disposition des médecins.

* Classifications possibles des biomédicaments selon l'étude de LEEM de 2014

Au 31 mai 2014, 173 biomédicaments sont commercialisés en France. Il en existe donc une grande variété. Afin de les classer et de les différencier, plusieurs classifications sont possibles. Elles s'appuient sur 4 grandes bases de données qui sont :

- L'Agence Européenne du Médicament (EMA)
- La Haute Autorité de Santé (HAS)
- Le Club Inter Pharmaceutique (CIP)
- Le Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistique (GERS)

Plusieurs outils de classification peuvent être utilisés :

- Le classement pharmacologique qui cible la nature du médicament
- Le classement par aires thérapeutiques
- Le classement pharmacothérapeutique (ATC : anatomique, thérapeutique et chimique) qui permet de faire le lien entre la cible thérapeutique et la nature de la molécule utilisée.

2.3.3.3.1.1 Classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical)

Selon l'état des lieux réalisé en 2014 par les entreprises du médicament, la classification ATC est une classification internationale. Cette dernière a été réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Dans cette classification, les médicaments sont divisés en 14 groupes principaux sur la base de l'organe ou du système sur lequel ils agissent. Puis ils sont ensuite répartis sur la base de leurs propriétés pharmacologiques, thérapeutiques et chimiques, en quatre niveaux supplémentaires (donc 5 niveaux).

1^{er} niveau : Classification selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent

2^{ème} niveau : Chaque groupe du 1^{er} niveau est subdivisé au 2^{ème} niveau en sous-groupes THERAPEUTIQUES.

3^{ème} niveau : Chaque groupe du 2^{ème} niveau est subdivisé au 3^{ème} niveau en sous-groupes PHARMACOLOGIQUES.

4^{ème} niveau : Chaque groupe du 3^{ème} niveau est subdivisé au 4^{ème} niveau en groupes CHIMIQUES.

5^{ème} niveau : Chaque groupe du 4^{ème} niveau est subdivisé au 5^{ème} niveau en substances chimiques.

Le code ATC a la forme générale suivante (L=lettre et C=chiffre) : L C C L L C C

Ex :

A 10 B A 02

Rouge : 1^{er} niveau

Bleu : 2^{ème} niveau

Vert : 3^{ème} niveau

Violet : 4^{ème} niveau

Orange : 5^{ème} niveau

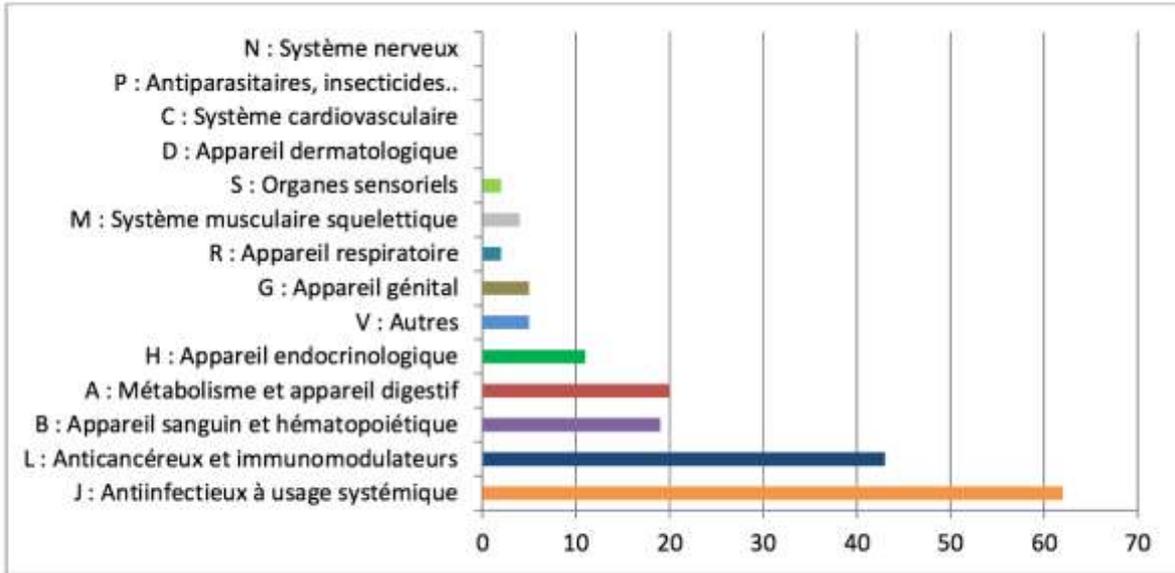


Figure : Classification ATC de niveau 1 des 173 biomédicaments disponibles en France en mai 2014

La classification ATC de niveau 1 indique que la classe la plus représentée est celle des anti infectieux à usage systémique (J).

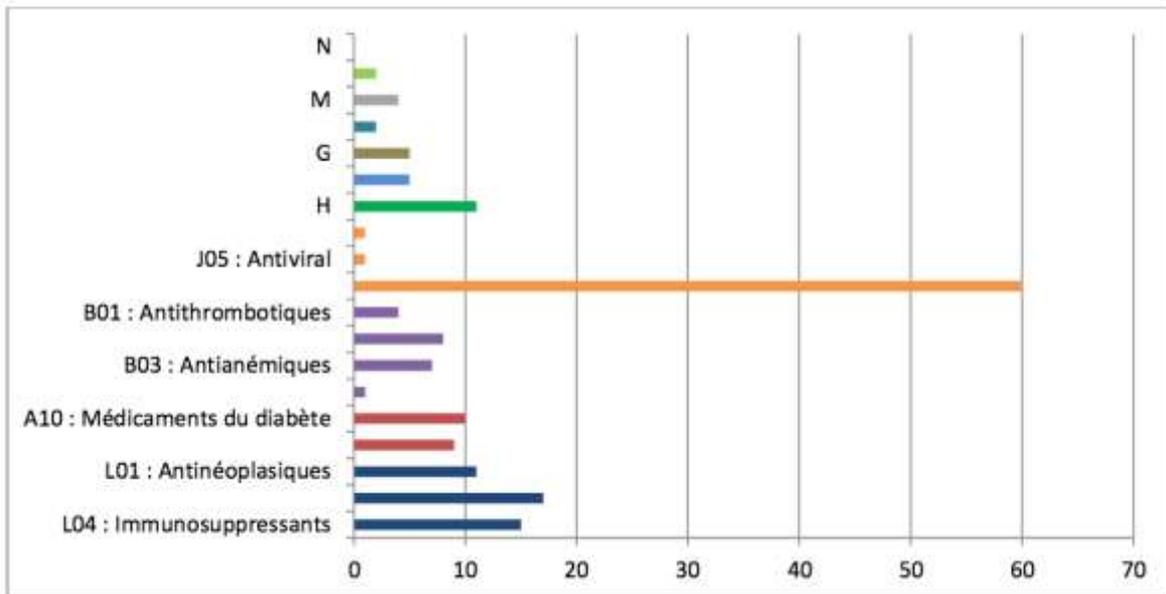


Figure 8: Classification ATC de niveau 2 des 173 biomédicaments disponibles en France en mai 2014

La classification ATC de niveau 2 permet de préciser leurs propriétés pharmacologiques.

Ainsi, parmi les 173 biomédicaments sur le marché en France, les anti infectieux à usage systémique sont la classe thérapeutique la plus représentée sur la base de l'organe ou du système ciblé (classification ATC niveau 1), devant les anticancéreux et les immuno-modulateurs. Les anti infectieux à usage systémique sont très majoritairement représentés par les vaccins à 97%. C'est donc sans surprise, dans la classification ATC niveau 2, que les vaccins sont encore la classe pharmacologique la plus représentée (35%), devant les anticorps monoclonaux (17%), les facteurs de croissance (9%), les hormones (9%) et des enzymes (8%). (*Veille scientifique académie nationale de pharmacie et LEEM état des lieux de 2014*)

2.3.3.3.1.2 Classification pharmacologique

Toujours selon l'état des lieux de 2014 réalisé par les entreprises du médicament, la classification pharmacologique classe les biomédicaments en fonction de leur nature. Elles regroupent les médicaments en familles pharmacologiques. Il existe donc neuf classes pharmacologiques majeures. Les classes les plus représentées sont :

- Les vaccins à 35 %
- Les anticorps monoclonaux à 17%
- Les facteurs de croissance à 9%
- Les hormones à 9%
- Les enzymes à 8%

A elles cinq, ces classes représentent 78% des biomédicaments du marché français.

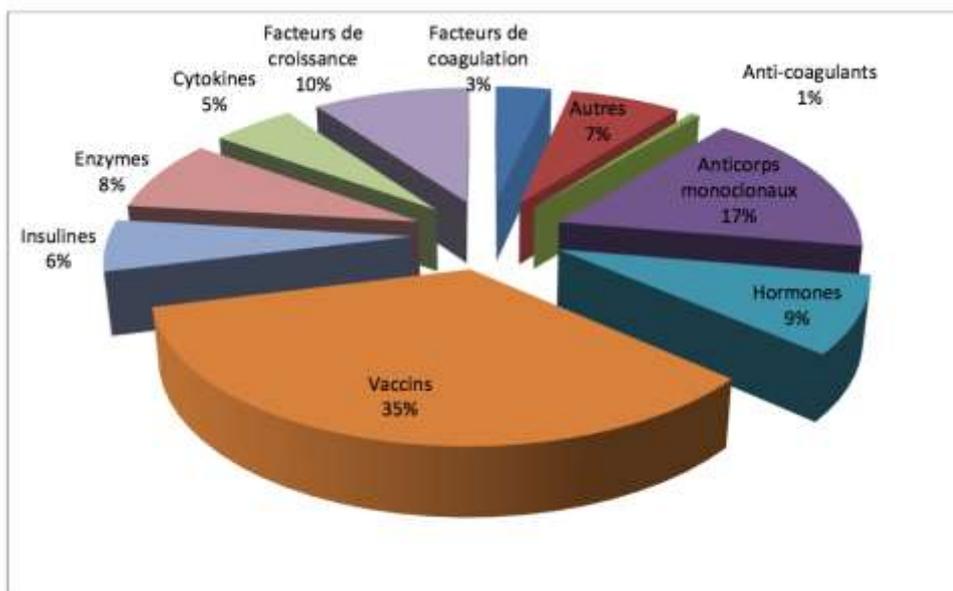


Figure 9 : Classification pharmacologique des différents biomédicaments

2.3.3.3.1.3 La classification par aires thérapeutiques

Elle prend en compte toutes les aires thérapeutiques ciblées par chaque médicament. Un médicament peut donc entrer en compte plusieurs fois quand il cible différentes aires thérapeutiques. Prenons l'exemple du RITUXIMAB (Mabthera®), ce dernier a obtenu des indications en rhumatologie mais aussi en oncologie/hématologie.

Les biomédicaments ciblent seize aires thérapeutiques, dont les principales sont l'infectiologie (30%), l'oncologie/hématologie (17%), l'hémostase (14%), la rhumatologie (7%), la diabétologie (5%) et l'endocrinologie (4%).

2.3.3.3.2 Les biomédicaments : chiffres clés

173 biomédicaments sont commercialisés en France en 2014

826 biomédicaments sont en développement en 2013

5,5 milliards d'euros de chiffre d'affaire total pour les biomédicaments

35% des biomédicaments sont des vaccins

32% des biomédicaments sont utilisés en infectiologie

Près de 80% des médicaments biologiques commercialisés sont indiqués pour des pathologies à fort besoin non satisfait.

2.3.3.3 Les biomédicaments: Amélioration du service médical rendu (ASMR) (22) (25)

Il s'agit de l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu par un médicament, c'est à dire son intérêt thérapeutique ou son niveau d'innovation, en le comparant aux autres médicaments jugés comparables et déjà disponibles. La HAS évalue la ASMR en six niveaux. Ces niveaux prennent en compte l'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou des commodités d'emploi. Ces six niveaux sont :

- Niveau 1 : progrès thérapeutique MAJEUR
- Niveau 2 : amélioration IMPORTANTE
- Niveau 3 : amélioration MODEREE
- Niveau 4 : amélioration MINEURE
- Niveau 5 : amélioration NULLE, absence de progrès thérapeutique
- Niveau 6 : avis défavorable

Ainsi l'ASMR permet de comparer un nouveau médicament à ceux déjà disponibles pour l'indication revendiquée. Cette classification complète l'AMM (autorisation de mise sur le marché) car cette dernière n'indique jamais si un nouveau médicament est supérieur à ceux disponibles pour cette indication. Cela permet de positionner le nouveau médicament dans l'arsenal déjà disponible.

Au 31 mai 2014, pour les biomédicaments :

- 9% des ASMR sont de niveau 1
- 12% de niveau 2
- 16% de niveau 3
- 19% de niveau 4
- 44% de niveau 5

2.3.3.4 Différents types de biomédicaments (26)

Les biomédicaments se divisent en de nombreuses catégories dont les principales sont : les anticorps monoclonaux, les cytokines (interférons et interleukines), les vaccins, les anti angiogéniques et les inhibiteurs pharmacologiques ou médicaments ciblés.

2.3.3.4.1 Les anticorps monoclonaux

(27) (28) (29) (30) (31) (32)

Les anticorps sont de grandes protéines en forme de Y composés de deux chaînes d'acides aminés lourdes et de deux légères, reliées les unes aux autres.

Un anticorps comprend deux régions : la région constante et la région variable. Ces deux régions distinctes ont chacune leur rôle défini.

La région variable peut reconnaître et se lier de façon spécifique à certaines cibles (nommées antigènes), tandis que la région constante sert de support de la fonction effectrice de l'anticorps. En effet c'est elle qui commande le blocage, la destruction ou bien encore la stimulation de la cible.

Les anticorps sont produits par les globules blancs (cellule B). Le corps les produit en réponse aux intrusions de virus, de bactéries ou d'autres parasites pour les marquer puis les détruire. Ces anticorps ne reconnaissent qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont tous identiques et sont produits par un seul clone de plasmocytes.

Les anticorps monoclonaux ont la capacité de reconnaître les cellules tumorales, les virus ou autres substances non désirées.

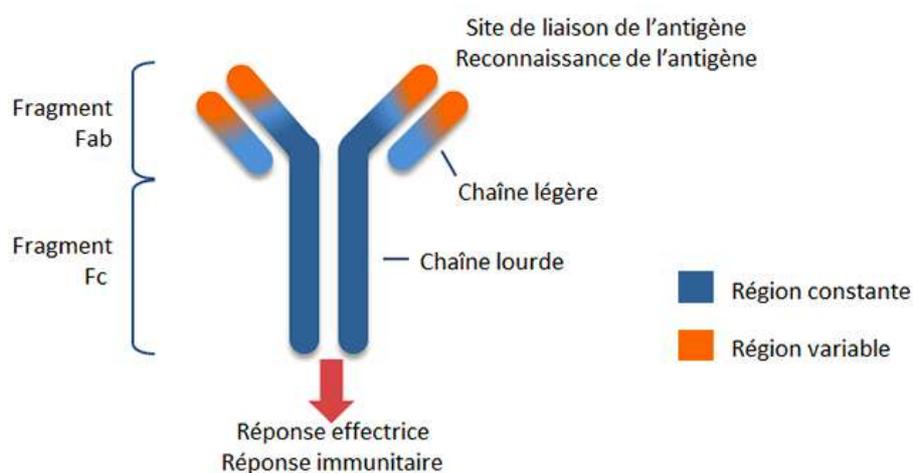


Figure 10: Structure anatomique d'un anticorps (33)

Un anticorps monoclonal est un anticorps « pur » dont les extrémités variables ne reconnaissent qu'un seul motif moléculaire antigénique (épitope) sur un antigène donné.

En 1975, Köhler et Milstein produisent les premiers anticorps monoclonaux en utilisant une méthode qui est rapidement devenue une des clefs de l'immunologie. Ils ont montré qu'il était possible de générer des hybridomes produisant de façon stable des anticorps ayant une spécificité prédéfinie. Ces anticorps sont dit de « première génération », c'est à dire des anticorps murins (de rats et de souris). Cette découverte leur vaut le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1984. Cependant l'utilisation de ces anticorps de première génération a donné des résultats décevants. Les progrès réalisés par la suite ont permis de disposer de molécules bien mieux tolérées. Ainsi plusieurs autres générations d'anticorps (Ac) se sont succédées : Les Ac chimériques, puis les Ac humanisés et enfin les Ac totalement humains.

- Production des anticorps monoclonaux de première génération

Tout d'abord l'antigène contre lequel le scientifique veut obtenir des anticorps est injecté à l'animal (la souris reste l'animal le plus utilisé car son génome présente 95% d'homologie avec celui de l'homme et ces dernières sont faciles à élever et se reproduisent facilement). Des injections de rappel sont nécessaires. Il vérifie alors qu'il y a production d'anticorps spécifiques par les lymphocytes, dirigés contre l'antigène d'intérêt. Il s'agit donc de lymphocytes sensibilisés. Ensuite il faut isoler ces lymphocytes spécifiques. Ils possèdent l'enzyme HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase) et sécrètent des immunoglobulines.

Des cellules myélomateuses sont également utilisées. Ces cellules n'ont pas l'enzyme HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase). Elles ont perdu la capacité de produire des immunoglobulines. Les cellules de myélome n'apportent que leur propriété d'immortalité aux cellules résultant de la fusion.

La seconde étape consiste à fusionner les plasmocytes (producteurs d'anticorps) avec des cellules de tumeur : les myélomes (cellules immortelles).

Le mélange de toutes ces cellules est ensuite placé dans un milieu de culture sélectif appelé milieu HAT (hypoxanthine, aminoptérine et thymidine), et permet d'obtenir des

hybridomes qui se développent en colonies. Les hybridomes ont la capacité de se multiplier plus rapidement que les plasmocytes producteurs d'anticorps et de développer indéfiniment des anticorps spécifiques.

Il en résulte la formation de clones cellulaires, chacun d'eux produisant un seul type d'anticorps, dénommé monoclonal (spécifique de l'antigène qui a servi à immuniser la souris). Grâce à cette technique on peut sélectionner à volonté le clone produisant un anticorps monoclonal avec les propriétés désirées.

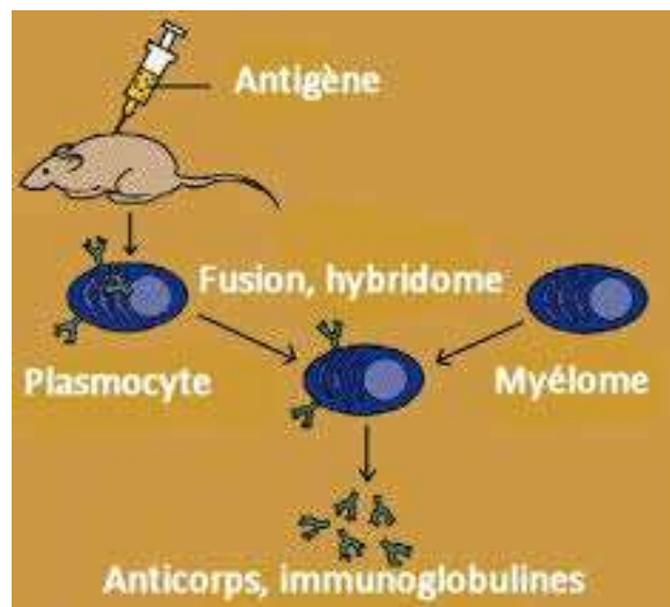


Figure 11: Méthode de fabrication des anticorps de première génération

Malgré leur bon potentiel, les anticorps monoclonaux de souris se sont montrés décevants d'un point de vue clinique. En effet, il existe une relative inadaptation à l'organisme humain (faible demi-vie et capacité limitée à mobiliser le système immunitaire) et une immunogénicité (le corps humain produisant des anticorps anti-anticorps monoclonal).

Dès ce constat, il est apparu nécessaire de développer des anticorps monoclonaux ressemblant plus aux anticorps humains. Cela ne fut possible que grâce au génie génétique et l'avènement des techniques de biologie moléculaire.

En effet, après la première génération d'anticorps, apparurent des anticorps encore plus humanisés, et d'autres stratégies permirent d'obtenir des anticorps dérivant entièrement de gènes humains.

Les différentes formes des Ac monoclonaux:

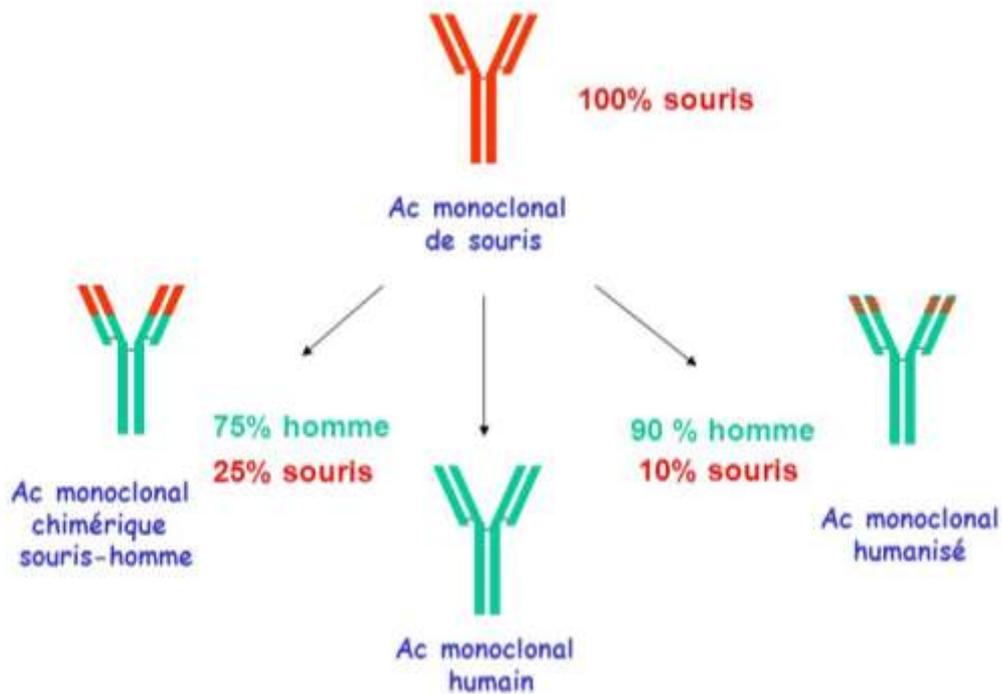


Figure 12: Les différentes formes d'anticorps monoclonaux

- Les anticorps de seconde génération

La chimérisation et l'humanisation permettent de varier les isotypes des anticorps et donc de manipuler les fonctions potentielles de l'anticorps (par exemple, la fixation du complément). De plus, cela permet une augmentation de la demi-vie de l'anticorps qui passe de moins de 20 heures avec les anticorps murins, à plusieurs jours. Cela permet une meilleure utilisation des anticorps comme agents thérapeutiques.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux en thérapie humaine nécessite la réduction de l'immunogénicité des anticorps. La technique d'humanisation a donc été développée pour obtenir des anticorps capables de reconnaître un antigène donné chez l'homme, sans provoquer de réactions immunogènes dues à la présence de structures murines (de souris).

Les premières tentatives d'humanisation ont tout d'abord abouti à la formation d'anticorps chimériques dans lesquels les régions constantes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines murines sont remplacées par des régions constantes

humaines. Pour cela on utilise la technique de l'ADN recombinant. Cette chimérisation permet une diminution importante des réponses immunes dirigées contre les régions murines. Cependant cela ne suffit pas à lutter contre la formation d'anticorps humains dirigés contre les anticorps chimériques. Il est donc apparu nécessaire de rendre les anticorps encore plus humains.

Ac chimériques et humanisés



Figure 13: Structure des anticorps chimériques et humanisés

Des anticorps entièrement humains et biocompatibles sont de plus en plus recherchés pour l'immunothérapie. Ils sont produits en utilisant principalement deux techniques, celle des souris transgéniques « xenomousse » et celle de l'expression à la surface de phages.

- Dénomination

Les anticorps monoclonaux ont tous un nom générique avec un préfixe choisi par les inventeurs et un suffixe, « mab » (pour « monoclonal antibodies »). Ce nom générique contient également des radicaux définissant la nature moléculaire de l'anticorps :

- « o » pour souris
- « xi » pour chimérique
- « zu » pour humanisés
- « u » pour humains

Ainsi que la cible initiale de l'anticorps :

- « li » pour système immunitaire
- « tu » pour tumeur

- « ki » pour interleukine
- « vi » pour virus
- etc

Donc par exemple, l'anticorps RITUXIMAB désigne :

- un anticorps monoclonal « mab »
- chimérique « xi »
- dirigé contre une molécule exprimée à la surface de cellules tumorales « tu »

- Les anticorps monoclonaux en clinique

Initialement, les anticorps monoclonaux étaient surtout utilisés en oncologie pour le traitement des leucémies et des lymphomes. Or depuis plusieurs années ils sont également utilisés dans le traitement de tumeurs solides, en monothérapie ou associés à des chimiothérapies.

Les avantages des anticorps monoclonaux sont surtout prédominants dans le traitement du cancer. En effet, tout traitement cancéreux a pour but de détruire la majeure partie des cellules cancéreuses tout en ayant le moins d'effets secondaires possibles. Or, les anticorps monoclonaux peuvent idéalement remplir ces deux fonctions (En tout cas, mieux que les méthodes habituelles telles que radiothérapie, chimiothérapie ou chirurgie).

Mécanisme d'action :

Lorsqu'une caractéristique particulière se trouve sur la cellule d'une tumeur, un anticorps monoclonal pourra être développé exactement contre celle-ci. Les anticorps reconnaissent ainsi de façon idéale les cellules tumorales et donnent le signal de destruction. Les anticorps ne reconnaissant que la caractéristique de la cellule tumorale, ils ne pourront guère affecter d'autres cellules. Ces derniers pourront alors atteindre les colonies de cellules tumorales du corps et les détruire presque sans effets secondaires.

- Les cibles des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux peuvent agir sur de nombreuses cibles. Les principales sont :

* **Le CD20**: dans les conditions normales, c'est un marqueur spécifique des lymphocytes B, du stade pré-lymphocyte B jusqu'au lymphocyte mûr.

Dans les tumeurs, les lymphocytes B expriment en excès le marqueur CD20. Ainsi, des anticorps monoclonaux ont été développés pour cibler ces marqueurs.

Le RITUXIMAB (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20. Il est utilisé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens aussi bien dans les formes mineures qu'agressives.

Le TOSITUMOMAB (Bexxar®) et l'IBRITUMOMAB (Zevalin®) sont également des anticorps dirigés contre le CD20. Ils sont également utilisés dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens mais pour les formes résistantes.

* **HER-2/Neu**: Il s'agit de l'abréviation pour « human epidermal growth factor rector 2 ». Il s'agit d'une protéine qui agit sur la croissance des tissus épidermiques. Elle favorise donc une multiplication des cellules.

Une mutation du nombre de ses gènes est à l'origine de la prolifération des cellules cancéreuses. Cette protéine est présente dans les cellules cancéreuses du cancer du sein. Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30% des cancers primitifs du sein. Pour ces tumeurs liées au HER2, le pronostic vital est engagé car le cancer sera plus agressif et métastatique.

Le TRASTUZUMAB (Herceptin®) est un anticorps monoclonal murin humanisé. Il reconnaît la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales et inhibe leur prolifération. Le TRASTZUMAB ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs sur-expriment HER2. Chez les autres malades l'anticorps est totalement inactif, voire toxique pour les cellules normales. Cette surexpression est détectée par immunohistochimie sur des fragments tumoraux fixés ou par la technique de FISH. Dans la plupart des cas, le Trastuzumab est remarquablement toléré.

Le PERTUZUMAB (Perjeta®) est également utilisé pour le traitement des cancers du sein métastatique. Il a également pour cible HER2.

* **CD33**: Le CD33 est exprimé à la surface de certaines cellules médullaires (monocytes, prémyélocytes, blastes myéloïdes).

Le GEMTUZUMAB OZOGAMIZINE (Mylotarg®) est un anticorps monoclonal humanisé dont l'objectif est la destruction des cellules CD33-positives. Il est utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde aigue récidivante. Cependant, comme certaines

cellules souches hématopoïétiques saines expriment également CD33, le traitement induit une myélosuppression sévère.

* **CD52**: Le CD52 est un petit glycophosphatidylinositol. Il est exprimé par les lymphocytes T et les lymphocytes B. On le trouve en densité excessive sur les cellules matures de la leucémie lymphatique chronique.

L'**ALEMTUZUMAB** (Mabcampath®) est un anticorps humanisé dirigé contre le CD52.

* **EGFR-1**: L'EGFR-1 appartient à la famille des récepteurs des facteurs de croissance HER. Ce récepteur joue un rôle central dans la régulation de la croissance ainsi que dans la différenciation. De nombreuses tumeurs épithéliales sont caractérisées par une augmentation du signal EGFR.

Le **CETUXIMAB** (Erbitux®) est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la partie extracellulaire du récepteur EGFR. L'EGFR est exprimé relativement fortement dans les tumeurs de la région ORL, dans les cancers du côlon et du rectum, ainsi que dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

* **VEGF**: Les VEGF-1 et VEGF-2 sont des récepteurs de la tyrosine kinase, majoritairement exprimés à la surface des cellules endothéliales. Le VEGF est un facteur important de l'angiogenèse tumorale. Le **BEVACIZUMAB** (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé, neutralisant le VEGF et permettant une inhibition de la néoformation vasculaire. Il est utilisé dans le traitement des cancers du colon métastatique.

* **RANKL**: « receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand » il s'agit donc d'un ligand du récepteur RANK qui intervient dans le métabolisme osseux en activant les ostéoblastes et les ostéoclastes. Le **DENOSUMAB** (Xgeva®) est un anticorps monoclonal humain. Il se fixe avec une grande affinité sur le RANKL et inhibe son activité en mimant l'activité de l'ostéoprotégérine (inhibiteur de la résorption osseuse). Le DENOSUMAB sous sa forme Xgeva® est indiqué pour le traitement des métastases osseuses.

2.3.3.4.4.2 Les vaccins anti cancer

(34)

Le vaccin constitue, d'un point de vue historique, la première méthode thérapeutique ou préventive d'origine biologique. En effet, testé empiriquement dès le XVIII^e siècle, le principe de la vaccination consiste à stimuler le système immunitaire pour assurer sa protection contre une maladie infectieuse donnée.

Les vaccins peuvent nous aider à nous protéger contre des infections et des maladies qui en découlent, mais ces derniers peuvent également être utilisés pour traiter et prévenir certains types de cancers.

Une nouvelle ère dans l'immunothérapie du cancer a permis de découvrir la façon dont le système immunitaire peut reconnaître et détruire les tumeurs.

En exploitant ces observations, il a été possible de concevoir des vaccins avec les ingrédients nécessaires, permettant une activation spécifique de la réponse immunitaire face à l'antigène tumoral.

Nous savons depuis longtemps que de nombreuses tumeurs sont faiblement immunogènes. Autrement dit, elles ont une faible capacité à activer le système immunitaire car elles présentent peu ou pas d'antigènes du non-soi à leur surface. Par conséquent, ces cellules ont une plus forte capacité à échapper à la surveillance du système immunitaire et sont sélectionnées naturellement pour cet avantage.

Par la suite, il a été démontré que les tumeurs peuvent être modifiées pour augmenter leur immunogénicité. Le système immunitaire peut reconnaître et détruire la tumeur d'origine non modifiée.

Les vaccins délivrent de petites quantités de protéines dans le corps. Selon le type de vaccin, les protéines peuvent provenir de virus, de bactérie ou de cellules cancéreuses. Dès lors le système immunitaire reconnaît ses protéines étrangères et met en place une défense. Les globules blancs synthétisent des anticorps qui vont reconnaître les protéines vaccinales et participer à leur élimination. Ensuite, les anticorps restent en mémoire dans le corps humain. Donc si un jour l'organisme est exposé à ces mêmes protéines il peut réagir immédiatement en synthétisant les anticorps spécifiques.

Actuellement en France seul des vaccins préventifs sont mis sur le marché. Il s'agit du vaccin contre l'hépatite B et le vaccin contre le cancer de l'utérus.

2.3.3.4.4.3 Les Cytokines

Les cytokines sont des protéines biologiques synthétisées par l'organisme qui permettent la transmission de message d'une cellule à l'autre par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés à la surface de cellules dites « réceptrices ». Ces dernières contrôlent ainsi l'hémostase et l'équilibre des cellules dans l'organisme.

Une vingtaine de cytokines ont été identifiées. Elles orchestrent le fonctionnement du système immunitaire. Certaines cytokines contrôlent également la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques, des cellules endothéliales des néovaisseaux dans la tumeur.

La lutte contre le cancer doit passer par la caractérisation de ces cytokines afin d'exploiter leurs réseaux de signalisation.

Les cytokines stimulent directement les cellules effectrices immunitaires ainsi que les cellules stromales au niveau du site de la tumeur et améliorent la reconnaissance des cellules tumorales par les cellules effectrices cytotoxiques.

Le génie génétique a permis d'obtenir des cytokines ayant les caractéristiques requises pour servir de médicament. Cela a permis de débiter les essais thérapeutiques.

Ces protéines agissent sur :

- la différenciation de la cellule maligne
- la stimulation d'une réponse immunitaire anti tumorale
- l'inhibition de l'angiogenèse tumorale

Les cytokines les plus utilisées en oncologie sont les interleukines et les interférons. A ce jour, seuls les interférons et l'interleukine-2 ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- L'interleukine-2 :

Elle induit des régressions tumorales dans les cancers du rein et les mélanomes par une stimulation du système immunitaire et plus particulièrement des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules *natural killers*. Selon les études, l'activité anti tumorale est majorée lorsque l'interleukine 2 est associé à l'interféron.

- Les interférons :

Il s'agit de glycoprotéines appartenant à la famille des cytokines. Nous pouvons retrouver 3 grandes classes d'interférons en fonction de leur origine cellulaire et de leurs propriétés biologiques. En effet on trouve les interférons de type

- Alpha : d'origine leucocytaire
- Beta : d'origine fibroblastique
- Gamma : provenant essentiellement des cellules Th1 et dans une moindre mesure des cellules NK et des cellules T cytotoxiques.

Ils peuvent aussi être classés en fonction de leur aptitude à se lier à des récepteurs spécifiques. Il existe les interférons de type I ($\alpha, \beta, \theta, \omega$) et les interférons de type II (γ).

Dans le cadre des biothérapies, les interférons peuvent être utilisés pour leurs propriétés anti-tumorales. Ils sont fabriqués grâce au génie génétique.

L'interféron α a une efficacité prouvée pour les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies à tricholeucocytes. Ce dernier agit en bloquant la prolifération de la cellule maligne et/ou en induisant sa différenciation. Il a également une activité anti angiogénique. L'interféron α a également une AMM dans la prise en charge du cancer du rein et pour le mélanome.

2.3.3.4.4 Les anti angiogéniques - Thérapies ciblées

(35) (36) (37) (38)

L'angiogénèse est définie comme un ensemble de processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau existant. C'est un processus majeur lors de tout événement de réparation ou de prolifération tissulaire normale ou tumorale. Elle nécessite la migration, la multiplication et la différenciation de cellules endothéliales issues de vaisseaux préexistants. De nombreux polypeptides sont connus pour leurs propriétés angiogéniques soit au niveau de l'activité mitotique des cellules endothéliales soit au niveau de leur différenciation.

Les tumeurs solides sont angiogénèse-dépendantes.

En effet, de nombreuses données cliniques et expérimentales montrent que la croissance tumorale et le processus métastatique seraient influencés de façon

importante par les interactions entre les cellules malignes et le micro environnement du tissu ou de l'organe hôte, en particulier les cellules endothéliales des nouveaux vaisseaux sanguins composant le stroma de la tumeur.

La formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) permet de soutenir la croissance tumorale, en apportant à cette dernière l'oxygène et les nutriments nécessaires à sa croissance. Cela permet également d'éliminer les déchets métaboliques. L'angiogenèse étant primordiale à la croissance tumorale, tout produit anti angiogénique, naturel ou artificiel, à un potentiel antinéoplasique.

Chronologiquement, la réaction est la suivante :

- Il y a, tout d'abord, une stimulation par plusieurs facteurs angiogéniques dont le bFGF (basic fibroblast growth factor) et le VEGF (vascular endothelial growth factor). Ces facteurs sont synthétisés soit directement par les cellules tumorales en réponse à des conditions d'hypoxie, soit par activation par des oncogènes, soit indirectement par la stimulation de cellules inflammatoires (1)
- s'en suit une pénétration de la membrane basale de la matrice extracellulaire séparant les cellules endothéliales des tissus sous jacent (2)
- puis les cellules endothéliales migrent vers la source du stimulus angiogénique (3)
- Ces cellules endothéliales prolifèrent pour former les nouveaux vaisseaux (4)
- Et pour finir, la membrane basale secrète des composants qui participent au remodelage d'un réseau de capillaires (5)

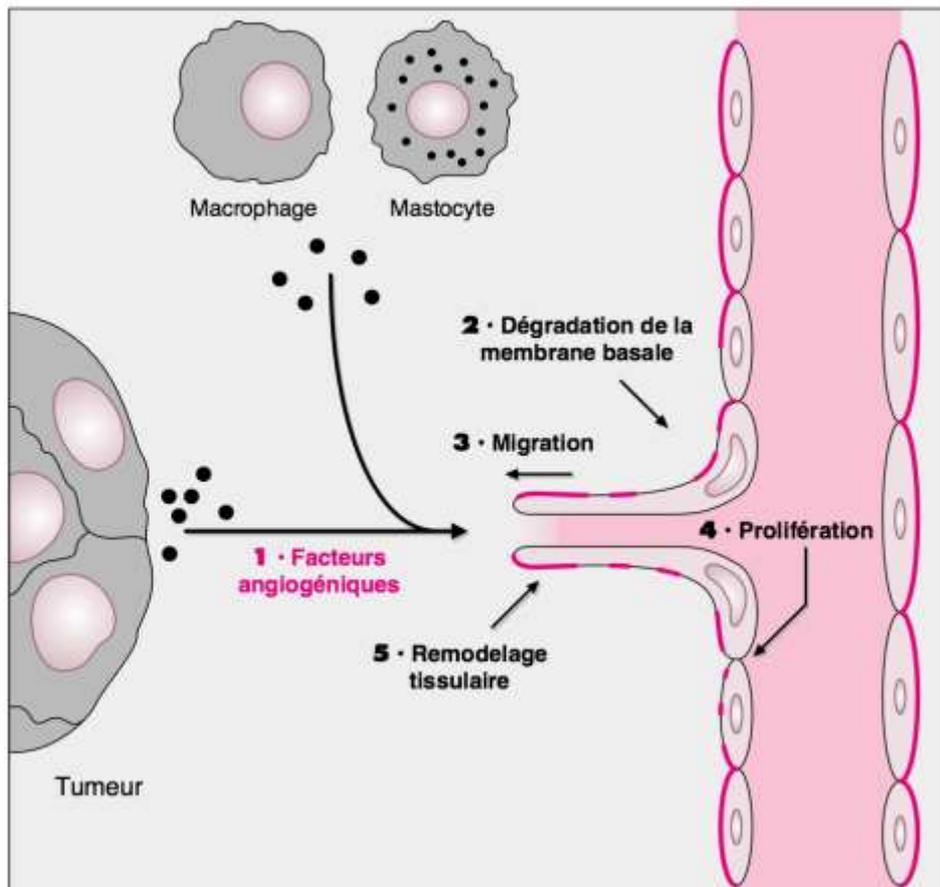


Figure 14: Principales étapes impliquées dans l'activation des cellules endothéliales

Dans des conditions normales, l'angiogenèse est quasi absente car il existe des mécanismes inhibiteurs de l'angiogenèse tels que la prothrombine-1 (TSP-1). La synthèse de TSP-1 semble contrôlée par le suppresseur tumoral P53. La synthèse de cette glycoprotéine est fortement réduite au niveau des cellules tumorales d'où une angiogenèse accrue.

L'ensemble des intervenants, vus ci-dessus, peuvent constituer des cibles pour les traitements anti cancéreux.

Ainsi, le VEGF et ses récepteurs transmembranaires constituent des cibles de choix pour les thérapeutiques.

Trois médicaments ont une AMM pour les anti angiogéniques :

- Le premier médicament utilisé en clinique est le Bévacizumab (Avastin®), c'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le ligand VEGF-A. Il fait partie des cinq anti tumoraux les plus vendus dans le monde. Les indications du Bevacizumab sont le

traitement du cancer colorectal, du cancer du sein métastatique, du cancer du rein avancé, du cancer colo rectal métastatique et du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

- Une autre stratégie de traitement est de cibler le récepteur du VEGF avec des « anti récepteur ». Le Sunitinib (Sutent®) inhibe l'activité de plusieurs récepteurs. Ses indications thérapeutiques sont les tumeurs stromales gastro intestinales, le cancer du rein métastatique et les tumeurs neuroendocrines du pancréas. Le second inhibiteur du récepteur VEGF actuellement commercialisé est le Sorafénib (Nexavar®). Il est prescrit à des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires avancés.

D'autres inhibiteurs sont actuellement en cours d'études cliniques pour le traitement de plusieurs cancers.

2.3.3.4.4.5 Les inhibiteurs de la tyrosine kinase – Thérapies ciblées (39) (40)

Le développement de nouvelles thérapeutiques en oncologie a considérablement évolué avec la caractérisation de plus en plus précise des dérégulations moléculaires impliquées dans le processus tumoral. Ainsi, il a été possible de concevoir des « drogues intelligentes » reposant sur l'identification et la synthèse de molécules capables d'interagir spécifiquement avec des cibles moléculaires anormalement exprimées dans la cellule maligne. A la différence de la chimiothérapie classique, la thérapie ciblée a pour objectif de bloquer le fonctionnement d'une ou plusieurs protéines, impliquées dans la croissance des cellules cancéreuses.

Parmi ces cibles, on observe les récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase ou leur voie de signalisation ainsi que les récepteurs mTOR.

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

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires qui sont impliquées dans la transduction intra cytoplasmique du signal émanant du niveau

extracellulaire. A l'intérieur de la cellule d'autres protéines tyrosine kinases jouent également un rôle dans la transduction du signal.

L'activation de ces enzymes, récepteurs ou protéines intracellulaires, permet d'induire la prolifération et la croissance tumorale, de réprimer l'apoptose, de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique.

L'ensemble de ces éléments justifie le développement de médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase en thérapeutique anti cancéreuse. Les inhibiteurs de tyrosine kinase se fixent de manière compétitive sur les sites de liaison de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Par conséquent la signalisation en aval est interrompue, permettant ainsi un rétablissement du contrôle de la prolifération de la survie cellulaire.

Dans les tumeurs solides, les inhibiteurs de tyrosine kinase induisent également une inhibition de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique.

Les cibles thérapeutiques de ces inhibiteurs sont :

- Bcr-Abl (translocation (9;22) ou chromosome de Philadelphie)
- Les récepteurs de la famille de l' « human epidermal growth factor receptor » (HER)
- Les récepteurs au « platelet derived growth factor » (PDGFR)
- Les récepteurs au « vascular endothelial growth factor » (VEGFR)

* Bcr-Abl

La translocation t(9;22) ou chromosome de Philadelphie est une anomalie génétique retrouvée dans 95% des cas de leucémies myéloïdes chroniques et dans 15 à 30% des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte (LAL). Cela aboutit à la formation de l'oncogène Bcr-Abl par fusion du gène BCR du chromosome 22 avec la tyrosine kinase ABL du chromosome numéro 9. Il en résulte une dérégulation importante de la signalisation intra cellulaire avec une augmentation de la capacité de prolifération et de résistance à l'apoptose des cellules hématopoïétiques et des progéniteurs. Cette découverte a permis le développement de plusieurs agents thérapeutiques tel que l'Imatinib (Glivec®) qui est capable d'inhiber la protéine kinase Bcr-Abl.

* HER

Une fois phosphorylés, ces récepteurs activent plusieurs voies de signalisation intracellulaires, dont les principales sont la voie Raf/Ras/Map kinase et la voie PI3 kinase/AKT. Cette signalisation est impliquée dans de nombreux processus néoplasiques. De plus, ces voies activent également la production de VEGF, élément clé de l'angiogenèse.

La dérégulation de la signalisation provenant des récepteurs HER est impliquée dans l'oncogenèse.

* VEGFR

Comme vu précédemment, l'angiogenèse occupe une place importante dans le développement tumoral. Le VEGF en est l'élément clé. Il y a six ligands pour le VEGFR notés de BEGF-A à VEGF-E. Les ligands se fixent spécifiquement sur des récepteurs situés sur les cellules endothéliales tel que le VEGFR-2, le VEGFR-1 et le VEGFR-3. La liaison du VEGFR-2 au VEGF induit l'activation de l'autophosphorylation des domaines tyrosine kinase intracellulaire et déclenche la signalisation cellulaire en cascade. Ainsi, le développement de molécules destinées à bloquer l'activation du VEGFR, permet de contrôler l'angiogenèse et donc la prolifération tumorale.

* PDGFR

Le PDGFR est un récepteur tyrosine kinase membranaire dont l'activation par le PDGF stimule de nombreuses fonctions cellulaires tel que la croissance, la prolifération et la différenciation. Il existe deux types de PDGFR, notés PDGFR α et PDGFR β . Les deux types de récepteurs sont fréquemment surexprimés dans de nombreuses tumeurs solides. Cela en fait une cible importante pour le développement d'agents thérapeutiques spécifiques.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles en France en 2007 sont les suivants :

- Imatinib (Glivec®)

Il inhibe la tyrosine kinase Bcr-Abl. Il est indiqué dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

Il inhibe également des tyrosines kinases du PDGFR et de c-Kit (proto-oncogène) et il inhibe les processus cellulaires contrôlés par le PDGF et le stem cell factor (SCF). Il est

donc indiqué également dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

- Erlotinib (Tarceva®)

Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1, l'« epidermal growth factor » (EGFR). Il est indiqué dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

- Sunitinib (Sutent®) (déjà vu dans le chapitre anti angiogénique)

C'est un inhibiteur de la phosphorylation des récepteurs au VEGF.

Il est indiqué dans les traitements des tumeurs stromales gastro-intestinales ainsi que pour les cancers du rein métastatiques.

- Sorafénib (Nexavar®)

Il est indiqué dans le traitement du carcinome rénal. Il cible la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse tumorale.

- Lapatinib (Tyverb®)

Il s'agit également d'un inhibiteur de tyrosine kinase. C'est un inhibiteur de la phosphorylation des substrats des enzymes purifiés des récepteurs EGFR et HER2. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique.

- Dasatinib (Sprycel®)

Il inihibe l'activité de la kinase Bcr-Abl, des kinases de la famille SRC, et d'un certains nombres d'autres kinases oncogènes. Il est indiqué dans le traitement des leucémies myéloïde chronique (LMC) en cas de résistance ou d'intolérance aux traitements antérieurs tel que l'Imatinib. Il est également indiqué chez l'adulte pour le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique. (LAL).

2.3.3.4.4.6 Les inhibiteurs de mTor- Thérapies ciblées

(41) (42)

Indiqués en oncologie et dans la prévention des rejets de greffe, les inhibiteurs de mTOR constituent une famille prometteuse dans la prise en charge des cancers avec métastases.

La protéine *mammalian target of rapamycin* (mTOR) peut être inhibée en oncologie afin de limiter la prolifération tumorale. Il s'agit d'une sérine/thréonine kinase qui est impliquée dans la régulation du métabolisme, dans la croissance, dans la progression du cycle et dans la survie cellulaire. Tout ceci en fait une cible de choix pour les nouvelles thérapies ciblées.

La protéine mTOR agit comme un « capteur » intracellulaire et s'adapte à l'état de la cellule pour activer la traduction des protéines ou moduler le fonctionnement du métabolisme cellulaire selon la disponibilité de l'oxygène, de l'énergie et des acides aminés. Une dérégulation de cette protéine est très souvent décrite dans plusieurs tumeurs.

Les inhibiteurs de la protéine mTOR dérivent d'un antibiotique de la famille des macrolides : la rapamycine. Cette molécule présente des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives.

Les principaux inhibiteurs de mTOR sont :

- l'everolimus (Affinitor®) indiqué dans le cancer du sein ainsi que dans les tumeurs neuro-endocrine du pancréas

- le temsirolimus (Torisel®) indiqué dans le cancer du rein et le lymphome des cellules du manteau

Du fait des propriétés immunosuppressives des inhibiteurs de mTOR, le risque infectieux est accru notamment le risque de recontracter une hépatite B mortelle.

2.3.3.4.4.7 Les inhibiteurs de BRAF- Thérapies ciblées

(43) (44)

BRAF est un gène humain situé sur le chromosome 7, responsable de la production de la protéine B-Raf. Ce gène est également nommé le B-Raf proto-oncogène. La protéine est, quant à elle, plus connue sous le nom de protéine B-Raf sérine thréonine kinase B-Raf.

Chez l'homme, une mutation du gène BRAF est retrouvée dans plus de la moitié des mélanomes. Le gène code pour une protéine appartenant à la voie des MAP-kinase, impliquée dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie cellulaire.

Parmi les mutations observées du gène BRAF, la mutation BRAF V600E est la plus fréquente. Un inhibiteur de BRAF dénommé vemurafenib (Zelboraf®) vient de recevoir son autorisation de mise sur le marché en France et est utilisé dans le traitement du mélanome métastatique.

3. Les traitements par biothérapies

3.1 Champs d'application des biothérapies

L'utilisation médicale des biothérapies est vaste et concerne, selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médical (INSERM), les maladies génétiques, les cancers, les transplantations (de cellules ou d'organes), les maladies infectieuses, les régénérations et réparations tissulaires en neurologie, cardiologie, hépatologie ou bien encore pour l'os, les muscles ou la peau.

De plus, elles touchent plusieurs domaines comme la thérapie moléculaire, la thérapie cellulaire et les greffes, la thérapie génique ex vivo et in vivo ainsi que l'immunothérapie et les vaccins.

3.2 Critères de choix d'une biothérapie

Le choix d'un traitement par biothérapie passe par un ensemble de critères spécifiques et rigoureux. Trois critères généraux sont à noter :

1. Les indications selon le respect de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
2. Les recommandations des agences de santé
3. Le choix personnel du praticien et du service hospitalier, en fonction des compétences et des moyens disponibles.

Il faut, de plus, évaluer :

- les caractéristiques générales du patient, c'est à dire, son âge, son sexe, le choix de procréation, l'état veineux, le contexte culturel, la compliance ainsi que les préférences du patient.
- les comorbidités du patient c'est à dire la présence d'un ou plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire.
- l'activité de la maladie évaluée selon les critères validés. L'évaluation du pronostic d'un cancer peut être estimé en fonction du grade (degrés de différenciation) et du stade (degrés d'extension). Pour évaluer le grade plusieurs scores sont possibles tel que le score de Gleason pour l'adénocarcinome prostatique. La classification TNM est, quant à elle, utilisée pour évaluer le degré d'extension.
- à quoi s'ajoutent d'autres caractéristiques de sévérité de la maladie.

Le choix du traitement va également dépendre des traitements précédents et des échecs thérapeutiques antérieurs (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie), définissant ainsi le choix des biothérapies.

L'indication des biothérapies dans le traitement de pathologies malignes, selon le respect de l'AMM, constitue généralement le premier critère de choix.

Plusieurs éléments permettent d'évaluer ce critère :

- La pathologie en elle même
- L'indication en première ligne de traitements par biothérapie

- La prescription d'une monothérapie ou l'association avec une autre thérapeutique
- Les traitements antérieurs tel que la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie, etc

3.3 Modalités de prescription des biothérapies

(45) (46) (47)

La prescription des biothérapies est encadrée par des règles strictes.

En effet, toutes les formes d'administration intra veineuses doivent être prescrites et réalisées en milieu hospitalier.

Pour les formes sous cutanées, elles peuvent être réalisées en ville mais la prescription initiale doit avoir été réalisée par un médecin hospitalier. L'ordonnance doit être spécifique. Le renouvellement peut se faire un praticien de ville pour une durée maximale de prescription de trois mois.

De plus, tous les ans, le cas doit être réévalué par le médecin hospitalier.

3.4 Bilan pré thérapeutique

(48)

Avant de débiter un traitement par biothérapie, il est nécessaire de réaliser un questionnaire médical, un examen clinique et d'effectuer plusieurs examens complémentaires. Les antécédents personnels et familiaux doivent être recherchés. Un examen clinique général est réalisé. Les vaccinations sont contrôlées.

Il est indispensable de réaliser des examens complémentaires. Parmi ces derniers, une radiographie du thorax ainsi qu'un hémogramme sont indispensables. Il est également nécessaire de réaliser une électrophorèse des protéines sériques, un dosage des transaminases, des sérologies pour l'hépatite B, l'hépatite C ainsi que pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec l'accord du patient. Un dosage des facteurs anti nucléaires (anticorps anti ADN) est demandé ainsi qu'un test tuberculinique par intra dermo réaction à 5 UI de tuberculine purifiée. L'oncologue doit contrôler et mettre à jour les vaccins (anti-grippal et anti-pneumococcique). Pour finir un bilan lipidique est également nécessaire.

De plus, en fonction de la clinique, il y aura également une recherche d'infection dentaire, sinusienne ou urinaire.

Aucun traitement ne peut être mis en place sans la réalisation de l'ensemble de ces examens.

3.5 Prise en charge pluridisciplinaire

3.5.1 Les unités de concertation pluridisciplinaire (UCP)

(49)

La pratique de la pluridisciplinarité est un des éléments majeurs dans les traitements en oncologie. La discussion pluridisciplinaire doit avoir lieu avant que tout acte thérapeutique ait été entrepris. L'avènement du plan Cancer a instauré une nouvelle perspective de traitement chez les oncologues pour la prise en charge des patients atteints de pathologies malignes.

La création d'Unités de Concertation Pluridisciplinaires (UCP) a permis de modifier la prise en charge des patients ainsi que l'organisation des services. Tous les hôpitaux ainsi que les centres anticancéreux ont dû se soumettre à l'obligation légale de respecter ces mesures instaurées par le premier plan Cancer du président Jacques Chirac.

Le principe est le suivant : réunir autour d'une table les différents acteurs de santé, c'est à dire, les chirurgiens, les oncologues médicaux, les radiothérapeutes, les radiologues, les médecins nucléaires, les anatomo-pathologistes et les biologistes. Ainsi, tout nouveau dossier est discuté jusqu'à la proposition thérapeutique finale. Notons cependant que le médecin référent reste au final le seul décisionnaire des dispositions thérapeutiques à proposer au patient dans le cadre de son Parcours Personnalisé de Soins.

3.5.2 Le rôle du chirurgien dentiste

La communication doit être également engagée avec les acteurs de santé extérieurs à l'hôpital ou au centre de soins tel que les chirurgiens dentistes par exemple.

Une collaboration entre l'oncologue et l'odontologiste doit être mise en place pour planifier et optimiser la poursuite des soins par rapport au déroulement des traitements anticancéreux.

L'oncologue sollicite dans un premier temps le chirurgien dentiste afin de réaliser un bilan bucco dentaire initial. Ce bilan doit être réalisé avant le début des traitements. Il doit comporter :

- Un examen clinique exobuccal
- Un examen clinique endobuccal comportant un examen des tissus mous, un contrôle de l'hygiène et de l'état dentaire
- Un examen radiologique avec soit un bilan rétro alvéolaire ou si possible un orthopantomogramme

Ce bilan permet d'objectiver la présence de lésions carieuses, parodontales, infectieuses ou un manque d'hygiène. Lors de cette séance de contrôle, il faut réaliser une éducation à l'hygiène buccale et si nécessaire établir une ligne de conduite pour la remise en état de la cavité buccale ou pour l'instauration d'une prophylaxie.

Cette consultation permet également aux chirurgiens dentistes d'expliquer au patient l'importance du suivi :

- Avant de débiter les traitements pour l'enseignement à l'hygiène et le traitement de possibles lésions
- Pendant les traitements pour contrôler ou pour contrecarrer les problèmes si ils existent
- Après l'arrêt des traitement pour un suivi régulier : conseils d'hygiène, prévention, dépistage et prise en charge des anomalies dentaires.

Parfois ce bilan dentaire n'est pas réalisé avant le début des traitements anti cancéreux. Ainsi le chirurgien dentiste rencontrant un patient sous traitement doit intervenir selon les mêmes objectifs que pour le bilan pré thérapeutique. Cependant, les soins bucco dentaires envisagés ne pourront être réalisés que lorsque le protocole du traitement anticancéreux et l'état de santé du patient le permettront.

Une fiche de liaison pourrait être imaginée afin d'inscrire les caractéristiques du patient, des praticiens, et du traitement afin que l'ensemble des acteurs de santé communiquent dans les meilleurs conditions.

Fiche de liaison dans le cadre d'un traitement par biothérapie

Identification du patient

Nom :
Prénom :
Date de naissance : .. / .. /

Identification des différents praticiens de santé

- Médecin traitant

Nom/prénom :
Adresse :
Téléphone/ mail :

- Médecin prescripteur

Nom/prénom :
Adresse :
Téléphone/ mail :

- Chirurgien dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial

Nom/prénom :
Adresse :
Téléphone/ mail :

Données cliniques

- **ATCD médicaux du patient** :
.....

Traitements médicamenteux :

Type de biothérapie prescrite :

* date du début du traitement : .. / .. /

* date d'arrêt du traitement : .. / .. /

Suivi bucco dentaire

- Consultation initiale avant le début de la biothérapie :

* Date de réalisation :

* Etat bucco dentaire du patient. Soins à réaliser :

.....

* Education à l'hygiène et conseils apportés au patient :

.....

- Consultation pendant le traitement par biothérapie :

* date : .. / .. /

* Actes réalisés :

* Actes à réaliser :

* Précautions et prise en charge particulière :

.....

* effets indésirables probables observés chez le patient suite aux soins :

.....

.....

3.6 Contre-indications relatives aux traitements par biothérapie en oncologie

(48)

La littérature ne nous donne que peu d'informations concernant les contres indications d'utilisation des biothérapies en oncologie. Toutefois les sources sont plus riches pour les traitements par biothérapie en rhumatologie. En extrapolant ces résultats, plusieurs contre-indications sont à énoncer. On distingue tout d'abord les contres indications absolues et les contres indications relatives.

Les contre-indications absolues sont les suivantes : interdiction de mettre en place un traitement par biothérapie chez les patients ayant été atteint de néoplasies ou de lymphomes il y a moins de 5 ans ou chez les patients souffrant d'infections aiguës ou chroniques. Les biothérapies sont également non autorisées chez les patients atteints de tuberculose ou souffrant d'une maladie démyélinisante.

Les patients présentant une insuffisance cardiaque ne peuvent, eux non plus, avoir accès à ces traitements.

Enfin, les femmes enceintes ou allaitantes ne peuvent en aucun cas recevoir ce type de traitement.

De plus, une hypersensibilité à un des composants est évidemment une contre-indication absolue.

Les contre-indications relatives concernent les lésions pré cancéreuses, les situations à risque infectieux, les néoplasies ou hémopathies et les cancers de plus de 5 ans guéris.

3.7 Effets secondaires aux traitements

(50)

3.7.1 Conséquences générales

Les effets secondaires d'une biothérapie dépendent principalement du type de médicament choisi, de la dose administrée et de l'état de santé global de la personne atteinte.

Ces thérapeutiques peuvent être responsables d'affections au niveau hépatique, rénal, cardiaque, ou bien encore provoquer des troubles sanguins et neurologiques. Ils peuvent également être responsables de réactivations virales (hépatite B par exemple) et bactériennes tel que la tuberculose.

Tout patient recevant un traitement par biothérapie doit, au préalable, faire l'objet d'un bilan médical complet. Le suivi médical rigoureux doit perdurer pendant toute la durée du traitement.

Comme énoncé précédemment, il existe diverses familles de biothérapies. Les effets secondaires n'en sont que plus nombreux.

3.7.2 Conséquences bucco dentaires

Les répercussions bucco dentaires recensées dans le cadre des biothérapies pour le traitement de pathologies malignes, peuvent être de trois types : d'une part, les manifestations buccales ou faciales d'une affection systémique, d'autre part des répercussions au niveau des muqueuses buccales et enfin une possible ostéonécrose des mâchoires.

3.7.2.1 Manifestations bucco faciales d'affections systémiques

(51)

Les traitements par biothérapies peuvent entraîner l'apparition de maladies systémiques. Certaines de ces maladies peuvent avoir pour signes cliniques, des manifestations buccales.

Par exemple, en cas de réactivation de la tuberculose, le patient présente généralement une toux, une dysphagie, une asthénie, une fièvre et parfois des ulcérations buccales. Ces ulcérations sont des effets secondaires indirects des traitements.

3.7.2.2 Atteintes des muqueuses buccales

3.7.2.2.1 La mucite

3.7.2.2.1.1 Description

(52) (53) (54) (55)

Le développement des thérapies ciblées en oncologie a révélé l'apparition de diverses lésions de la cavité buccale apparaissant comme spécifiques des classes thérapeutiques utilisées.

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

La mucite buccale est une inflammation de la muqueuse. Elle débute généralement par un érythème avec des desquamations de certaines plages qui se transforment en ulcérations. On observe une altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent. Ces lésions peuvent s'étendre de la bouche à l'anus mais sont le plus souvent rencontrées au niveau des muqueuses buccales et oropharyngées.

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

Ces mucites peuvent entraîner une simple gêne, dans les cas les plus légers, ou dans les pires situations mettre en jeu le pronostic vital. Dans les cas sévères, l'inconfort et les douleurs peuvent aboutir à des désociabilisations et une altération de la qualité de vie. Les symptômes peuvent également limiter l'alimentation dégradant ainsi l'état nutritionnel du patient. Une nutrition par voie entérale ou parentérale peut alors être nécessaire.

La méthode d'évaluation utilisée fréquemment pour distinguer les grades de sévérité de la mucite orale est l'échelle de gradation des mucites NCI (classification élaborée par l'institut national du cancer américain). Cette dernière permet de rendre une analyse objective (signes cliniques) et subjective (retentissement fonctionnel) :

- Grade I : asymptomatique, érythème et alimentation non perturbée
- Grade II : symptomatique, mais déglutition possible, ulcérations en patch et pseudomembraneuses et alimentation semi liquide
- Grade III: symptomatique, ulcérations confluentes ou pseudo membranes, saignement au moindre traumatisme, alimentation et hydratation orales impossibles
- Grade IV : symptomatique, nécrose muqueuse, saignements spontanés, risque vital
- Grade V : Décès

Toutefois, cette classification a été élaborée avant l'avènement des biothérapies. Cela semble entraîner une certaine inadéquation entre la symptomatologie clinique observée et la classification du NCI car, d'après un article du « Bulletin du cancer », la nécrose et les hémorragies spontanées sont très rares dans les mucites induites par les mTor.

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

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

| | Sunitinib Grades 1-4 (3-4) | Sorafénib Grades 1-4 (3-4) | Bévacizumab Grades 1-4 (3-4) | Temsirolimus Grades 1-4 (3-4) | Évérolimus Grades 1-4 (3-4) | Pazopanib Grades 1-4 (3-4) |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Mucite (%) | 45 (3) | 21 (6) | 30 (0) | 41 (3) | 40 (9) | < 10 (< 1) |
| Épistaxis (%) | 7-12 (1) | < 5 | Près de 50 | | | |
| Dysgueusie (%) | 44 (< 1) | | | 15 | | |
| Ostéonécrose de la mâchoire | Quelques cas rapportés | Quelques cas rapportés | Quelques cas rapportés | Non rapporté | Non rapporté | Non rapporté |

Figure 15: Incidence des mucites sous thérapies ciblées dans le cancer du rein (52)

3.7.2.2.1.2 Différents types de mucites

(54)

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

3.7.2.2.1.2.1 Les mucites chimio et radio induites

(56) (57) (58)

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



Figure 16: Mucite post-chimiothérapie, image empruntée au Dr Mohamed Denguezali

3.7.2.2.1.2.2 Les mucites induites par les thérapies ciblées

(42)

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

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

Les mucites induites par les inhibiteurs de mTOR (évérolimus, temsirolimus) ont un aspect de lésions aphtoïdes, généralement de petite taille, bien délimitées avec un fond fibrineux, des bords surélevés et un halo érythémateux inconstant.

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

3.7.2.2.1.3 Les molécules responsables

3.7.2.2.1.3.1 Les anticorps monoclonaux

(32) (53) (59) (60)

Les anticorps thérapeutiques peuvent être à l'origine de l'apparition de mucites. Cela peut se produire, soit de façon indépendante, soit en addition avec les effets de la radiothérapie ou de la chimiothérapie souvent associées aux traitements par biothérapie.

Les mucites sont observées suite à la prise d'inhibiteurs du récepteur à l'épidermal growth factor (EGF) : le cétuximab (Erbix®) et le panitumumab (Vectibix®)). Ce récepteur joue un rôle majeur dans l'homéostasie cutanée, particulièrement dans le contrôle de la prolifération des kératinocytes basaux. La toxicité cutanée induite par les inhibiteurs de l'EGFR est une conséquence fréquente. Elle concerne une grande majorité des patients traités par ces molécules. Le récepteur de l'EGF est également exprimé au niveau buccal. Cependant la toxicité endobuccale reste relativement faible par rapport à la toxicité cutanée. La mucite endobuccale est très souvent d'intensité faible à modérée et atteint principalement les muqueuses non kératinisées endobuccales c'est à dire les faces ventrales et latérales de la langue, les muqueuses jugales, le plancher buccal et le palais mou. Les lésions vont de l'érythème diffus à l'ulcération symptomatique. Cependant, ces dernières sont bien moins profondes et sévères que pour les lésions chimio-induites.

Des lésions aphtoides peuvent également être observées, ainsi qu'une atteinte labiale associée à une chéilite angulaire.

Il a, de plus, été observé de façon moins fréquente, l'apparition de xérostomie et des dysgueusies.



Figure 17: Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induites par le Cetuximab (51)



Figure 18: Mucite rencontrée chez un patient traité par inhibiteurs du récepteur à l'epidermal growth factor (EGF) (53)

Des mucites ont également été observé chez les patients traités par Bevacizumab (Avastin®). Ce dernier est un anticorps monoclonal qui a pour rôle de bloquer l'angiogenèse. Il est surtout utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastatique. La mucite est un des effets secondaires notable au niveau buccal.

Des langues géographiques ont également été décrites chez les patients sous Bévacicumab.

Enfin, le Trastuzumab (Herceptin®), utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique, est responsable de l'apparition de mucites de faible intensité.

3.7.2.2.1.3.2 Les inhibiteurs des tyrosines kinases

Les mucites peuvent être retrouvées chez les patients recevant un traitement par sunitinib (Sutent®) ou par sorafénib (Nexavar®)). En revanche la fréquence de mucite est moindre pour les traitements par imatinib (Glivec®).

3.7.2.2.1.3.3 Les inhibiteurs mTOR

(51) (52) (53) (40) (61) (62) (63) (64) (65) (42)

Les inhibiteurs mTor entraînent fréquemment des manifestations au niveau des muqueuses buccales. Ces manifestations sont observées avec l'everolimus (Afinitor®) et le temsirolimus (Torisel®). L'incidence globale de la mucite est d'au moins 40% avec, par exemple, un risque relatif évalué à 11,1 pour le temsirolimus.

Les mucites observées chez les patients traités par inhibiteurs de mTOR se manifestent généralement après 5 à 20 jours de traitement. Elles régressent généralement de façon spontanée, deux à trois semaines après, sans laisser de cicatrices mais peuvent toutefois réapparaître aux cycles suivants.

Les lésions cliniques correspondent quasi exclusivement à des lésions aphtoïdes ou ulcéreuses. Ces lésions sont de tailles variables. Elles sont caractérisées par un fond fibrineux entouré d'un liseré inflammatoire. Contrairement à l'aphte, le liseré inflammatoire n'est pas retrouvé de façon systématique dans les lésions provoquées par les inhibiteurs de mTOR.

Un effet/dose a été mis en évidence particulièrement avec l'éverolimus. En effet, l'augmentation de la dose augmente la durée des épisodes de mucite et diminuent le temps d'apparition de cette dernière.



Figure 19: Ulcération aphtoïde jugale chez un patient recevant un traitement par inhibiteurs mTOR (51)



Figure 20: Ulcération aphtoïde linguale chez un patient sous inhibiteurs mTOR (66)



Figure 21: Ulcérations aphtoïdes induites par les inhibiteurs mTOR (temsirolimus) (61)

Prevalence of reported oral toxicities with mTORs.

| | Everolimus | Temsirolimus | Placebo | Deforolimus |
|----------------------|---|-------------------|--|--|
| Stomatitis | 31% ⁶¹ 30% ⁶² 36.5%, grade 3-4 2.2% ⁶³ 40% ⁵⁸ | 20% ⁶⁴ | 6.1% ⁶³ 8% ⁵⁸ | |
| Mucositis | | 19% ⁶⁴ | | |
| Aphthous | | 4% ⁶⁴ | | |
| Ulcerations | | 3% ⁶⁴ | | 63% grade 1-2 ⁵⁹ 16% grade 3-4 ⁵⁹ |
| Mucosal inflammation | 14% 1% grade 3 ⁵⁸ | | 2% ⁵⁸ | |

* Include oral pain, mucosal inflammation and stomatitis.

Figure 22: Prevalence of reported oral toxicities with mTORs

3.7.2.2.1.3.4 Les anti angiogéniques

(67)

L'atteinte des muqueuses buccales est également retrouvée chez les patients traités par biothérapie anti angiogénique. Cette famille thérapeutique agit au moins partiellement sur le VEGF (vascular endothelial growth factor). Le bevacizumab (Avastin®) fait parti des thérapies ciblées anti-angiogéniques. Le sorafenib (Nexavar®) et le sunitinib (Sutent®) composent également la famille des anti angiogéniques.

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

Selon les publications, cet effet secondaire a été rapporté tantôt sous le terme de stomatite et tantôt sous le terme de mucite. Il faut toutefois bien distinguer cette mucite de la mucite chimio induite.

3.7.2.2.2 Les réactions lichénoïdes

3.7.2.2.2.1 Description

(51) (68)

Les réactions lichénoïdes rencontrées chez les patients sous biothérapies ont un aspect clinique et histologique ne différant pas de celles observées pour le lichen plan buccal.

Le lichen est, pour rappel, une dermatose inflammatoire chronique des muqueuses, de la peau ou des phanères associant des lésions réticulées, des zones d'atrophie et des ulcérations inflammatoires.

Il est assez difficile à diagnostiquer de part sa multitude de tableaux cliniques. Lorsqu'une atteinte cutanée y est associée le diagnostic est facilité. Au niveau buccal, ces lésions sont majoritairement localisées au niveau des muqueuses jugales et de la langue. Le diagnostic est souvent facilité par certaines caractéristiques cliniques mais ce dernier repose avant tout sur l'anamnèse.

Plusieurs médicaments peuvent être inducteurs de lichen plan buccal ou de « toxidermie lichénoïde » comme les antihypertenseurs bêtabloquant et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les réactions lichénoïdes sont le plus souvent associées à l'imatinib (Glivec®), inhibiteur multikinase.

3.7.2.2.2.2 Imatinib (Glivec®)

(51) (69) (70) (66) (71) (72)

L'imatinib appartient à la famille des inhibiteurs des tyrosines kinases.

Les effets secondaires de cette molécule sont nombreux et notamment les manifestations cutanées. Le développement des lésions lichéniennes est un phénomène rare mais classique pour l'imatinib (Glivec®). Elles peuvent apparaître isolément au niveau endobuccal ou être associés à des lésions lichéniennes cutanées.

Un risque de transformation maligne ne peut être écarté d'où l'importance d'une surveillance et d'un suivi prolongé.



Figure 23: Réaction lichénoïde jugale sous Imatinib (51)



Figure 24: Lésions cutanées évoquant un lichen plan profus (51)

3.7.2.2.3 Les glossites migratrices bénignes

(73) (74)

3.7.2.2.3.1 Description

La langue géographique est une affection de type inflammatoire de la muqueuse linguale, pouvant être inquiétante pour le patient mais pourtant bénigne. Décrite par Rayner pour la première fois en 1831, cette dernière a reçu depuis de nombreuses

appellations. Le terme retenu actuellement est celui de glossite migratoire bénigne (GMB).

En clinique, la forme typique est caractérisée par des lésions grossières annulaires variant de 0,5 à 5cm de grand axe. Les lésions comportent une bordure surélevée blanc jaune et un centre inflammatoire lisse traduisant la disparition des papilles filiformes.

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

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



Figure 25: Langue géographique rencontrée chez un patient traité par Bevacizumab (66)

3.7.2.2.3.2 Les molécules responsables

(59) (75)

Gavrilovic et al. ont récemment rapporté le développement de langues géographiques ou glossites migratrices bénignes chez les patients traités par bevacizumab (Avastin®). Ces atteintes ont également été observées sous sorafenib (Nexavar®) et sunitinib

(Sutent®). Elles apparaissent souvent plus douloureuses que les formes habituelles. Cependant, elles ne nécessitent pas d'interruption thérapeutique. Il n'est pas exclu, que seules les formes symptomatiques soient diagnostiquées. Ainsi la véritable incidence de ce phénomène est probablement sous-évaluée.



Figure 26: Glossites migratrices bénignes sous Sorafenib et Sunitinib (51)

3.7.2.2.4 Les hyperkératoses secondaires

(66) (76) (77) (78)

Cet effet secondaire ne concerne que les patients traités par inhibiteurs de sérine thréonine kinase ciblant BRAF. Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique comprenant principalement le vemurafenib (Zelboraf®) et le dabrafenib (Tafinlar®) indiqués pour le traitement du mélanome métastatique.

Le principal effet toxique de ces molécules est cutané, avec l'apparition de lésions hyperkératosiques très variées. Parmi ces lésions, certaines peuvent être bénignes (papillomes, hyperkératoses), d'autres peuvent avoir un potentiel malin tel que les carcinomes épidermoïdes induits ou le kératoacanthome. En effet, dans plus de 25% des cas, des tumeurs malignes de type kérato-acanthomes ou des carcinomes épidermoïdes se développent.

Les lésions au niveau de la cavité buccale prédominent au niveau de la linea alba (ligne blanche tendue sur la face interne des joues suivant la ligne d'occlusion des arcades dentaires), sur les bords latéraux de la langue, la gencive marginale et le palais dur. Elles se caractérisent par une hyperkératose homogène.

Le risque de transformation maligne ne doit pas être pris à la légère.



Figure 27: Hyperkératose induite par les inhibiteurs BRAF localisée sur la gencive marginale et du palais (66)

3.7.2.2.5 Autres toxicités rencontrées

3.7.2.2.5.1 Les dysgueusies

(79) (80)

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

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

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

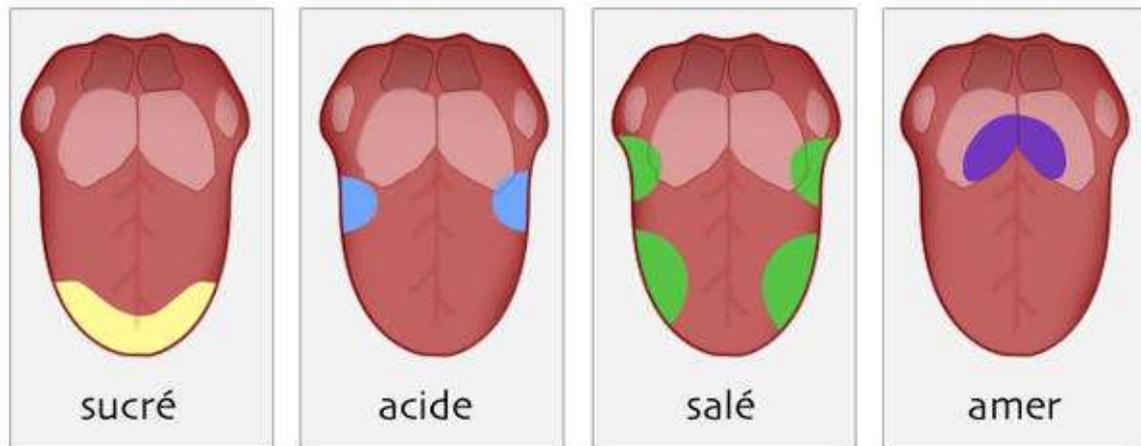


Figure 28: Les papilles linguales et zones gustatives

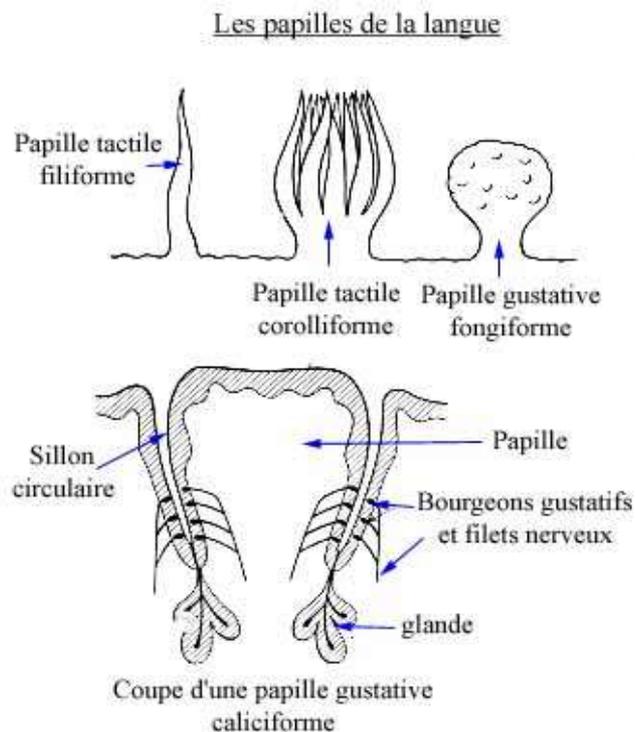


Figure 29: Coupes verticales des papilles gustatives linguales

3.7.2.5.2 Les dyschromies

(51) (81) (82) (83) (84) (85) (86)

La prise prolongée de certains médicaments peut être responsable de perturbations de la pigmentation de la peau et des muqueuses buccales.

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



Figure 30: Hyperpigmentation de la muqueuse palatine, collection du Dr CAMPANA, Marseille (86)

De façon encore plus rare, il est possible d'observer chez les patients traités par sunitinib une coloration jaune vif au niveau de la muqueuse buccale.

3.7.2.3 Ostéonécroses des mâchoires (ONM)

(87) (88) (60)

3.7.2.3.1 Description

3.7.2.3.1.1 Aspects cliniques

(89) (90) (91) (92) (93) (94)

L'ostéochimionécrose des mâchoires est une situation dans laquelle l'os se nécrose, est mis à nu et ne cicatrise pas dans un délai de huit semaines suivant l'intervention. L'aspect clinique est variable d'un cas à l'autre et la symptomatologie n'est pas vraiment spécifique. En effet la nécrose peut être totalement asymptomatique ou bien provoquer de vives douleurs allant parfois jusqu'à la perte de sensibilité selon l'étendue de la nécrose.

Dans le cadre des biothérapies, cette nécrose prend le nom d'ostéochimionécrose et est à distinguer de l'ostéoradionécrose induite par la radiothérapie.

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

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

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

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

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

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

Il est possible que la zone se surinfecte, provoquant l'apparition d'un œdème et de pus.

L'apparition de fistules cutanées ou muqueuses est également possible.

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

Les manifestations cliniques sont toutefois variables et dépendent du stade.

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

3.7.2.3.1.2 Epidémiologie

(92) (95) (96)

D'un point de vue épidémiologique, l'incidence d'ostéochimionécrose communément admise pour les patients traités par dénosumab (Xgeva®) dans le cadre de pathologies malignes, peut aller jusqu'à 2,4%.

Enfin en ce qui concerne les molécules anti angiogéniques tel que le bevacizumab, l'incidence est plus faible, pouvant aller de 0,3 à 0,4%.

3.7.2.3.1.3 Facteurs déclenchants

Cette nécrose est généralement causée par des facteurs traumatiques tel qu'une prothèse mal adaptée, un brossage iatrogène, un état bucco-dentaire mauvais, des avulsions ou des soins dentaires trop invasifs. Mais également par des actes de chirurgie tel qu'une pose d'implant ou une biopsie par exemple.

Toutefois, cette nécrose peut également apparaître de façon spontanée.

3.7.2.3.1.4 Facteurs de risque

(97) (98) (99)

Il faut prendre en considération les facteurs de risques associés tel que :

- *Les facteurs systémiques*

- l'âge avancé
- Race caucasienne
- la présence d'affections malignes avancées ou de comorbidités (diabète, insuffisance rénale ou respiratoire, obésité, maladie systémique inflammatoire, etc.)
- l'existence de traitements concomitants tel que les traitements par corticoïdes, les chimiothérapies, les inhibiteurs de l'angiogenèse ou une radiothérapie de la cranio-faciale.
- la présence d'un tabagisme/ consommation alcool
- traitement antérieur par biphosphonates.

- *Les facteurs bucco-dentaires*

- présence d'une mauvaise hygiène bucco dentaire, affections parodontales, prothèses dentaires mal ajustées, affections dentaires préexistantes ou interventions chirurgicales invasives.

- *Type de molécule, durée d'utilisation et pathologies traitées*

- la puissance de la thérapie inhibitrice de la résorption osseuse, la voie et la durée d'administration (risque majoré en cas d'administration parentérale) et la dose cumulée de traitement anti résorptif osseux.

Pour évaluer le risque, il faut prendre en considération les risques liés au patient et les risques

liés à l'acte de chirurgie.

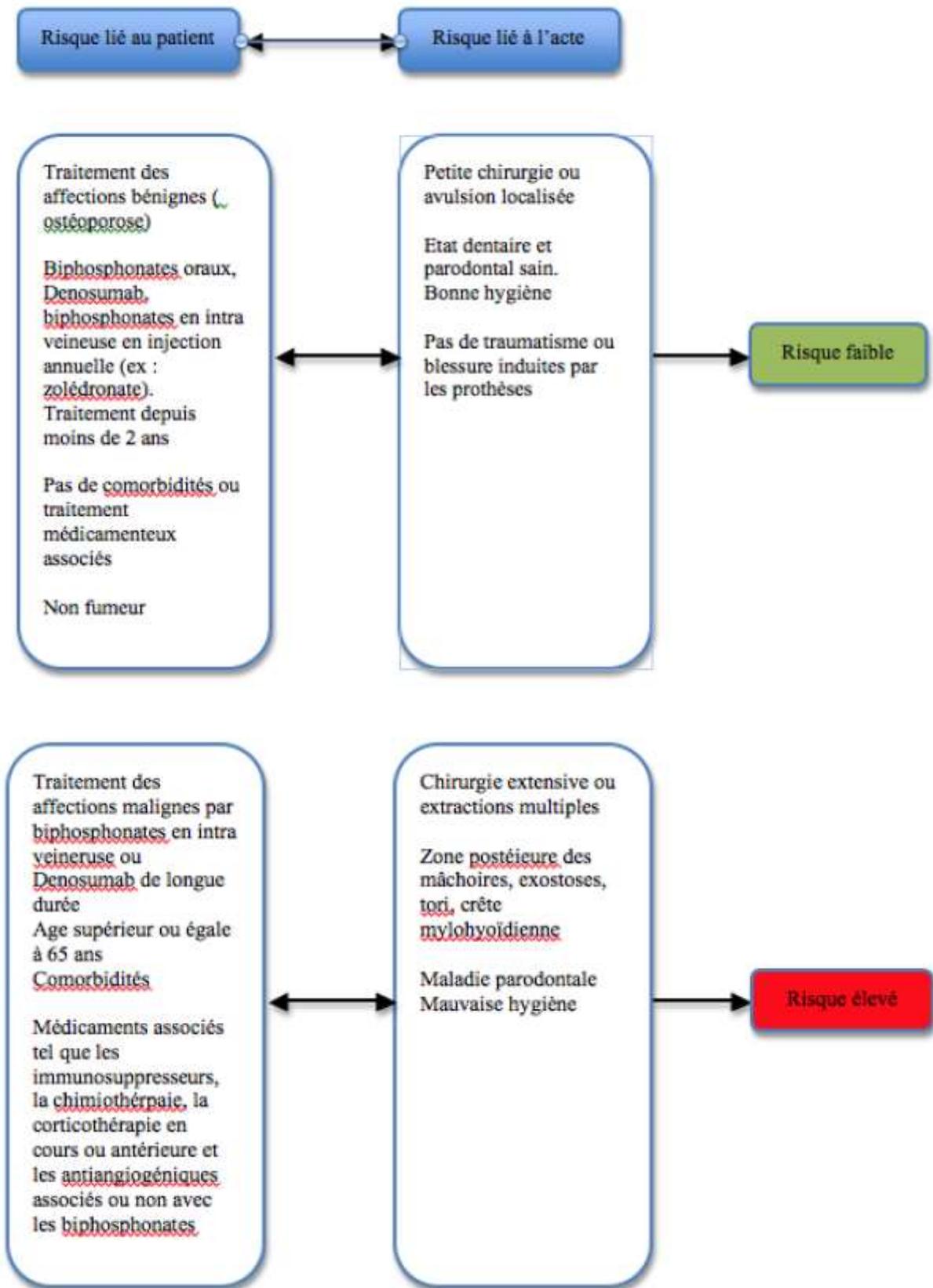


Figure 31: Evaluation du risque d'ostéonécrose sous traitements médicamenteux à risque

3.7.2.3.1.5 Classifications

(99) (100) (101) (102)

Plusieurs classifications sont possibles.

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

- **Stade 0** : aucun signe clinique de nécrose osseuse mais présence de signes cliniques non spécifiques.

- **Stade 1** : nécrose osseuse apparente sans symptôme ni infection associée.

- **Stade 2** : nécrose osseuse apparente associée à une infection et des douleurs ainsi qu'un érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent.

- **Stade 3** : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra orale, communication bucco sinusienne ou bucco nasale, ou ostéolyse s'étendant au-delà du bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusien.

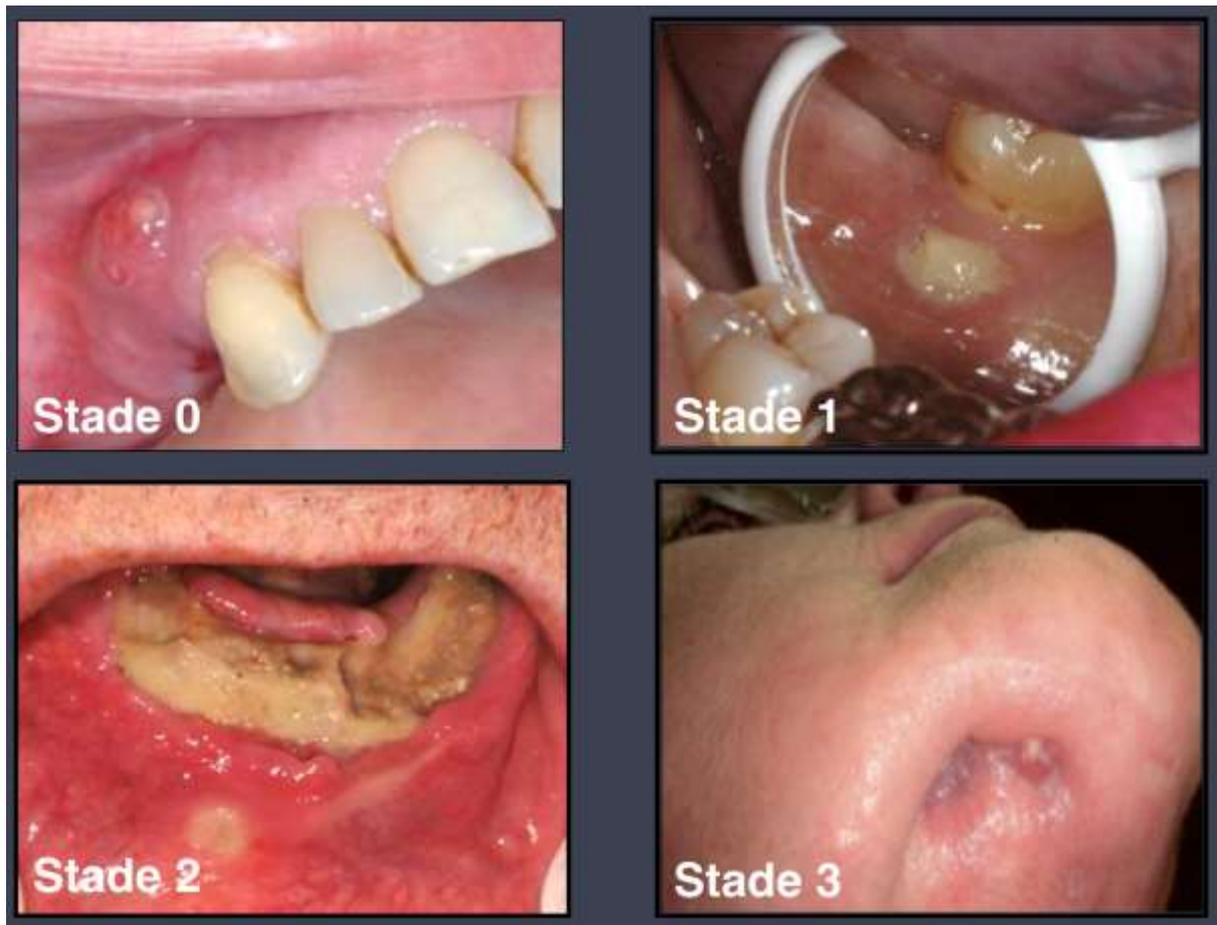


Figure 32: Stades d'ostéochimionécrose (103)

En 2012, Bedogni et coll. proposent une autre classification incluant les données radiologiques. Le stade 0 est supprimé et la classification n'utilise plus les symptômes pour différencier les stades de la maladie.

- **Stade 1 : Ostéochimionécrose focale** ; 1a. Asymptomatique / 1b. Symptomatique (douleur et pus)

Signes cliniques et symptômes : exposition osseuse, mobilité dentaire soudaine, absence de cicatrisation de l'alvéole suite à une avulsion, fistule muqueuse, gonflement, abcès, trismus, déformation mandibulaire, et hypoesthésie/paresthésie des lèvres.

Signes au scanner : densité osseuse augmentée limitée à la région osseuse alvéolaire (épaississement trabéculaire et/ou ostéosclérose focale) avec ou sans les signes suivants : épaississement marqué et sclérotique de la lamina dura, persistance alvéole et/ou disparition de la corticale.

- **Stade 2 : Ostéochimionécrose diffuse** ; 2a. Asymptomatique / 2b. Symptomatique (douleur et pus)

Signes cliniques et symptômes : identiques au stade 1

Signes au scanner : densité osseuse augmentée étendue à l'os basal (ostéosclérose diffuse) avec ou sans les signes suivants : proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur, réaction périoste, sinusite, formation d'un sequestre et/ou fistule oro-antrale.

- **Stade 3 : Ostéochimionécrose compliquée**

Signes cliniques et symptômes : comme au stade 2 avec un ou plusieurs signes suivants : fistule extra-orale, déplacement de fragments mandibulaires, fuite nasale de liquides.

Signe au scanner : ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur), fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal.

En 2012 toujours, Patel et coll. adapte la classification de Ruggiero et coll. en ajoutant le terme « non exposé » (NE) à chaque stade de l'ostéonécrose distinguant ainsi la nécrose exposée de la nécrose non exposée.

3.7.2.3.1.6 Aspect radiologique

(104) (105)

L'examen radiographique est une étape complémentaire pour le diagnostic de ces nécroses. Les signes radiologiques sont généralement absents au stade initial de la nécrose. Par la suite, on observe un épaissement de la lamina dura, une ostéolyse, une sclérose diffuse, un os à aspect « sucre mouillé », une absence ou une mauvaise cicatrisation d'un site d'avulsion et une déposition osseuse sous-périostée.

La radiographie conventionnelle peut présenter des limites pour visualiser de façon précise ces types de lésions.

Les performances de diagnostic de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), du scanner et de la radiographie panoramique ont été comparées. Une étude prospective montre la supériorité du scanner et de l'IRM pour ce type de lésions. En effet 54% de

lésions sont détectées par les radiographies panoramiques tandis que 92% le sont par l'IRM et 96% pour le scanner.

Les performances du cone beam sont également à privilégier pour ce type de lésions.



Figure 33: Ostéochimionécrose mandibulaire gauche mise en évidence sur un orthopantomogramme chez une femme de 62 ans (Document personnel du Dr Bérangère PHULPIN, Docteur en Chirurgie Dentaire, Assistant hospitalier universitaire, Faculté d'Odontologie)

3.7.2.3.1.7 Diagnostic différentiel

(87) (89) (106) (107) (99)

Lors de la consultation, l'ostéochimionécrose causée par les biothérapies est à différencier de plusieurs autres pathologies. Ces dernières sont les suivantes :

- l'alvéolite
- les tumeurs osseuses primitives ou secondaires
- l'ostéoradionécrose
- la gingivite ulcéro-nécrotique ou maladie parodontale
- l'ostéomyélite
- le traumatisme prothétique ou autre
- la sinusite
- pathologies périapicales d'origine dentaire
- l'ostéonécrose induite par les biphosphonates

3.7.2.3.1.8 Complications

La cicatrisation spontanée des ostéonécroses reste exceptionnelle.

En effet, généralement, la nécrose progresse sur plusieurs centimètres et peut entraîner la mobilité puis la chute des dents adjacentes.

L'évolution peut parfois être agressive, pouvant aller jusqu'à la formation de fistule (bucco nasale, bucco sinusienne ou cutanée) ou de fractures mandibulaires.

3.7.2.3.2 Les molécules responsables

3.7.2.3.2.1 Le denosumab (Xgeva®)

(88) (90) (108) (109) (110) (111) (112) (113)

Le denosumab (Xgeva®) un anticorps monoclonal anti-RANK L humain produit par la technique de l'ADN recombinant. Ce produit est indiqué dans la prévention des complications osseuses chez des patients adultes souffrant de tumeurs solides avec métastases osseuses. Il est également indiqué pour le traitement, chez l'adulte ainsi que chez l'adolescent présentant une maturité squelettique, de tumeurs solides à cellules géantes, non résecables ou pour lesquels la chirurgie pourrait être susceptible d'entraîner une morbidité sévère.

Le dénosumab est également utilisé dans le traitement de pathologies bénignes (ostéoporose) sous le nom de Prolia®.

Dans cet ouvrage, seule la forme Xgeva® pour le traitement des pathologies malignes, sera étudiée.

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

Pour le risque d'hypocalcémie, chaque patient devra recevoir une supplémentation en calcium et en vitamine D dès le début du traitement (sauf pour les patients présentant une hypercalcémie).

De plus, le traitement sous Xgeva® ne pourra débuter qu'après traitement d'une hypocalcémie si celle-ci est présente.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère le risque d'hypocalcémie est accru. De ce fait la surveillance du taux de calcium chez ces patients devra être particulièrement importante et assidue.

Pour le risque d'ostéochimionécrose, la mise en place d'un traitement ou d'une nouvelle phase de traitement par Xgeva doit être retardée si le patient présente des lésions des tissus mous non cicatrisés en bouche.

De plus, selon l'ANSM, lors des études cliniques de Xgeva®, l'incidence d'ONM augmenterait avec la durée d'exposition. L'incidence ajustée par patient/année d'ostéochimionécroses confirmées était de 1,1 % la première année de traitement, de 3,7 % la seconde année de traitement et de 4,6 % par an par la suite. Les patients ayant des antécédents d'ONM ou d'ostéomyélite de la mâchoire, un problème dentaire ou maxillaire nécessitant une intervention chirurgicale, une chirurgie bucco-dentaire non cicatrisée ou toute intervention dentaire invasive planifiée ont été exclus des essais cliniques.

| Auteur, année | n denosumab | n Zolédronate | ONM (denosumab) | ONM (zolédronate) | Pathologies traitées |
|-------------------------------|-------------|---------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------|
| Fizazi ¹⁶ 2011 | 950 | 951 | 2% | 1% | Cancer de la prostate |
| Stopeck ¹⁷ 2010 | 1026 | 1020 | 2% | 1.4% | Adénocarcinome du sein |
| Henry ¹⁸ 2011 | 886 | 890 | 1.1% | 1.3% | Cancer du poumon, myélome et autres |

n: nombre de patients traités

Figure 34: Etudes randomisées denosumab versus zolédronate (biphosphonate) (99)

La demi vie osseuse moyenne du denosumab est d'environ 28 jours ce qui est bien inférieur à celle des biphosphonates (qui peut durer plusieurs années), ses effets serait donc plus rapidement réversible.

3.7.2.3.2.2 Les molécules anti angiogéniques

3.7.2.3.2.2.1 Le sunitinib (Sutent®)

(114) (115)

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

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

Entre janvier 2006 et janvier 2010, il a été estimé que 101400 patients avaient été exposés au médicament Sutent® dans le monde. Pendant cette même période, 27 cas d'ostéochimionécrose de la mâchoire ont été rapportés par les patients. La majorité de ces cas est apparue chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par biphosphonates en intra veineuse, pour lesquels l'ostéonécrose est un risque décrit.

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

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

Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

3.7.2.3.2.2.2 Le bevacizumab (Avastin®)

(116) (117)

Le Bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé. Il se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de l'angiogenèse, et inhibe ainsi la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGFR-1 et VEGFR-2, situés à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité de VEGF permet une régression des vaisseaux tumoraux ainsi qu'une inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Il est indiqué dans le traitement de cancer métastatique (colon, rectum, sein, poumon et rein).

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

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



Figure 35: Forme galénique du bevacizumab (Avastin) pour administration intra veineuse

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

3.7.2.3.2.3 Le sorafénib (Nexavar®)

(118)

Le sorafénib est un inhibiteur de kinases multiples, d'administration orale, qui cible la prolifération et l'angiogenèse tumorale. Ce dernier est indiqué dans le traitement des carcinomes hépatocellulaire non résecable. Certains cas d'ostéonécrose ont été rapporté chez des patients traités par le sorafénib. Au 29 août 2014, la base de données Vigibase de l'OMS (sur les effets indésirables des médicaments) comptait 8 déclarations de nécroses des mâchoires, soupçonnées d'être associée à l'utilisation de sorafénib.

4. Rôle du chirurgien dentiste

4.1 Définition

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

Ainsi l'accompagnement des patients par le chirurgien dentiste en pré, per et post opératoire est indispensable pour assurer une prévention, une stabilisation de la santé buccale et un traitement des complications.

Un protocole de soins doit être mis en place afin de renforcer la qualité de vie du patient et d'assurer la prévention d'une dégradation de la santé bucco dentaire.

Les séquelles inhérentes aux traitements par biothérapies mettent en évidence :

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

4.2 Conduite à tenir

4.2.1 Avant l'initiation des thérapeutiques anticancéreuses

4.2.1.1 Bilan clinique et radiologique

(119) (120)

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

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

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

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

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

4.2.1.2 Information du patient

(121)

Le chirurgien dentsite doit éduquer le patient sur les mesures d'hygiène bucco dentaire en lui expliquant l'importance de maintenir un environnement buccal sain. Cette dernière passe par des contrôles réguliers (sous traitement, tous les 4 mois), par un bon équilibre alimentaire, par un brossage approprié après chaque repas (méthode B.R.O.S), et par l'utilisation de bains de bouche sans alcool. L'utilisation d'un dentifrice fluoré est préconisée ainsi que l'utilisation du fil dentaire et des brossettes inter dentaire.

L'odontologiste doit également expliquer au patient l'importance de signaler toutes douleurs ou situations anormales.

4.2.1.3 Recommandations ANSM

(122) (111) (109) (110)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a publié des recommandations concernant la iatrogénie médicamenteuse dans l'ostéochimionécrose. Ces dernières insistent sur l'importance d'une bonne hygiène bucco dentaire et sur la nécessité de réaliser des bilans réguliers.

Le diagnostic de complications éventuelles doit être précoce. Le praticien doit apporter une vigilance toute particulière sur la survenue des complications et prendre en considération l'augmentation des risques lors de l'association des médicaments entre eux. L'odontologiste se doit de déclarer toutes complications survenues au cours ou à la suite des soins.

4.2.1.3.1 Déclarations des effets indésirables – pharmacovigilance

Tout d'abord, un effet indésirable se définit comme une réponse ou une réaction non voulue à un médicament. De nombreux médicaments peuvent être responsables d'effets secondaires. Ils possèdent des principes actifs qui au delà de leurs effets bénéfiques peuvent entraîner l'apparition d'effets non désirés. L'association de plusieurs

médicaments ou une utilisation non correcte (surdose, etc) peut également provoquer des réactions.

Les notices des médicaments retranscrivent les effets indésirables connus. Ils sont généralement classés selon leur fréquence de survenue et de leur sévérité.

Selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la déclaration d'évènements indésirables est primordiale pour permettre une progression de la sécurité des patients et une avancée dans le domaine médical.

Ces démarches portent le nom de pharmacovigilance. Cette vigilance repose sur le signalement des effets indésirables pouvant être causés par les médicaments ou par des produits. Les effets indésirables comprennent les réactions nocives et non voulues liées à la prise médicamenteuse.

Tout effet non désirable pouvant être dû à un médicament doit être signalé au centre et de pharmacovigilance (CRPV) dont le patient dépend, ainsi qu'à l'ASNM.

Ces déclarations peuvent être faites par le patient lui-même, ou par le professionnel de santé ou bien encore par les laboratoires pharmacologiques.

Des fiches de déclarations doivent être utilisées, elles sont spécifiques à chaque acteur.

Elles doivent être faites le plus vite possible après la survenue de l'événement.

Le patient peut déclarer lui-même les probables effets indésirables. La mise en œuvre du processus d'auto déclaration est effective depuis l'Arrêté du 10 juin 2011.

Ce dernier doit remplir la fiche de déclaration puis la transmettre par mail ou par courrier au centre de pharmacovigilance.

Pour les praticiens de santé, la déclaration est immédiate.

Elle doit comporter au minimum:

- le notificateur de la déclaration
- l'identité du patient
- le nom du médicament suspecté ainsi que son numéro de lot
- la nature de l'effet indésirable doit être renseigné

En pratique, pour être traité correctement le dossier doit contenir des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, lieu de résidence, antécédents, etc..) ainsi que les médicaments pris par ce dernier. Le professionnel de santé doit décrire de façon précise l'effet indésirable avec la date d'apparition, l'évolution, etc.

L'ANSM propose des fiches de déclaration à remplir.

Ces démarches peuvent permettre d'éviter la survenue d'accidents graves ou plus simplement d'informer les patients sur les risques ou désagréments possibles suite à la prise de leurs médicaments.

4.2.1.3.2 Formulaire de déclaration élaboré pour les patients



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DECLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable

Nom _____

Prénom _____

E-mail _____

Téléphone _____

Adresse _____

Code postal _____ Commune _____

Sexe F M

Poids _____ Taille _____

Date de Naissance _____

Ou Age au moment de l'effet _____

Antécédents du patient

Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)

Nom _____

Prénom _____

E-mail _____

Téléphone _____

Adresse _____

Code postal _____ Commune _____

Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :

par le nouveau né directement

par la mère pendant l'allaitement

par la mère durant la grossesse lors du _____ trimestre(s)

si disponible, indiquer la date des dernières règles

par le père

Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable

Nom _____

Prénom _____

E-mail _____

Téléphone _____

Adresse _____

Code postal _____ Commune _____

Qualification _____

| Médicament | N° Lot | Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...) | Dose/jour utilisée | Début d'utilisation du médicament | Fin d'utilisation du médicament | Motif de l'utilisation du médicament |
|------------|--------|--|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 6 | | | | | | |

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexée

Événement indésirable

Date de survenue _____

Jour _____

Durée de l'effet _____

Nature et description de l'effet :
Laisser le cadre ci-après

Évolution

Guérison

sans séquelle

avec séquelles, lesquelles _____

en cours

Sujet non encore rétabli

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...):

NON OUI

Préciser :

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sanite.fr.

4.2.2 Pendant les thérapeutiques anticancéreuses

4.2.2.1 Prévention des complications infectieuses

(32) (99) (123)

Dans la littérature francophone, deux organismes ont publié des recommandations relatives à la prise en charge des patients sous biothérapies :

- l'AFSSAPS (désormais ANSM) en 2011 concernant la prise en charge des patients immunodéprimés en odontostomatologie, auxquels peuvent être assimilés les patients sous anticorps thérapeutiques

- le club rhumatisme et inflammation (CRI) en 2013 sur la prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques pour le traitement de maladies rhumatismales. Ces recommandations peuvent être étendues aux autres domaines thérapeutiques où est utilisé l'immunothérapie.

Ces recommandations s'accordent sur le besoin d'éliminer les foyers infectieux dentaires avant de débiter les protocoles d'immunothérapie. De plus, un suivi régulier et une prévention sont indispensables.

Il est primordial de connaître le niveau d'immunosuppression du patient avant tout acte impliquant une atteinte de la muqueuse buccale à risque de dissémination bactérienne, (excepté les anesthésies (sauf les anesthésies intra ligamentaires)). Les précautions nécessaires à prendre seront décidées en collaboration avec le médecin prescripteur de la biothérapie. Le rapport bénéfice/risque est un outil décisionnel dans la réalisation ou non de l'acte. En effet, le bénéfice de la réalisation de l'acte buccodentaire devra être confronté au potentiel risque infectieux. La nécessité de mise en place d'une antibioprophylaxie est évaluée en fonction de l'acte et de la biothérapie administrée. Il faut distinguer les soins non chirurgicaux et les soins chirurgicaux.

- Les soins non chirurgicaux

Pour les actes non chirurgicaux, il n'est généralement pas nécessaire de moduler les traitements, cependant pour le CRI, la mise en place d'une antibioprophylaxie peut être nécessaire. En effet d'après l'AFSSAPS, certains actes non chirurgicaux peuvent être considérés comme invasifs et nécessiter une antibioprophylaxie. Ces actes sont : les

soins endodontiques, parodontaux ou prothétiques/orthodontiques à risque de saignement.

- Les soins chirurgicaux

Concernant les actes chirurgicaux, l'antibioprophylaxie est indispensable et l'arrêt de l'administration des biothérapies (fenêtre thérapeutique) est à considérer avec des modalités différentes en fonction du traitement. En effet, les modalités de suspension du traitement sont différentes selon la molécule.

Pour les anticorps monoclonaux il est préférable de suspendre les traitements 2 à 3 semaines avant le début de l'intervention.

Pour les inhibiteurs des tyrosines kinases l'arrêt se fait généralement 5 à 7 jours avant l'intervention.

Le traitement reprend ensuite avec l'accord de l'oncologue lorsque la cicatrisation muqueuse est complète. Le protocole opératoire doit être minutieux. Le patient est mis sous couverture antibiotique 48 heures avant l'intervention jusqu'à cicatrisation. Le site opératoire est désinfecté. Les anesthésies locales ou loco régionales sont utilisées (les anesthésies intra ligamentaires sont à éviter). La chirurgie doit être la plus atraumatique possible. Le chirurgien doit régulariser les procès alvéolaires, utiliser des moyens hémostatiques locaux et réaliser des sutures étanches.

Des conseils post opératoires doivent être donnés aux patients et la cicatrisation doit être contrôlée.

4.2.2.2 Prévention et conduite à tenir en cas d'ostéonécrose

(5) (87) (88) (90) (99) (123) (124) (125) (126) (127) (128)

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

De nombreuses revues se regroupent pour dire que les recommandations émises pour des patients traités par biphosphonates, face au risque d'ostéonécrose, peuvent être extrapolées aux patients traités par denosumab ou par des molécules antiangiogéniques

tel que le bevacizumab ou le sunitinib. Leurs effets étant proches de ceux des biphosphonates, les recommandations sur la prise en charge en odontologie sont donc les mêmes.

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

4.2.2.2.1 Prise en charge des patients candidats à un traitement par denosumab, bevacizumab ou sunitinib dans le cadre d'une pathologie maligne

Il est important, lorsque l'indication du traitement est posée, que le médecin prescripteur informe son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie.

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

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

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

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

4.2.2.2.2 Prise en charge des patients traités par biothérapies dans le cadre de pathologie maligne sans signes évidents d'ostéonécrose

Les patients recevant un traitement par bevacizumab, sunitinib ou denosumab (dans le cadre de pathologies malignes et sans signes évidents d'ostéonécrose), peuvent être pris en charge par un chirurgien dentiste, en ville ou à l'hôpital.

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

Le patient doit également comprendre la nécessité de prévenir son chirurgien dentiste ou son médecin en cas de mobilité dentaire, de douleur, de gonflement ou d'inflammation.

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

- Réaliser un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois et/ou au moindre symptôme bucco-dentaire
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu traumatiques que possible pour la muqueuse et l'os. Il convient alors de :

- Limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 (indice de Muhlemann) ou dent avec foyer infectieux actif).

| | |
|-----------|--|
| Score 0 | Mobilité physiologique. |
| Score I | Mobilité perceptible au toucher et non visible à l'œil nu. |
| Score II | Mobilité transversale, visible à l'œil nu, inférieure à 1mm. |
| Score III | Mobilité transversale, visible à l'œil nu et supérieure à 1mm. |
| Score IV | Mobilité axiale. |

Figure 36: Indice de Muhlemann relatif à la mobilité dentaire

- Pour les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, il est recommandé de réaliser une contention de stabilisation plutôt qu'une extraction.

- Pour les dents présentant des caries délabrantes mais sans mobilité pathologique, le traitement de racine doit être privilégié plutôt que l'extraction. Il convient ensuite de réaliser une mise à plat de la dent.

- Les traitements de chirurgie parodontale doivent être contre indiqués ainsi que l'implantologie. Cependant pour les implants déjà en place dans la structure osseuse, ils n'augmentent pas le risque d'ostéonécrose. Ils doivent être conservés.

Si l'intervention chirurgicale est inévitable, il existe des protocoles récents, recommandés afin de diminuer le risque lié au geste de chirurgie.

Ces protocoles sont issus pour la plupart d'études prospectives.

Le rapport de juillet 2013, publié par la société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale, dénommé « Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (anti-résorbeurs osseux, antiangiogéniques) » évoque plusieurs de ces études.

Elles montrent l'importance de la prévention infectieuse. Elles confirment le rôle protecteur de l'antibioprophylaxie avant tout geste invasif.

D'autres études ont démontré que la mise en place de séances d'hygiène professionnelle (détartrage) en plus d'autres étapes préventives permettait de limiter le risque de survenue d'ostéonécroses.

Enfin, des protocoles expérimentaux ont été proposés pour tenter d'accélérer la régénération de l'os alvéolaire suite à une avulsion dentaire notamment avec l'utilisation de facteur de croissance.

Ainsi il apparaît important de suivre plusieurs précautions en cas d'actes invasifs:

- **Précautions lors d'avulsions dentaires**

Les avulsions doivent impérativement être réservées aux dents non conservable (mobilité 3 ou foyer infectieux actifs).

- Le patient doit être informé et conscient des risques liés au geste chirurgical et son consentement doit être recueilli ;

- Le médecin traitant doit être prévenu pour qu'il évalue le rapport bénéfique/risque et, si il le faut, adapter voire interrompre le traitement pendant un temps ;

- Des mesures d'hygiène professionnelle sont recommandées avant l'intervention tel qu'un détartrage par exemple ;

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

- La prescription d'antibiotiques est recommandée la veille de l'intervention et jusqu'à la cicatrisation complète des muqueuses. L'antibiotique de référence est l'amoxicilline (Clamoxyl®) prescrite à 2 grammes par jour, en deux prises jusqu'à cicatrisation complète ou, en cas d'allergie, la clindamycine, prescrite à 1200mg par jour en deux prises, chez l'adulte) ;

- Il est préférable en cas de besoins chirurgicaux multiples de procéder par secteurs et de laisser deux mois entre chaque intervention ;

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

- Une fermeture primaire des plaies, sans tension, doit être privilégiée quand cela est possible ;

- La cicatrisation osseuse doit être surveillée régulièrement et de façon prolongée ;

- L'hygiène doit être rigoureuse.

Enfin, en ce qui concerne les anesthésies, les intra ligamentaires, intra septales et intra osseuses sont à éviter. L'utilisation d'anesthésiques avec vasoconstricteurs est peu recommandée voire contre indiquée.

- **Précautions vis à vis des soins parodontaux**

La chirurgie parodontale est contre indiquée.

- **Précautions vis à vis de l'implantologie**

L'AFSSAPS et la SFSCMFCO contre indiquent la pose d'implants chez les patients recevant des traitements par des anti résorbeurs osseux ou anti angiogéniques. Cependant les implants déjà ostéo-intégrés doivent être conservés. Ils n'augmentent pas le risque d'ostéonécrose.

4.2.2.2.3 Prise en charge des cas d'ostéonécrose avérée

(93) (97) (99) (129)

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

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

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

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

4.2.2.2.3.1 Traitements conservateurs

(114) (130)

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

Le patient doit se soumettre à une hygiène bucco dentaire stricte en réalisant des rinçages quotidiens avec des solutions antiseptiques peu ou pas alcoolisées (Bétadine buccale®, chlorhexidine aqueuse à 0,1%...). Ce dernier doit également irriguer l'os exposé avec de l'eau oxygénée.

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

En cas d'infection, un prélèvement bactérien est réalisé ainsi qu'un antibiogramme pour mettre en place un traitement antibiotique adapté. Ce dernier sera alors prescrit pour une longue durée jusqu'à cicatrisation complète de la muqueuse.

La surveillance du patient est un élément crucial afin de contrôler l'évolution de la nécrose aussi bien d'un point de vue clinique que radiographique.

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

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

4.2.2.2.3.2 Chirurgie

(88) (99)

Les traitements conservateurs peuvent être accompagnés d'une chirurgie plus ou moins invasives selon le stade d'ostéochimionécrose.

Le but de la chirurgie est d'obtenir une fermeture muqueuse, permettant ainsi un isolement de l'os par rapport à la cavité buccale.

Cette chirurgie peut être localisée ou dans les situations les plus complexes, radicale.

- *Chirurgie localisée*

Cet acte doit être réalisé de la façon la plus atraumatique possible.

Elle consiste à régulariser les bords osseux traumatiques pour les tissus mous, et si nécessaires à éliminer les séquestres osseux mobiles. Et ce, sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer d'avantage l'os sain. Cette chirurgie est dite de « propreté ».

En cas d'échec des thérapeutiques conservatrices et de la chirurgie localisée superficielle, ou si la nécrose est plus avancée, le chirurgien peut avoir recours à une chirurgie plus invasive. Cela consiste alors à éliminer l'os nécrosé en milieu chirurgical spécialisé en débridant le site, en régularisant tous les bords osseux puis en réalisant une fermeture primaire de la plaie, sans tension. Toutefois, les limites de l'ostéomyélite étant mal définies, le curetage complet de la zone nécrosée reste difficile.

- *Chirurgie radicale*

(131)

Ce type de traitement est réservé à un petit nombre de patients, pour qui les autres approches ont échoué, ou en présence d'importants segments d'os nécrosé, de fistules cutanées ou en présence de fracture pathologique.

Cette chirurgie consiste en une mandibulectomie ou maxillectomie partielle, suivie d'une reconstruction par lambeaux microvascularisés (provenant du radius ou de la fibula), ou par lambeau tissulaire régional. L'utilisation d'un lambeau libre de fibula est le premier choix utilisé pour la reconstruction maxillaire et mandibulaire pour la majorité des équipes médicales. L'avantage est que le lambeau peut apporter jusqu'à 25 cm d'os. Le tissu transplanté est normalement vascularisé. Un lambeau micro-anastomosé, ou lambeau libre, signifie un transfert de tissus qui, après section du pédicule vasculaire, sont revascularisés grâce à des anastomoses vasculaires réalisées sur le site receveur sous microscope.



Figure 37: Panoramiqve dentaire avec reconstruction mandibulaire de la branche horizontale gauche par un lambeau de fibula en double barre (131)

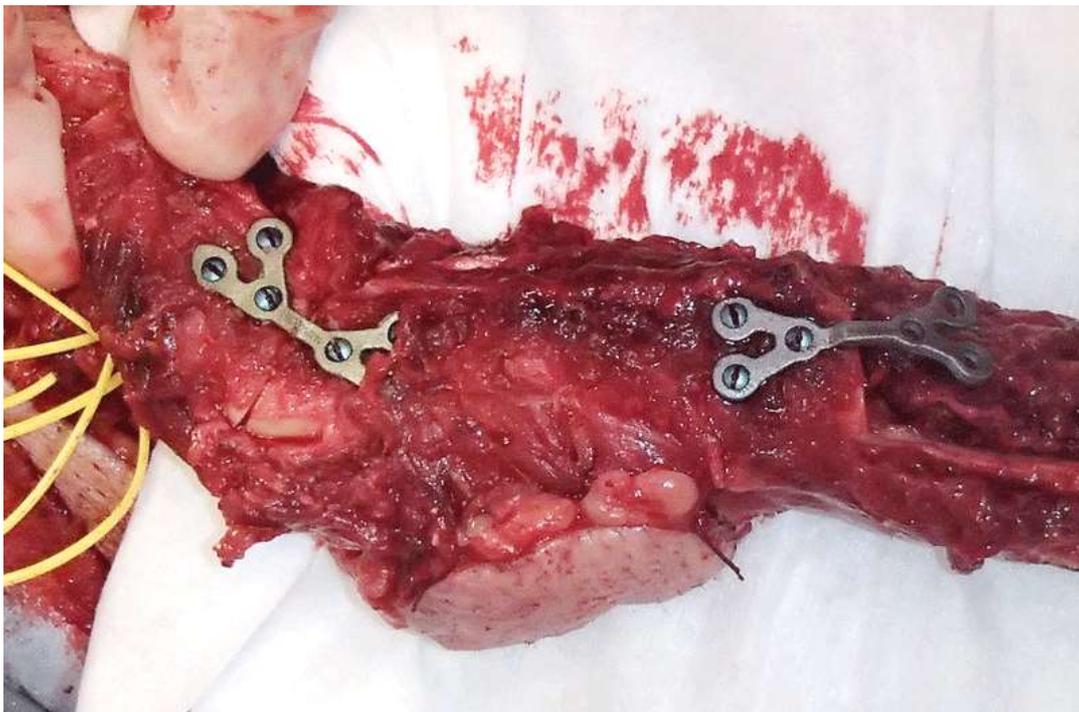


Figure 38: Lambeau de fibula conformé au niveau de la jambe, avant la section du pédicule (131)

4.2.2.3.3 Traitements adjuvants

(99) (128) (132) (133) (134) (135)

Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'ostéonécrose, des traitements adjuvants ont été proposés. Le laser, l'ozonothérapie (utilisation thérapeutique d'un mélange d'ozone en faible concentration (0,5% à 5%) et d'oxygène) ou bien encore l'oxygène hyperbare (inhalation d'oxygène pur (O₂ à 100%) par un sujet placé dans un caisson hyperbare à des pressions supra atmosphériques) pourraient améliorer les résultats des traitements conservateurs voire même des traitements chirurgicaux de l'ONM.

De plus, des études montrent des taux de guérison intéressants avec l'utilisation du teriparatide (parathormone (PTH) recombinante). Cette hormone est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux. Cependant, il est contre-indiqué chez les patients qui présentent des métastases osseuses ou des ostéosarcomes, ce qui limite son indication pour les patients traités par biothérapie pour des pathologies malignes.

Des études sont en cours afin de contrôler les bienfaits de ces traitements adjuvants sur le long terme.

4.2.2.3 Prévention et prise en charge des lésions muqueuses

(123) (136)

4.2.2.3.1 Les mucites

(54) (55) (58) (51) (137) (138) (139) (140) (85) (141)

Afin de prévenir l'apparition des mucites, il est nécessaire de réaliser un examen de l'oropharynx avant le début du traitement par biothérapie afin de dépister une possible infection préexistante ou un mauvais état bucco-dentaire. Une remise en état buccale doit précéder le début des thérapeutiques.

L'état nutritionnel du patient doit également être pris en considération avant le début du traitement (poids, IMC, albumine). Des conseils hygiéno-diététiques doivent être remis au patient.

De plus, la prévention repose en grande partie sur une hygiène des dents et de la bouche adaptée et efficace. Il est conseillé de réaliser un brossage minutieux des dents, pendant au moins 3 minutes, trois fois par jour avec une brosse à dent souple et un dentifrice non mentholé. L'utilisation de brossettes et de fil dentaire est recommandée afin de nettoyer les espaces inter dentaires. Le brossage ne doit pas être interrompu même en cas de saignement gingival. Il est préférable de changer sa brosse à dent tous les mois. Des rinçages à l'aide de bains de bouche sont conseillés. Ceux-ci doivent être dépourvus d'alcool afin de ne pas accentuer les douleurs en cas de mucite. Les rinçages peuvent également être réalisés à partir de solution de bicarbonate de sodium à 1,4 %.

En cas de prothèses amovibles, celles-ci doivent être nettoyées après chaque repas dans une solution antiseptique type Bétadine ou chlorhexidine.

L'apparition de mucites ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement oncologique cependant des mesures sont mise en place afin de réduire les douleurs et permettre la disparition des lésions. Ces dernières ne sont généralement que transitoires, apparaissant dans la majorité des cas au début des traitements.

Pour les ulcérations douloureuses, des antalgiques peuvent être prescrit de niveau variable en fonction du stade de la mucite (I à III). Le patient peut également appliquer localement des dermocorticoïdes.

Des précautions alimentaires doivent également être mise en place. En effet les aliments ne doivent pas être trop chauds, trop froids, trop acides, trop durs, trop épicés ni trop blessants. Il faut manger lentement et bien mastiquer.

| ALIMENTS | PERMIS | PERMIS SELON TOLERANCE PERSONNELLE | INTERDITS |
|------------------------------|---|---|--|
| LAIT ET FROMAGES | <ul style="list-style-type: none"> tous les laits petits suisses fromage blanc fromages à pâte molle (Camembert, Brie, etc ...) fromages à pâte cuite (St Paulin, Pyrénées, etc ...) | <ul style="list-style-type: none"> yaourt fromages forts (Roquefort, chèvre, etc ...) | |
| VIANDES CHARCUTERIE POISSONS | <ul style="list-style-type: none"> toutes viandes cuisinées toutes charcuteries tous poissons cuisinés crustacés mollusques quenelles | | <ul style="list-style-type: none"> viandes panées poissons panés poisson en conserve au vin ou vinaigre sauce tomate |
| CEREALES | <ul style="list-style-type: none"> mie de pain ou pain de mie trempés biscottes trempées pâtes riz bien cuit tapioca flocons d'avoine | <ul style="list-style-type: none"> pain d'épices semoule | <ul style="list-style-type: none"> croûte de pain mes de terre en flocon (irritantes les muqueuses) Purée de pomme de terre seule |
| LEGUMES SECS | | <ul style="list-style-type: none"> tous | |
| LEGUMES VERTS | <ul style="list-style-type: none"> tous cuits assaisonnement sans vinaigre et sans citron | <ul style="list-style-type: none"> éviter les crudités | <ul style="list-style-type: none"> tomates (irritantes pour les muqueuses) vinaigrettes |
| FRUITS | <ul style="list-style-type: none"> tous si cuits | <ul style="list-style-type: none"> banane | <ul style="list-style-type: none"> tous si crus |
| SUCRE CONFISERIE | <ul style="list-style-type: none"> pâtisseries | <ul style="list-style-type: none"> tous | <ul style="list-style-type: none"> pâtisserie à alcool |
| BOISSONS | <ul style="list-style-type: none"> eau café tisane thé chocolat bouillons | <ul style="list-style-type: none"> sirop limonade eaux aromatisées | <ul style="list-style-type: none"> vin bière jus de fruit pur cidre alcool fort (cognac, mirabelle) alcool doux (vins cuits, liqueurs, etc...) |
| CONDIMENTS | <ul style="list-style-type: none"> aucun | <ul style="list-style-type: none"> sauf sel en petite quantité | <ul style="list-style-type: none"> tous (moutarde, poivre, cornichons, curry, piment, vinaigre, ket-chup) |
| GRAISSES | <ul style="list-style-type: none"> toutes (huile, beurre, lard, margarine, saindoux, crème)mayonnaise | | <ul style="list-style-type: none"> aucune |

Figure 39: Fiche d'information nutritionnelle destinée au patient dans la prévention et la prise en charge des mucites (58)

Ces recommandations sont à adapter en fonction du stade de la mucite.

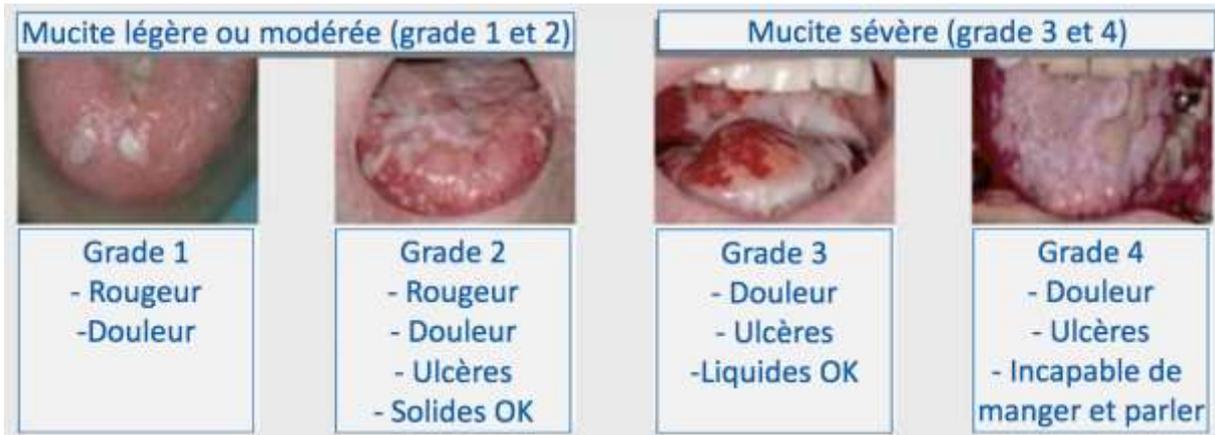


Figure 40: Les stades d'évolution des mucites

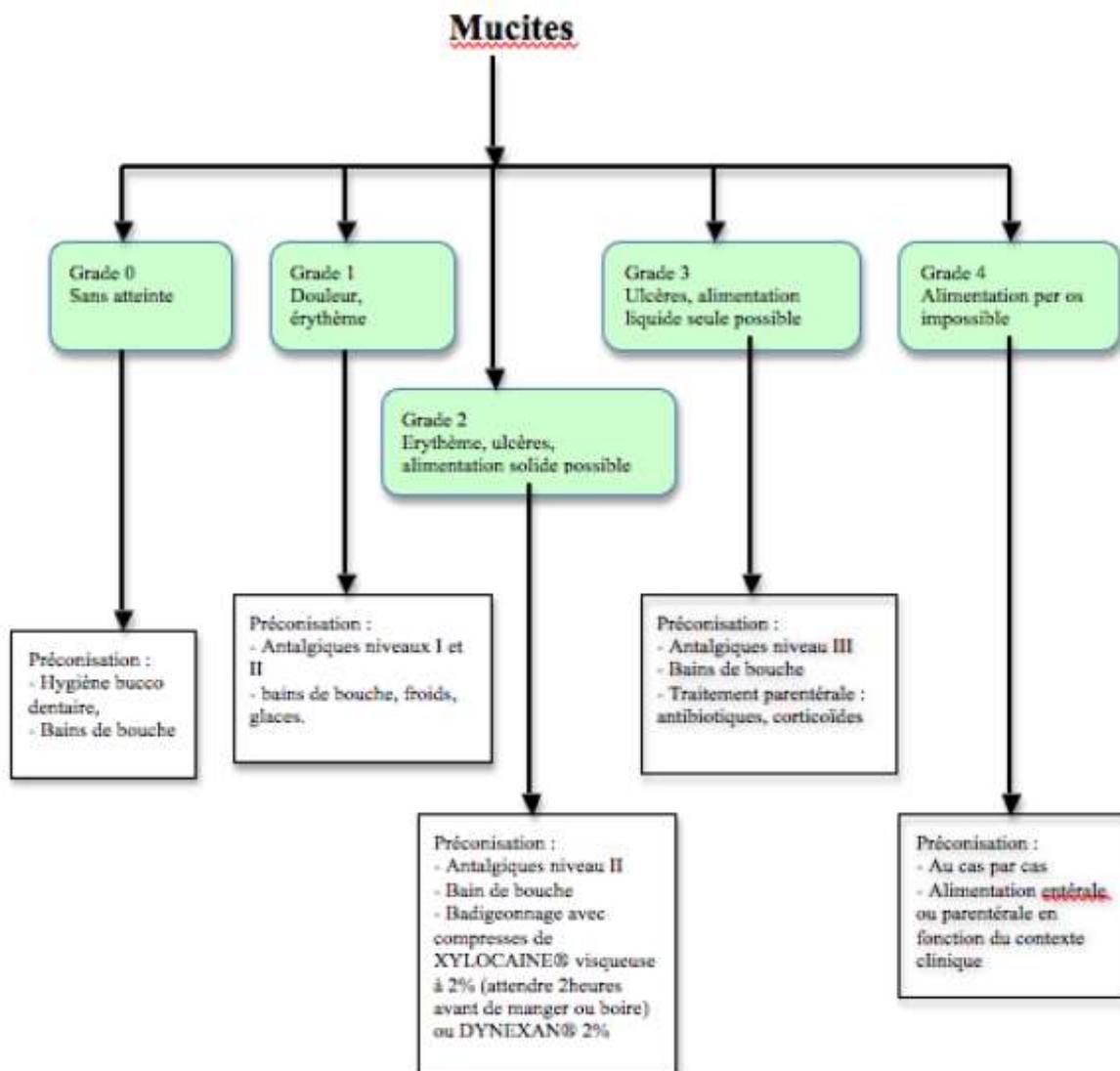


Figure 41: Prise en charge des mucites selon le stades d'évolution, AFSOS version validée du 03/12/2010

Une variété de traitements peut ainsi être utilisée pour prévenir ou gérer les mucites orales. Les options thérapeutiques dépendent du stade de la mucite, des moyens disponibles et des besoins du patient.

Des séances de décontamination orale basées sur des protocoles de soins ont prouvées leur efficacité dans la prévention de la mucite orale.

D'autres thérapeutiques, ayant montré leur efficacité, peuvent être proposées :

- *Rinçages*

Des rinçages non irritants peuvent être bénéfiques afin de diminuer la sécheresse buccale.

- *Application de glace*

L'application de glace peut également être très utile pour réduire les douleurs. En effet le froid permet une vasoconstriction locale, ce qui réduit l'apport de flux sanguin vers la muqueuse orale et diminue ainsi la quantité de médicaments cytotoxiques qui atteignent les cellules, réduisant ainsi l'incidence des mucites.

- *Les facteurs de croissance*

Les facteurs de croissance pourraient également être une solution à envisager pour prévenir ou traiter les mucites orales. En effet, la palifermine est un facteur de croissance qui agit sur les kératinocytes humains en stimulant la prolifération des cellules épithéliales, augmentant ainsi l'épaisseur des couches non kératinisées de la muqueuse orale et gastro-intestinale. La Palifermine diminue l'incidence de la mucite orale sévère de 19%, mais elle ne contribue pas à la réduction de sa durée. Malgré ces résultats concluants, l'utilisation de ces facteurs de croissance reste limitée par le coût élevé.

- *Le laser de faible puissance*

Le laser de faible puissance apparaît comme une nouvelle option thérapeutique sur le marché.

Ce dernier cible le développement de la mucite. Des découvertes récentes montrent que la thérapie au laser peut diminuer significativement les douleurs, la sévérité et la durée

des mucites en favorisant la cicatrisation des lésions. Parmi les différents types de laser disponibles, celui choisi pour ce traitement est le laser doux ou de faible puissance. Il utilise la lumière infrarouge à une longueur d'onde proche de celle de la lumière visible. Ces nouvelles technologies fonctionnent par photo-bio-stimulation. La puissance de sortie est inférieure à 250 mWatt.

Un panel de choix thérapeutique peut être proposé au patient, cependant ces derniers peuvent encore présenter des limites. Le moyen le plus efficace pour prévenir ou traiter les mucites reste la mise en place de soins bucco dentaires adaptés ainsi qu'une hygiène orale sérieuse et quotidienne.

4.2.2.3.2 Les réactions lichénoïdes induites par l'imatinib

(51) (68) (69) (72) (142) (143) (144) (145) (146)

La prise en charge de cet effet secondaire consiste en une corticothérapie locale ou générale.

Le traitement par biothérapie n'est généralement pas suspendu. La simple dégression des doses, associée à un traitement symptomatique à base de dermocorticoïdes permet généralement une régression de ces lésions. La corticothérapie est dans un premier temps local (Buccobet® 0,1mg (comprimé à sucer)). Ce dernier est un corticostéroïde, préconisé pour les aphtes, les inflammations de la bouche, des gencives ou de la gorge. La substance active est le valérate de bétaméthasone (corticoïde topique).

Pour les formes sévères ou résistantes, la corticothérapie générale ou mixte est indiquée.

Cependant, en l'absence d'amélioration le médicament devra être remplacé pour permettre la guérison.

Les facteurs irritants tel que le tabac ou l'alcool par exemple devront être supprimés.

4.2.2.3.3 Prise en charge des dysgueusies

(147) (148)

Les dysgueusies peuvent entraîner, sur le moyen et long terme, des conséquences graves sur l'état nutritionnel. En effet, le goût est un sens lié au plaisir. L'absence de goût peut

entraîner des dénutritions importantes et rapides, s'accompagnant généralement de troubles dépressifs. Ainsi, devant ces troubles physiques et psychologiques il est important que le patient soit correctement pris en charge.

Un encadrement diététique et alimentaire s'avère nécessaire. Le but de cet encadrement est d'équilibrer les apports alimentaires et d'éviter que les troubles n'induisent des habitudes alimentaires néfastes. Ces règles alimentaires doivent être appliquées sur le long terme, l'éducation diététique du patient est donc importante.

Il est conseillé aux patients de ne pas augmenter les apports en sel et en sucre pour relever le goût de leur alimentation car ces apports excessifs peuvent avoir de graves conséquences tel que des hypertensions (dû à des apports en sel trop important), ou des obésités, du diabète ou même l'apparition de caries (pour les excès de sucre).

Les patients peuvent s'aider d'épices comme le piment, la menthe, le poivre ou le jus de citron afin de relever les saveurs.

Une augmentation des apports hydriques au cours des repas est également conseillée afin de permettre une dissolution des composants du goût et de faciliter leur transfert vers les papilles linguales.

Il est également préconisé de mâcher lentement afin de libérer plus de saveurs et pour stimuler la production de salive.

Enfin, varier son alimentation est important afin d'éviter que les récepteurs gustatifs ne s'adaptent à certaines saveurs.

Selon plusieurs études, il existe un lien étroit entre un taux insuffisant de zinc et la dysgueusie.

Le zinc est un oligo élément, on ne le trouve qu'à l'état de traces dans le corps humain. Il semble qu'il serait nécessaire à plus d'une centaine de processus enzymatiques vitaux dans l'organisme.

Henkin et al. montrent l'efficacité du zinc dans son action stimulante sur certaines enzymes du goût ainsi que sur sa capacité à régénérer les bourgeons du goût (le docteur Henkin a étudié le rôle de l'anhydrase carbonique VI (gustine), qui est une enzyme dépendante du zinc et sécrétée par les glandes salivaires).

Ainsi une supplémentation en zinc favoriserait la stimulation de l'enzyme anhydrase carbonique VI et la régénération des bourgeons.

Ces suppléments peuvent donc être prescrits, facilement assimilable sous forme d'oligo-éléments. La forme de prescription habituelle est sous forme de gluconate de zinc.

Enfin un soutien psychologique est nécessaire car, comme énoncé précédemment, les dysgueusies peuvent entraîner des troubles dépressifs, le plaisir étant indissociable de l'alimentation. Ces troubles dépressifs peuvent être responsables de malnutrition voire même de dénutrition sévère. Il ne faut donc pas minimiser l'état psychologique de la maladie.

La prise en charge des patients dysgueusiques est donc multidisciplinaire et ne doit pas être pris à la légère.

4.2.2.3.4 Les glossites migratrices bénignes

(149) (150) (151)

La conduite à tenir face à un patient présentant une langue géographique est dans un premier temps de le rassurer sur la bénignité de ces lésions. Il est également important de lui rappeler l'absence totale de risque de transmission.

Ces effets secondaires ne nécessitent pas de traitement si le patient n'émet pas de signe fonctionnel.

De rares sensibilités peuvent apparaître. Dans ce cas, les aliments trop épicés doivent être évités ainsi que certains dentifrices mentholés ou certains bains de bouche qui occasionnent des picotements ou des brûlures buccales.

Si les douleurs sont importantes, le patient peut se voir prescrire des pâtes gingivales contenant un antalgique ou un anesthésiant. En revanche l'application locale de corticoïdes est déconseillée.

4.2.2.3.5 Les hyperkératoses secondaires

(51) (66) (77) (152) (153)

Une surveillance régulière doit être réalisée par le chirurgien dentiste car le risque de transformation maligne ne peut être écarté. Ainsi, un examen endobuccal mensuel est

recommandé chez les patients traités par inhibiteurs BRAF et ce jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement.

Dans ce contexte, le risque de survenue d'un carcinome épidermoïde n'est pas nul. Une caractérisation histologique devra être réalisée en cas de lésion hyperkératosique suspecte, de surcroît si la lésion n'est pas homogène.

4.2.2.3.6 Les dyschromies

(51)

La prise en charge consiste en une surveillance régulière avec poursuite du traitement.

4.2.3 Après les thérapeutiques anticancéreuses

Le suivi du patient, par l'odontologiste, après le traitement est important. L'enseignement à l'hygiène et le contrôle de sa bonne application doivent être surveillés par le praticien. Ce dernier doit contrôler que les affections muqueuses secondaires aux thérapeutiques disparaissent. Il doit également prendre des précautions vis à vis du risque d'ostéonécrose car même si la demi vie osseuse du denosumab, par exemple, est courte, le risque peut perdurer pendant quelques temps. De plus, les biothérapies sont souvent associées à d'autres types de traitements pour le cancer. Les effets secondaires potentiels s'additionnent et leurs effets à long terme également.

Les principales conséquences des biothérapies ont été développées ainsi que leur prise en charge. Les traitements par biothérapie étant encore en développement, leurs effets secondaires ne sont probablement pas encore connus dans la totalité. Une attention particulière doit être mise en place par le chirurgien dentiste et ce même après la fin du protocole de soins.

5. Conclusion

Les biothérapies ont totalement transformé le pronostic de certaines affections malignes comme par exemple l'imatinib dans les cas de leucémies myéloïdes chroniques ou encore le trastuzumab pour les cancers du sein. Les effets indésirables buccaux ne sont parfois pas négligeables et doivent être pris en considération dans la balance bénéfice/risque.

Il semble primordial que les odontologistes soient tenus informés de ces nouvelles thérapeutiques et qu'ils sachent appréhender les risques qu'encourent les patients lors des soins au cabinet.

Le suivi débute avant l'initiation des traitements du cancer et se poursuit bien après l'arrêt de ces derniers. L'odontologiste accompagne donc le patient tout au long de son processus thérapeutique et se doit de diagnostiquer de probables effets secondaires. La communication inter disciplinaire est primordiale pour un accompagnement optimal.

Malheureusement ces nouvelles thérapeutiques sont encore mal connues par les odontologistes et nombreux refusent de soigner ces patients par peur de mal faire. Il est important de les guider dans leur pratique quotidienne afin d'améliorer la prise en charge.

Néanmoins, ces thérapeutiques innovantes restent prescrites en faible quantité de part leur coût élevé, limitant ainsi l'accès à ces traitements prometteurs.

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Les défenses du système immunitaire | 26 |
| Figure 2: Les organes lymphoïdes | 28 |
| Figure 3: Les différentes lignées de cellules immunocompétentes | 31 |
| Figure 4: Le déroulement de la réponse immunitaire | 34 |
| Figure 5: schéma d'organisation d'un épithélium simple..... | 37 |
| Figure 6: Les différentes phases de progression du processus tumoral..... | 40 |
| Figure 7: La dissémination métastatique par voie sanguine..... | 40 |
| Figure 8: Classification ATC de niveau 2 des 173 biomédicaments disponibles en France en mai 2014..... | 55 |
| Figure 9 : Classification pharmacologique des différents biomédicaments..... | 57 |
| Figure 10: Structure anatomique d'un anticorps..... | 59 |
| Figure 11: Méthode de fabrication des anticorps de première génération..... | 61 |
| Figure 12: Les différentes formes d'anticorps monoclonaux..... | 62 |
| Figure 13: Structure des anticorps chimériques et humanisés..... | 63 |
| Figure 14: Principales étapes impliquées dans l'activation des cellules endothéliales.... | 71 |
| Figure 15: Incidence des mucites sous thérapies ciblées dans le cancer du rein..... | 90 |
| Figure 16: Mucite post-chimiothérapie, image empruntée au Dr Mohamed Denguezali | 91 |
| Figure 17: Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induites par le Cetuximab ... | 93 |
| Figure 18: Mucite rencontrée chez un patient traité par inhibiteurs du récepteur à l'epidermal growth factor (EGF)..... | 93 |
| Figure 19: Ulcération aphtoïde jugale chez un patient recevant un traitement par inhibiteurs mTOR..... | 95 |
| Figure 20: Ulcération aphtoïde linguale chez un patient sous inhibiteurs mTOR | 95 |
| Figure 21: Ulcérations aphtoïdes induites par les inhibiteurs mTOR (temsirolimus)..... | 95 |
| Figure 22: Prevalence of reported oral toxicities with mTORs | 96 |
| Figure 23: Réaction lichénoïde jugale sous Imatinib..... | 98 |

| | |
|--|-----|
| Figure 24: Lésions cutanées évoquant un lichen plan profus..... | 98 |
| Figure 25: Langue géographique rencontrée chez un patient traité par Bevacizumab.... | 99 |
| Figure 26: Glossites migratrices bénignes sous Sorafenib et Sunitinib | 100 |
| Figure 27: Hyperkératose induite par les inhibiteurs BRAF localisée sur la gencive marginale et du palais..... | 101 |
| Figure 28: Les papilles linguales et zones gustatives..... | 102 |
| Figure 29: Coupes verticales des papilles gustatives linguales..... | 102 |
| Figure 30: Hyperpigmentation de la muqueuse palatine, collection du Dr CAMPANA, Marseille..... | 103 |
| Figure 31: Evaluation du risque d'ostéonécrose sous traitements médicamenteux à risque..... | 107 |
| Figure 32: Stades d'ostéochimionécrose..... | 109 |
| Figure 33: Ostéochimionécrose mandibulaire gauche mise en évidence sur un orthopantomogramme chez une femme de 62 ans (<i>Document personnel du Dr Bérangère PHULPIN, Docteur en Chirurgie Dentaire, Assistant hospitalier universitaire, Faculté d'Odontologie</i>) | 111 |
| Figure 34: Etudes randomisées denosumab versus zolédronate (biphosphonate) (99) | 113 |
| Figure 35: Forme galénique du bevacizumab (Avastin) pour administration intra veineuse..... | 115 |
| Figure 36: Indice de Muhlemann relatif à la mobilité dentaire | 127 |
| Figure 37: Panoramique dentaire avec reconstruction mandibulaire de la branche horizontale gauche par un lambeau de fibula en double barre | 133 |
| Figure 38: Lambeau de fibula conformé au niveau de la jambe, avant la section du pédicule | 133 |
| Figure 39: Fiche d'information nutritionnelle destinée au patient dans la prévention et la prise en charge des mucites..... | 136 |
| Figure 40: Les stades d'évolution des mucites | 137 |
| Figure 41: Prise en charge des mucites selon le stades d'évolution, AFSOS version validée du 03/12/2010 | 137 |

Bibliographie

1. Armand-Delille P-F. Le mécanisme de l'immunité : anticorps, antigènes et déviation du complément. Paris : Masson; 1909.
2. Gabert F. Le système immunitaire : comprendre le fonctionnement du système immunitaire. Grenoble : CRDP de l'académie de Grenoble; 2005.
3. Université Paris 5. Tissus et organes lymphoïdes [Internet]. [cité le 04 janv 2016]. Disponible sur : <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-hem/CampusHisto/CampusHisto/orglympho.htm>
4. Girolomoni G, Zambruno G, Kanitakis J. Cellules immunocompétentes. EMC - Dermatol-Cosmétologie. nov 2005;2(4):217-31.
5. Zannini M. Préparation parodontale pré-orthodontique des migrations dentaires d'origine pathologique [Thèse de chirurgie dentaire en ligne]. Nancy: Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2011 [cité le 05 nov 2015]. 144 p.
6. Société canadienne du cancer. Système immunitaire [Internet]. 2016 [cité 20 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/the-immune-system/?region=qc>
7. Picard C. Immunité et défenses anti-infectieuses. Rev Prat. oct 2007;57(15):1639-44.
8. Lacave R, Larsen C-J, Robert J. Cancérologie fondamentale. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005.
9. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, fifth edition (1997). Cancer. 1997;80(9):1803-4.
10. Blay J-Y, Raymond É. Métastases. Montrouge : John Libbey Eurotext.; [Neuilly-sur-Seine] : AMGEN.; 2014.
11. Loirat D, Tourneau CL. Immunothérapie anticancer : les molécules immunomodulatrices en développement clinique. Oncologie. sept 2015;17(9):379-89.
12. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. Mouvement thérapeutique: Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes. Rev Méd interne. oct 2016;37(10):694-700.

13. Tartour E, Bellet D, Lemoine F, Moins Teisserenc H, Pagès F. Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale [Internet]. 2012 [cité le 12 fev 2016]. Disponible sur: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.6.immunosurveillance-anti-tumorale.pdf>
14. Quandt D, Seliger B. « Tumor immunology meets oncology » (TIMO) XI, May 22-23, 2015, Halle/Saale, Germany. *Cancer immunol immunother.* 2016; 65(5):625-30.
15. La ligue nationale contre le Cancer. Les traitements des cancers [Internet]. 2009 [cité le 26 oct 2015]. Disponible sur : https://www.ligue-cancer.net/article/7492_la-chimiotherapie.
16. Loeper M, Hazard R, Justin-Besançon L, Legroux R Professeur, Régnier J, Sannié C. *Chimiothérapie*. Paris : Masson; 1942.
17. Légifrance. Code de la santé publique : Article L5111-1 [Internet]. 2007 [cité le 20 oct 2016]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867>.
18. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet] . 2016 . [cité le 20 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>.
19. Cavazzana-Calvo M, Debiais D. *Les biomédicaments*. 2011 : Presses Universitaires de France; p. 24.
20. Schwartz SK, INSERM. *Biothérapies: les thérapies géniques et cellulaires* [Internet]. 2014 [cité le 03 nov 2015]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/therapie-genique>.
21. Institut Des Biothérapies. *Biothérapies* [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies>.
22. Bernard J, LEEM. *Biomédicaments en France état des lieux 2014* [Internet]. 2014 [cité 11 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>.

23. Académie nationale de pharmacie. Veille scientifique Lettre n°23 éditée sous l'égide de la Commission Prospective scientifique et Programmation [Internet]. 2014 [cité le 04 dec 2015]. Disponible sur : http://www.sct-asso.fr/wa_files/VeilleScientifique_Lettre23.pdf.
24. Belaïche A. Le système ATC-DDD : intérêt en pharmacovigilance [Internet]. 2010 [cité le 06 dec 2015]. Disponible sur : http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/11atc_ddd.pdf.
25. Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. 2013 [cité le 15 dec 2015]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr.
26. Jacot W. Les thérapies ciblées les plus utilisées dans les traitements anti-cancéreux [Internet]. 2014 [cité le 07 nov 2015]. Disponible sur : http://www.oncolr.org/upload/3C/W_Jacot_Therapies_ciblees_3C_Narbonne_14_10_2014.pdf.
27. Farese SA, Ochsenbein AF. Les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer [Internet]. 2008 [cité le 27 oct 2015]. Disponible sur : <http://medicalforum.ch/docs/smf/archiv/fr/2008/2008-09/2008-09-329.pdf>.
28. Schindele A. Les anticorps monoclonaux, de la production à l'utilisation en oncologie [Thèse de pharmacie en ligne]. Nancy : Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2009 [cité 11 oct 2015]. 174 p. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_SCHINDELE_ALINE.pdf.
29. Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie. *Pathol Biol.* août 2012;60(4):223-8.
30. Mistretta V, Cavalier E, Collette J, Chapelle JP. Production des anticorps monoclonaux [Internet]. 2009 [cité le 14 fev 2016]. Disponible sur : [https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/16653/1/4.%20MISTRETTA%20Prod%20Ac%20\(5\).pdf](https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/16653/1/4.%20MISTRETTA%20Prod%20Ac%20(5).pdf).
31. Université de montpellier. Ingénierie des anticorps [Internet]. [cité le 30 nov 2015]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/masters_LMD/M1/Immunopathologie/Ingenierie_des_Anticorps.pdf

32. Demoersman J, Soueidan A, Corre P, Pers JO. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale*. juin 2014;115(3):152-63.
33. Innate pharma. Une technologie de référence: les anticorps monoclonaux [Internet]. [cité le 15 mai 2016]. Disponible sur : <http://innate-pharma.com/fr/science-et-technologie/technologie-referance-anticorps-monoclonaux>.
34. Morse M, Clay T, Lyerly H. *Handbook of cancer vaccines*. Totowa, N.J. : Humana Press; 2004.
35. Wislez M, Cadranel J. Place des thérapeutiques biologiques ciblées. *Oncologie*. 2008; 10: p. 540-544.
36. Laramas M. Les thérapies ciblées anti-angiogéniques en cancérologie [Internet]. 2009 [cité 12 oct 2015]. http://www.thebanque-pdf.com/fr_anti-cancereuse.html.
37. Ravaud A. [The mechanism of tumor angiogenesis]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. fév 2007;17(1 Suppl 1):144-7.
38. Linassier C, Centre Kaplan. La néoangiogenèse tumorale [Internet]. 2010 [cité le 29 dec 2015]. Disponible sur : <https://www.yumpu.com/en/document/view/53610678/la-neoangiogenese-tumorale>
39. Merlin J-L. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase en oncologie. *Lett. pharmacol*. 2008 ; 22(2) : 12.
40. 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;17(1):135-44.
41. Hantraye B, Clere N. Les inhibiteurs de mTOR. *Actual Pharm*. 2015;54(551):28-9.
42. Melka A, Makhoul R, Devoize L, Collangettes D, Bessard A, Deschaumes C. Lésions buccales induites par les thérapies ciblées inhibitrices de mTOR [Internet]. 2015 [cité le 23 mai 2016]. Disponible sur : <http://www.sfco-congres.org/articles/sfmbcb/pdf/2015/01/sfco-63-03001.pdf>.
43. Sithanandam G, Kolch W, Duh FM, Rapp UR. Complete coding sequence of a human B-raf cDNA and detection of B-raf protein kinase with isozyme specific antibodies. *Oncogene*. déc 1990;5(12):1775-80.

44. Sithanandam G, Druck T, Cannizzaro LA, Leuzzi G, Huebner K, Rapp UR. B-raf and a B-raf pseudogene are located on 7q in man. *Oncogene*. avr 1992;7(4):795-9.
45. Wendling D, Combe B. Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. *Lett Rhumatol*. févr 2004;(299):8 p.
46. Lecoq d'André F, Giraudet J-S. Information du patient et bilan pré-thérapeutique avant une biothérapie. 20ème congrès français de rhumatologie. [Internet]. 2007 [cité le 25 fev 2016]. Disponible sur: <http://sfr.larhumatologie.fr/Data/FlashConfs/2008/117>.
47. Réalités Cardiologiques. Examens complémentaires à prescrire avant une biothérapie [Internet]. 2012 [cité 16 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.realites-cardiologiques.com/examens-complementaires-a-prescrire-avant-une-biotherapie-2>.
48. Collège Français des Médecins Rhumatologues. Polyarthrite rhumatoïde : bilan pré-biothérapie [Internet]. [cité le 16 mai 2016]. Disponible sur : <http://www.cfmr.fr/Telechargements/Cannes/PR-%20bilan-pre-%20Bio-Cannes.doc>
49. Haute Autorité de Santé. Développement professionnel continu (DPC) - Fiche méthode- Réunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. 2014 [cité le 14 fev 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1288556/fr/developpement-professionnel-continu-dpc
50. Aubin F. Organisation du suivi des biothérapies. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2011;138(12):851-3.
51. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2014;141(5):354-63.
52. Bensadoun R., Collangettes D, Fricain J-C. Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein. Le cas particulier des stomatites sous inhibiteur de mTOR. *Lett Cancérologue*. mars 2014;XXIII(3):124.
53. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol*. juin 2011;47(6):441-8.
54. Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein: effets secondaires stomatologiques (mucites, épistaxis). *Bull Cancer (Paris)*. 2011;98(3):S117-S126.

55. El Bousaadani A, Eljahd L, Benzaouia A, Belfaquir L, Abada R, Rouadi S, et al. Prise en charge des mucites chez les enfants cancéreux : recommandations de bonnes pratiques en 2015. *J Afr Cancer*. 2015;7:206-212.
56. Caillot E, Denis F. Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5-6):358-63.
57. Rousseau D, Collangettes D, Bensadoun R-J, Jadaud E. Mucite buccopharyngée radio et/ou chimio-induite : évaluation, cotations et traitements. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5-6):541-2.
58. Groupe pour la Prévention des Infections en Cancérologie. Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites [Internet].2011 [cité 16 mai 2016]. Disponible sur: https://www.docvadis.fr/gpic/page/referentiels/mucite_1.html.
59. Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, et al. Characteristics of Oral Mucosal Events Related to Bevacizumab Treatment. *The Oncologist*. janv 2012;17(2):274-8.
60. 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*. juil 2010;122(1):181-8.
61. Vigarios E, de Bataille C, Campana F, Fortenfant F, Fricain J-C, Sibaud V. Clinique: Ulcérations linguales chroniques ou récidivantes. *Chronic Recurr Ulceration Tongue Engl*. avr 2016;143, issue 4:297-308.
62. Gomez-Fernandez C, Garden BC, Wu S, Feldman DR, Lacouture ME. The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Cancer*. févr 2012;48:340-346.
63. 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*. avr 2013;49(4):293-8.
64. Ferté C, Paci A, Zizi M, Gonzales DB, Goubar A, Gomez-Roca C, et al. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. *Eur J Cancer*. oct 2011;47(15):2249-55.

65. 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*. janv 2010;116(1):210-5.
66. Sibaud V, Vigarios E. Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Méd buccale chir buccale*. juil 2015;21(3):149.
67. Clément-Duchêne C, Godbert B, Martinet Y. Thérapeutiques antiangiogéniques dans le cancer bronchique : indications et toxicités. *Rev Mal Respir*. févr 2012;29(2):161-77.
68. Gerber C, Lucas C, Sourdou A, Kirchner S, Bravetti P. Le lichen plan gingival érosif: à propos de 3 cas. *Actual Odonto-Stomatol*. déc 2009; 248:349-60.
69. Meddeb Z, Souissi A, Derbel F, Bellakhal S, Jellouli A, Mestiri A, et al. La toxidermie lichénoïde à l'imatinib : un effet indésirable à ne pas méconnaître. *Rev Médecine Interne*. juin 2015;36(Supplement 1):A86-7.
70. Roux C, Boisseau-Garsaud A-M, Saint-Cyr I, Hélénon R, Quist D, Delaunay C. Toxidermie lichénoïde à l'imatinib (Glivec®). *Ann Dermatol Vénéréologie*. juin 2004;131(6-7, Part 1):571-3.
71. 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*. déc 2008;14(12):14-14.
72. Pascual J, Matarredona J, Miralles J, Conesa V, Borrás-Blasco J. Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int J Dermatol*. déc 2006;45(12):1471-3.
73. Abensour M, Grosshans E. Langue géographique ou glossite migratoire bénigne. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Nov 1999; 126 (11): 849.
74. Vigarios E, de Bataille C, Boulanger M, Fricain J-C, Sibaud V. Variations physiologiques de la langue. Pré-test. *Ann Dermatol Vénéréologie*. oct 2015;142(10):581-2.
75. Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain J-C, Del Giudice P, Sibaud V. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors. *The Oncologist*. 2013;18(4):e16-17.
76. 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(3):314-22.

77. 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. *Ann Oncol.* juin 2013;24(6):1691-7.
78. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord J-P. [Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors: a systematic review]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* sept 2013;140(8-9):510-20.
79. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol.* févr 2010;46(2):77-81.
80. Eppe P. Les troubles du goût (les dysgueusies). Diagnostic et traitements [Internet]. 2006 [cité en juil 2016]. Disponible sur : www.biodenth.be.
81. Li C-C, Malik SM, Blaeser BF, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et al. Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases. *Head Neck Pathol.* juin 2012;6(2):290-5.
82. Lyne A, Creedon A, Bailey BMW. Mucosal pigmentation of the hard palate in a patient taking imatinib. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
83. Mattsson U, Halbritter S, Mörner Serikoff E, Christerson L, Warfvinge G. Oral pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mai 2011;111(5):e12-16.
84. Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Ann Dermatol Vénéréologie.* avr 2013;140(4):266-73.
85. Bouché O, Scaglia E, Reguiat Z, Singha V, Brixi-Benmansour H, Lagarde S. [Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects]. *Gastroentérologie Clin Biol.* avr 2009;33(4):306-22.
86. Vigarios E, Sibaud V. Toxicités orales des traitements anti-cancéreux. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale.* 2015, 21(3): 149-155.
87. Magremanne M, Picheca S, Reyhler H. Diagnostic étiologique des ostéonécroses maxillomandibulaires, ostéites à bisphosphonates et ostéoradionécroses exceptées. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* févr 2014;115(1):e1-7.

88. Tamburini P. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux [Thèse de chirurgie dentaire en ligne]. Nancy: Université de Lorraine; 2015 [cité le 23 mai 2016]. 248 p. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_TD_2015_TAMBURINI_PAULINE.pdf
89. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* juil 2007;22(10):1479-91.
90. Borm J, Moser S, M L, Damerou G, B S, Grätz K, et al. Evaluation des risques encourus par les patients sous traitement inhibiteur de la résorption osseuse. *Rev Mens Suisse Odontostomatol.* nov 2013;123:992.
91. Najm SA, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel J-P, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2008;14(1):5-18.
92. Salino S, Bodard A, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux biphosphonates. EMC- Médecine Buccale. 2010. 28-865-A-10.
93. Raoul G, Maes J M, Pasquier D, Nicola J, Ferri J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). EMC- Médecine Buccale. 2008;28-405-V-10: 1-16.
94. Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans P. Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale.* 2008; 107(6): 423-428.
95. Gunepin M, Derache F, De Jaureguibery J-P, Bladé J-S, Gisserot O, Cathelinaud O, et al. Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *Médecine Buccale Chir Buccale.* janv 2013;19(1):21-31.
96. Saule E, Ricard E, Vergne-Salle P, Bonnet C, Trèves R, Bertin P. Évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires sous dénosumab. *Rev Rhum.* mars 2014;81(2):191-192.
97. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J.* déc 2009;35(3):119-30.

98. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw : prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* sept 2013;49(9):878-86.
99. Société Française de Stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de bonne pratique [Internet]. 2013 [cité le 30 mai 2016]. Disponible sur : <http://www.grio.org/documents/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>
100. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* sept 2012;18(6):621-3.
101. Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B. Ostéonécroses des mâchoires induites par les biphosphonates oraux : 12 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* sept 2010;111(4):196-202.
102. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: a systematic review. *J Clin Exp Dent.* févr 2014;6(1):p 81-90.
103. Lescaille G. Infections d'origine dentaire: complications loco-régionales [Internet]. 2016 [cité le 30 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2016/desc-mit-2016-inf-dent-lescaille.pdf>
104. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la machoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. *Journal de radiologie.* 2009; 90: 1562-1563.
105. Orlandini F, Bossard D, Bodard A g., Blanc G, Gourmet R. ORL: ORL-WS-21 Osteonecrose de la machoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. *J Radiol.* oct 2009;90:1562-3.
106. Dievart R, Moatty R. Biphosphonates et odontologie attitude du chirurgien-dentiste [Internet]. 2005 [cité le 28 janv 2016]. Disponible sur : <http://docplayer.fr/4378801-Bisphosphonates-et-odontologie-attitude-du-chirurgien-dentiste.html>.
107. Salino S, Bodard AG, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux biphosphonates. 2011

108. Agence européenne des médicaments. DENOSUMAB: Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 11 oct 2015]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf
109. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Xgeva® (denosumab): nouvelles informations pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. [cité 15 déc 2015]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xgeva-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
110. Paitraud D. PROLIA (dénosumab), risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie : actualisation des mesures de minimisation des risques [Internet]. [cité 28 janv 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/14043/prolia_denosumab_risques_d_osteonecrose_de_la_machoire_et_d_hypocalcemie_actualisation_des_mesures_de_minimisation_des_risques
111. Labouret P, Danten S. Lettre aux professionnels de santé. Denosumab 120mg (XGEVA): mise à jour des informations de sécurité d'emploi pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie [Internet]. 2014 [cité le 17 dec 2015]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xgeva-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
112. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. [Bisphosphonate and denosumab-related osteonecrosis of the jaw: Epidemiology, diagnosis and management]. *Bull Cancer (Paris)*. déc 2015;102(12):1010-9.
113. Bodard A-G, Desoutter A, Salino S. Ostéochimionécrose extensive de la mandibule chez un patient présentant une ostéomalacie et traité par dénosumab pour une tumeur osseuse sphénoïdale. *Médecine Buccale Chir Buccale*. juil 2015;21(3):199.
114. VIENNET D. Biphosphonates et ostéonécrose de la machoire: mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy [Thèse de pharmacie en ligne]. Nancy: Université de Lorraine; 2012 [cité le 07 mai 2016]. 158 p. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_VIENNET_DIANE.pdf

115. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitement par sunitinib (Sutent): Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates [Internet]. 2010 [cité le 04 mars 2016]. Disponible sur : <http://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-sunitinib-Sutent-R-Osteonecrose-de-la-machoire-chez-les-patients-ayant-recu-precedemment-ou-de-facon-concomitante-des-bisphosphonates>.
116. Philippe E, Pichon P, SGRO C. Iatrogénie médicamenteuse dans l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) [Internet]. 2015 [cité le 08 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ars.bourgogne.sante.fr/fileadmin/BOURGOGNE/publications/ARS/Professionnels/Outils_Guides/Osteonecrose_machoire.pdf
117. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitement par bevacizumab (Avastin): ostéonécrose de la mâchoire chez les patients atteints de cancer ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates [Internet]. 2011 [cité le 24 juin 2016]. Disponible sur : <http://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-bevacizumab-Avastin-R-osteonecrose-de-la-machoire-chez-les-patients-atteints-de-cancer-ayant-recu-precedemment-ou-de-facon-concomitante-des-bisphosphonates>.
118. Gouvernement du Canada. Bulletin canadien des effets indésirables [Internet]. 2014 [cité 28 juin 2016];24(4). Disponible sur: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n4-fra.php#article3.
119. Guillaume B, Chappard D. Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire : rapport et prévention thérapeutique. Chir Dent Fr. 2008;78(1337/1338):45-52.
120. Société Française de chirurgie orale. Recommandations de la société française de chirurgie orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires [Internet]. 2012 [cité le 08 juin 2016]. Disponible sur :<http://societechirorale.com/fr/sfco/recommandations-veille/recommandations#.WBJZr9xcpsM>
121. UFSBD (union française pour la santé bucco-dentaire). Recommandations Hygiène Bucco-Dentaire [Internet]. [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.ufsbd.fr/espace-grand-public/votre-sante-bucco-dentaire/recommandations-hygiene-bucco-dentaire>.

122. Afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de la santé). Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par biphosphonates [Internet]. 2007 [cité le 03 juin 2016]. Disponible sur : [http://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates/\(language\)/fre-FR](http://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates/(language)/fre-FR)
123. Joly F. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Les livrets de médecine pratique. 2011; 35 p.
124. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzì P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* juil 2012;50(5):425-9.
125. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Implantologie et Biphosphonates : recommandations de bonne pratique. 2012 [cité le 18 mai 2016]. Disponible sur : <http://www.grio.org/documents/boite-a-outils-osteoporose500-1401218899.pdf>
126. COOMBS M, GEORGIU A, KRAMER P, REID A, YEOH S. Prevention of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients on bisphosphonates therapies [Internet]. 2016 [cité le 27 mai 2016]. Disponible sur : http://www0.health.nsw.gov.au/policies/gl/2010/pdf/GL2010_010.pdf
127. Gavard M. Ostéonécroses de la machoire et biphosphonates: état des connaissances en 2009 [Thèse de Pharmacie en ligne]. Grenoble : Université Joseph FOURIER; 2009 [cité le 03 fev 2016]. 124 p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592315/document>
128. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Synthèse: Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bulletin du Cancer.* déc 2015;102(12):1010-9.
129. Lefevre E. Les patients sous biphosphonates : conduites à tenir en chirurgie buccale [Thèse de chirurgie dentaire en ligne]. 2014 : Université de Nice Sophia-Antipolis; 2014 [cité le 11 mai 2016]. 94 p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00943562>
130. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* déc 2011;112(6):777-82.

131. DIAKITE C. Intérêt des reconstructions osseuses par lambeaux micro-anastomosé [Internet]. 2015 [cité 28 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.idweblogs.com/chirurgie-maxillo-faciale/2015/06/17/interet-reconstructions-osseuses-lambeaux-micro-anastomose/>
132. Lynch E. Ozone : the revolution in dentistry. Copenhagen: Quintessence Publishing; 2004.
133. Haute Autorité de Santé. Oxygénothérapie hyperbare [Internet]. 2007 [cité 1 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498758/fr/oxygenotherapie-hyperbare.
134. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent*. févr 2014;2014, 2014:e107690.
135. Pécourneau V, Moyano C, Beldjerd M, Bernard J, Billey T, Lassoued S. Evolution favorable sous tériparatide d'une ostéonécrose de la machoire induite par les biphosphonates: à propos d'une observation [Internet]. 2016 [cité le 04 mars 2016]. Disponible sur : <http://poster.rhumatologie.asso.fr/ModuleConsultationPoster/posterDetail.aspx?intIdPoster=2772>
136. Mamet M. Lésions de la muqueuse buccale: clinique et traitements [Thèse de Pharmacie en ligne]. Nancy: Université de Lorraine; 2012 [cité le 15 mai 2016]. 110 p. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_MAMET_MICKAEL.pdf
137. Figueiredo A, Lins L, Cattony A, Falcão A. Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis. *Rev Assoc Médica Bras*. oct 2013;59(5):467-74.
138. Wadhawan R, Solanki G, Bhandari A, Rathi A, Dash R. Role of Laser Therapy in Dentistry: A Review. *Int J Biomed Res*. mars 2014;5(3):153.
139. Keefe D, Schubert M, Elting L, Sonis S, Epstein J, Raber-Durlacher J, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *CANCER*. mars 2007;109(5):820-31.
140. Czyżewski K, Styczyński J, Dębski R, Krenska A, Wysocki M. Keratinocyte growth factor decreases incidence of severe oral mucositis in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Pol Ann Med*. juin 2015;22(1):18-22.

141. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* janv 2008;52(1):61-77, viii.
142. Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A. Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec®). *J Dermatol Treat.* juil 2004;15(4):253-5.
143. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg.* déc 1997;16(4):273-7.
144. Levy A, Le Cleach L. Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. *EMC - Dermatol.* janv 2006;1(1):1-11.
145. Dega H, Cleach LL. Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. *Encyclopédie médico-chirurgicale.* 1999; 27-070-B-20: 10 p.
146. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Buccobet 0,1mg, comprimé à sucer. Valérate de bétaméthasone [Internet]. 2010 [cité le 14 Avril 2016]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62157019&typedoc=R>
147. Henkin RI, Martin BM, Agarwal RP. Efficacy of exogenous oral zinc in treatment of patients with carbonic anhydrase VI deficiency. *Am J Med Sci.* déc 1999;318(6):392-405.
148. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *Scientific World Journal.* 2014;2014:581795.
149. Dridi S-M, Ejeil A-L. La langue géographique. *Rev Odontostomatol (Paris).* 2009;Tome 38(2): 137-139.
150. Shulman JD, Carpenter WM. Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults. *Oral Dis.* juil 2006;12(4):381-6.
151. Dafar A, Çevik-Aras H, Robledo-Sierra J, Mattsson U, Jontell M. Factors associated with geographic tongue and fissured tongue. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(3):210-6.
152. Vigarios E, Fricain J-C, Delord J-P, Munsch C, Sibaud V. Carcinome épidermoïde et hyperkératoses de la muqueuse buccale induits par les inhibiteurs BRAF. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2014;141(Supplement):S244-5.
153. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol.* janv 2012;30(3):316-21.

TILLEMENT (Manon) – Pathologies malignes traitées par Biothérapies : implications et risques en odontologie

NANCY – 2017 : 160 pages ; 41 figures

Thèse : Chir-Dent : Nancy : 2017

Mots-clés : Cancer, Biothérapies, Thérapies ciblées, Traitements anti cancéreux, Complications endo-buccales, Odontologie, Conduite à tenir, Précautions.

TILLEMENT (Manon) – Pathologies malignes traitées par Biothérapies : implications et risques en odontologie

Thèse : Chir-Dent : Nancy : 2017

Résumé

Le nombre de patients atteints de cancer ne cesse d'augmenter ces dernières années. Un large panel de traitements est maintenant disponible et en particulier les biothérapies. En plein essor, ces dernières semblent préfigurer la médecine de demain.

Les chirurgiens dentistes doivent donc savoir prendre en charge un patient sous traitement anti cancéreux, et ce, quelque soit le traitement.

Les thérapeutiques peuvent entrainer des effets secondaires au niveau de la cavité buccale, de gravité variable. Ces effets indésirables dépendent de la molécule utilisée, de la dose administrée et de l'association avec d'autres médicaments.

L'odontologiste joue donc un rôle majeur dans la prise en charge de ces patients, durant les traitements, en diagnostiquant et en traitant les possibles effets secondaires mais également en minimisant les risques de complications grâce à des attitudes préventives. Il doit également savoir agir en amont, avant l'initiation des traitements, en réalisant un bilan bucco dentaire initial et en aval, à la fin des thérapeutiques, par des suivis réguliers.

Membre de l'équipe soignante, l'odontologiste doit communiquer avec l'ensemble des acteurs de santé. Il doit connaître au mieux la conduite à tenir ainsi que les précautions particulières à adopter lors des soins face à ces nouvelles thérapeutiques que sont les biothérapies.

Examineurs de la Thèse :

| | | |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Professeur J.M. MARTRETTE | Professeur des Universités | Président |
| <u>Docteur P. GANGLOFF</u> | Maître de Conférences des Universités | Membre d'honneur |
| <u>Docteur E. GERARD</u> | Maître de Conférences des Universités | Juge |
| Docteur C. KICHENBRAND | Assistante Hospitalier Universitaire | Juge |

Adresse de l'auteur :

TILLEMENT Manon
11 Allée du val
54180 HEILLECOURT

Jury : Président : J.M. MARTRETTE – Professeur des Universités
Juges : P. GANGLOFF – Praticien Hospitalier – Membre d'honneur
E. GERARD – Praticien Hospitalier
J. GUILLET-THIBAUT – Maître de Conférences des Universités
C. KICHENBRAND – Assistante Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Mademoiselle TILLEMENT Manon, Pascale, Julie

né(e) à: **LAXOU (Meurthe-et-Moselle)**

le **11 mai 1990**

et ayant pour titre : « **Pathologies malignes traitées par biothérapies : implications et risques en odontologie** ».

Le Président du jury

J.M. MARTRETTE



Le Doyen
de la Faculté d'Odontologie

J.M. MARTRETTE



Autorise à soutenir et imprimer la thèse **9362** .

NANCY, le **18 NOV. 2016**

Le Président de l'Université de Lorraine

P. MUTZENHARDT



