

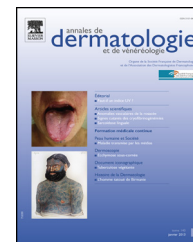


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses



Oral toxicity of targeted anticancer therapies

V. Sibaud^{a,*}, F. Boralevi^b, E. Vigarios^c, J.-C. Fricain^{d,e}

^a Dermatologie, consultation pluridisciplinaire de pathologie de la muqueuse buccale, institut universitaire du cancer, Toulouse Oncopole, 1, avenue Irene-Joliot-Curie, 31100 Toulouse cedex, France

^b Dermatologie, consultation pluridisciplinaire de pathologie de la muqueuse buccale, unité de dermatologie pédiatrique, hôpital Pellegrin enfants, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^c Odontologie, consultation pluridisciplinaire de pathologie de la muqueuse buccale, institut universitaire du cancer, Toulouse Oncopole, 1, avenue Irene-Joliot-Curie, 31100 Toulouse cedex, France

^d Unité de médecine bucco-dentaire, consultation pluridisciplinaire de pathologie de la muqueuse buccale, UFR odontologie Bordeaux, 16-20, cours de la Marne, 33076 Bordeaux cedex, France

^e Pôle odontologie et santé buccale, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

Reçu le 11 novembre 2013 ; accepté le 3 mars 2014

Disponible sur Internet le 13 avril 2014

MOTS CLÉS

Lésions buccales ;
Thérapies ciblées ;
Mucite ;
Ulcérations
aphtoïdes ;
Hyperkératose ;
Glossite migratrice
bénigne ;
Ostéonécrose de la
mâchoire

Résumé Si la toxicité des thérapies ciblées anticancéreuses sur la muqueuse buccale apparaît relativement fréquente en pratique clinique, elle n'a pas été vraiment caractérisée jusqu'ici, en dehors des ulcérations aphtoïdes des inhibiteurs mTOR. Nous rapportons ici les principales manifestations endobuccales de ces nouveaux traitements, en décrivant les présentations cliniques les plus fréquentes mais aussi les plus caractéristiques de ces molécules, comme les mucites induites par les anti-EGFR, les hyperkératoses sous inhibiteurs de BRAF, les glossites migratrices bénignes et les ostéonécroses de la mâchoire observées avec les anti-angiogéniques, ou les lésions plus spécifiques à l'imatinib.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sibaud.vincent@iuct-oncopole.fr (V. Sibaud).

KEYWORDS

Oral lesions;
Targeted therapies;
Mucositis;
Aphthous-like lesions;
Hyperkeratosis;
Benign migratory
glossitis;
Osteonecrosis of the
jaw

Summary While toxicity of targeted anticancer therapies on the oral mucosa seems relatively frequent in clinical practice, it has not been properly characterized to date, apart from aphthous-like lesions due to mTOR inhibitors. Herein, we report the main oral lesions associated with these new therapies, with a description of the most frequent but also the most characteristic clinical manifestations of these drugs, such as anti-EGFR-induced mucositis, BRAF-inhibitor-associated hyperkeratosis, benign migratory glossitis and osteonecrosis of the jaw observed with angiogenesis inhibitors, as well as lesions more specifically linked with imatinib.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les progrès considérables réalisés dans la connaissance des mécanismes de l'oncogenèse ont permis le développement de nouveaux traitements anticancéreux appelés thérapies ciblées. Leurs effets thérapeutiques résultent le plus souvent de l'inhibition d'une ou plusieurs protéines à activité « kinase » impliquées dans la progression tumorale. Deux grands groupes existent du point de vue pharmacologique : des anticorps monoclonaux (suffixe – mab) reconnaissant la partie extra-cellulaire des récepteurs tyrosine kinase et de petites molécules orales inhibitrices de tyrosine ou serine-thréonine kinases présentant une activité mono- ou multi-cibles intracellulaire (suffixe le plus souvent en – nib).

La toxicité cutanée de ces thérapies ciblées anticancéreuses est maintenant bien caractérisée, tant dans sa prévalence que dans ses multiples manifestations cliniques [1–4]. Le suivi et l'accompagnement dermatologiques doivent aujourd'hui faire partie intégrante, au quotidien, de la prise en charge des nombreux patients traités.

La majorité des récepteurs et voies de signalisation inhibés par ces nouveaux traitements sont aussi physiologiquement exprimés dans la muqueuse buccale et y jouent, comme dans la peau, un rôle fondamental dans le contrôle homéostatique. Paradoxalement, la toxicité endobuccale de ces molécules n'a pas été vraiment individualisée, à l'exception des ulcérations aphtoïdes des inhibiteurs mTOR. Cela s'explique – au moins partiellement – par le caractère parfois asymptomatique de ces lésions induites, couplé à l'absence d'examen buccal systématique lors des phases de développement de ces molécules, qui ont de surcroît souvent bénéficié d'un enregistrement accéléré (*fast track approval*). L'incidence des effets indésirables des thérapies ciblées au niveau buccal est donc probablement sous estimée [5,6]. Il apparaît pourtant que cette toxicité muqueuse peut avoir des présentations cliniques très variables et même parfois spécifiques, en fonction des familles thérapeutiques. Elle se distingue en tout cas des mucites chimio- et radio-induites, notamment par une fréquence et une intensité moindres [5,7–15].

Nous détaillerons ici les principales manifestations endobuccales des thérapies ciblées anticancéreuses, confrontant les données de la littérature à notre expérience, à la fois multidisciplinaire et bicentrique, dans ce domaine.

Inhibiteurs du récepteur EGF (anti-EGFR)

Sans radiothérapie associée

L'inhibition spécifique du récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) représente maintenant une des cibles thérapeutiques privilégiées dans de nombreux cancers, que ce soit par anticorps monoclonaux (panitumumab : Vectibix® ; cetuximab : Erbitux®) ou par petites molécules orales (erlotinib : Tarceva® ; gefitinib : Iressa® ; afatinib). Étant donné le rôle fondamental joué par ce récepteur dans l'homéostasie cutanée, notamment dans le contrôle de la prolifération des kératinocytes basaux, leur maturation et les mécanismes régissant l'apoptose et la survie cellulaires [16], la toxicité cutanée induite par les anti-EGFR est très souvent au premier plan. Elle concerne une grande majorité de patients traités avec ces molécules, l'éruption acnéiforme et les granulomes pyogéniques étant les manifestations les plus caractéristiques [2,4]. Le récepteur de l'EGF est également physiologiquement exprimé au niveau des autres cellules épithéliales basales [16], notamment sur la muqueuse buccale [17]. Paradoxalement cependant, la toxicité endobuccale reste relativement rare [18] comparée à la toxicité cutanée. Une mucite est notée dans 10 à 36 % des cas [19,20]. Elle est très majoritairement d'intensité faible à modérée [18–21] et concerne principalement la muqueuse non kératinisée (faces ventrales et latérales de la langue, plancher buccal, palais mou, muqueuse jugale) [5]. Il peut s'agir simplement d'un érythème diffus [5,18,22] ou d'ulcérations symptomatiques plus ou moins bien limitées (Fig. 1). Ces dernières sont moins profondes et moins sévères que celles de la mucite observée avec la chimiothérapie [5]. Des lésions aphtoïdes sont également possibles [2,18,19]. L'atteinte labiale n'est pas rare (Fig. 2), associée parfois à une chéilite angulaire [5,22]. Des dysgueusies et des xérostomies sont également rapportées [5,22], mais de façon moins systématique.

Une moindre fréquence de survenue avec le cetuximab qu'avec l'erlotinib a été suggérée [5,21]. Une toxicité similaire peut également s'observer avec les anti-MEK (selumetinib, trametinib) (Fig. 2), qui sont actuellement en cours d'enregistrement.



Figure 1. Mucite avec ulcérations superficielles diffuses induite par le cetuximab.

L'arrêt du traitement oncologique est rarement nécessaire. Les lésions, présentes surtout en début de traitement, sont le plus souvent transitoires. Les mesures générales proposées pour la prise en charge des mucites chimio-induites peuvent être conseillées (Tableau 1) [12–15], tout comme les applications locales de dermocorticoïdes [18] sur les lésions douloureuses.

En association avec la radiothérapie

L'association radiothérapie-cetuximab représente aujourd'hui le traitement de référence de nombreux cancers ORL localement avancés. Dans l'étude pivotale de Bonner et al. [23], l'incidence de la mucite paraissait élevée dans les deux groupes de traitement, sans différence significative entre les groupes : 94 % dans le groupe cetuximab + radiothérapie versus 93 % dans le groupe radiothérapie seule, dont 56 % versus 52 % de grades élevés. Depuis, la plupart des études contredisent ces résultats initiaux. On peut aujourd'hui considérer que le cetuximab augmente très probablement la toxicité de la radiothérapie sur la muqueuse buccale [5,20,22,24,25]. Lors de leur méta-analyse, Tejwani et al. [20] ont estimé l'incidence globale des mucites de haut grade à 47,5 % avec cette association thérapeutique, avec un risque relatif de 1,8 (IC95 %, 1,5–2,0 ; $p < 0,001$) par



Figure 2. Ulcération labiale isolée sous anti-MEK.

Tableau 1 Mesures symptomatiques d'accompagnement des patients sous thérapies ciblées anti-cancéreuses (ou sous chimiothérapie) [12–15].

Éradication des foyers bucco-dentaires avant le début du traitement

Éducation du patient à l'hygiène bucco-dentaire :
brossage minutieux et doux des dents, de la gencive vers les dents, pendant au moins trois minutes, trois fois par jour, avec brosse à dents souple (7 à 15/100^e) et dentifrice fluoré (non mentholé) ; nettoyage des espaces inter-dentaires avec brossette inter-dentaire ou fil dentaire ; ne pas interrompre les brossages même en cas de saignement gingival. Enlever et nettoyer régulièrement les prothèses dentaires. Éviter brosses à dent électriques et cure-dents

Bains de bouche réguliers, en évitant les antiseptiques ou les antifongiques en l'absence d'indications spécifiques (ex. : solution de bicarbonate de sodium à 1,4 %)

Éviter les aliments trop chauds, trop froids, trop épicés, trop blessants, trop acides

rapport à la radiothérapie seule. Ce surcroît de risque pour les mucites paraissait cependant moins élevé que celui des radiodermites de haut grade [20].

In vitro, il est démontré que les cellules tumorales pré-traitées par inhibiteurs du récepteur à l'EGF sont plus sensibles à la radiothérapie [16]. En parallèle, l'irradiation des cellules kératinocytaires naïves induit une surexpression des récepteurs à l'EGF [26], permettant une augmentation de la prolifération et de la survie de ces cellules, et globalement des mécanismes impliqués dans la réparation tissulaire et de l'ADN [20]. L'inhibition thérapeutique de ce récepteur, concomitamment à la radiothérapie, favorise alors l'apoptose, modifie le fonctionnement normal des kératinocytes et limite la réparation des dommages induits par l'irradiation sur les tissus épithéliaux sains entourant les lésions tumorales. Cela peut – au moins partiellement – expliquer la potentialisation thérapeutique mais aussi délétère observée en pratique clinique avec cette association.

Cliniquement, les lésions se superposent à celles de la mucite radio-induite qui, contrairement à la mucite chimio-induite, peut concerner également la muqueuse kératinisée. Pryor et al. ont toutefois récemment rapporté une présentation clinique un peu différente, avec une atteinte endobuccale antérieure paradoxalement plus fréquente [24] – tout comme l'atteinte labiale –, alors que ces territoires reçoivent globalement une dose totale d'irradiation moindre. Ces données doivent être confirmées de façon prospective.

La prise en charge thérapeutique est nettement plus problématique qu'en cas de monothérapie par anti-EGFR. Les formes sévères (grades 3 ou 4) sont fréquentes, d'autant que la radiothérapie et le cetuximab peuvent dans ce contexte être également associés à une chimiothérapie de type fluorouracile–cisplatine. Une adaptation posologique ou un décalage des séances d'irradiation [24,26] sont parfois



Figure 3. a–c : ulcérations aphtoïdes multiples sous inhibiteurs mTOR (everolimus et temsirolimus).

nécessaires. Les mesures symptomatiques décrites précédemment doivent être scrupuleusement suivies.

Inhibiteurs mTOR

Les inhibiteurs mTOR (*mammalian target of rapamycin*) induisent très fréquemment des manifestations endobuccales. Il s'agit d'un « effet classe » [27], observé aussi bien avec l'everolimus (Afinitor®) que le temsirolimus (Torisel®) ou le ridaforolimus [8]. L'incidence globale de cette stomatite (mIAS, *mTOR inhibitor-associated stomatitis*) est d'au moins 40 % [9,27–30], avec à titre d'exemple un risque relatif estimé à 11,1 (IC95 % : 5,60–22 ; $p < 0,001$) pour le temsirolimus [9]. Elle représente la toxicité la plus fréquente de ces molécules [27,30], même si l'atteinte reste le plus souvent légère à modérée, avec moins de 5 % des patients traités concernés par un grade élevé (3 ou 4) [9,27–30].

Les lésions cliniques correspondent quasi exclusivement à des ulcérations aphtoïdes arrondies (Fig. 3a–c), douloureuses, de petite taille (le plus souvent inférieure à 1 cm) [8,10,27,30]. En revanche, le halo érythémateux péri-lésionnel, caractéristique des aphtes, n'est pas toujours présent [25]. Elles se localisent très préférentiellement sur la muqueuse non kératinisée [8,9,29] mais ne s'accompagnent pas d'atteinte du tractus digestif et diffèrent clairement des mucites chimo-induites [7–10,28,29]. Elles ont le même aspect que les lésions précédemment décrites avec le sirolimus [8,25]. Ces ulcérations

apparaissent rapidement après le début du traitement, souvent pendant le premier cycle, mais ont tendance à régresser puis disparaître progressivement [9,10,27,28,30]. Dose-dépendantes [9,28–30], elles ne nécessitent cependant une réduction posologique que chez moins de 10 % des patients atteints [27,29]. Leur traitement, symptomatique, repose avant tout sur les corticoïdes locaux [7,9,10,28,29] associés aux mesures préventives générales d'accompagnement des mucites (Tableau 1) [12–15]. Enfin, dans notre expérience, l'utilisation de lasers de basse énergie (4 J/cm², 2 séances à 48 h d'intervalle) permet parfois un effet antalgique immédiat et une accélération de la cicatrisation. Cette donnée doit être confirmée par des études prospectives.

Imatinib

L'imatinib (Glivec®), inhibiteur spécifique de tyrosine kinase dirigé contre la protéine de fusion bcr-abl, c-KIT et le récepteur PDGF (*platelet derived growth factor*), n'induit que rarement une mucite [5], notamment en comparaison avec d'autres inhibiteurs multi-kinases comme le sunitinib (Sutent®) ou le sorafenib (Nexavar®) [21]. En revanche, cette molécule favorise parfois l'apparition de manifestations endobuccales assez caractéristiques.

Réactions lichénoïdes

Le développement de lésions lichéniennes est un phénomène rare mais classique avec l'imatinib [2,31]. Ces



Figure 4. Réaction lichénoïde jugale (imatinib).

lésions apparaissent le plus souvent progressivement, après quelques mois de traitement [25,31–37]. Elles peuvent survenir isolément sur la muqueuse buccale [32–34] ou être associées à des lésions lichénieuses cutanées [35,36]. Leur présentation clinique est variable, associant des zones atrophiques ou ulcérées [32,34,36], volontiers symptomatiques, à des lésions réticulées blanches plus caractéristiques [33,34,36,37]. Elles se localisent souvent sur la face dorsale de la langue [32,35–37], mais les lèvres ou la muqueuse jugale [25,35–37] (Fig. 4) peuvent également être concernées. La prise en charge thérapeutique repose sur la corticothérapie locale ou générale [36,37], exceptionnellement l'acitrétine [31]. L'imatinib peut cependant être poursuivi dans la majorité des cas, parfois après un arrêt transitoire ou une diminution de posologie [33–36], ces lésions étant dose-dépendantes [31].

Hyperpigmentation palatine

Si l'imatinib peut induire des modifications pigmentaires chez les patients traités, principalement sous la forme d'hypopigmentations et beaucoup moins fréquemment d'hyperpigmentations de la peau ou des phanères [2,31], cela ne concerne qu'exceptionnellement la muqueuse buccale [38]. En revanche, la présentation clinique est alors assez spécifique, avec une dizaine d'observations similaires rapportées [38–43]. Il s'agit d'une hyperpigmentation diffuse située strictement sur le palais dur, asymptomatique, de couleur gris bleu ou marron [38–43]. Sa découverte est en général fortuite et son délai d'apparition n'est pas connu. Elle a été décrite aussi bien chez des patients « caucasiens » que dans une population « ethnique », chez des patients traités pour GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) ou leucémie myéloïde chronique, préalablement traités ou non par hydroxyurée [41,43,44]. La présence de mélanine dans la lamina propria, associée ou non à des mélanophages, sans atteinte épithéliale, est l'aspect histologique le plus souvent mis en évidence [39,41–43]. L'interaction de l'imatinib avec c-KIT, qui est physiologiquement exprimé dans la muqueuse buccale [40], pourrait être à l'origine de cette hyperpigmentation [38,39,42]. Un polymorphisme de l'oncogène KIT pourrait également être impliqué [40]. Cette hyperpigmentation ne nécessite pas de traitement particulier. La



Figure 5. Ulcération induite par le sunitinib.

description de lésions induites hyperpigmentées sur d'autres parties de la muqueuse buccale est tout à fait anecdotique [45,46].

Thérapies ciblées anti-angiogéniques

L'atteinte endobuccale est également fréquente avec les anti-angiogéniques, famille thérapeutique possédant une activité au moins partielle dirigée contre le VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Elle peut même être parfois assez caractéristique. Elle s'observe aussi bien avec le bevacizumab (Avastin®; anticorps monoclonal dirigé directement contre le VEGF) qu'avec les inhibiteurs multi-cibles de tyrosine kinase comme le sorafenib (Nexavar®: anti-VEGFR 2,3; PDGFR β ; pan-RAF; Flt3; RET) et le sunitinib (Sutent®: anti-VEGFR 1–3; PDGFR α - β ; Flt3; c-KIT; CSF1R; RET).

Stomatite/mucite

Son incidence varie en fonction des molécules. Si elle apparaît relativement fréquente avec le sunitinib (20–38%) [5,10,47,48] et à un degré moindre avec le sorafenib [47–49], elle est en revanche beaucoup plus rare avec le pazopanib (Votrient®: anti-VEGFR 1–3; PDGFR α - β ; KIT) et le bevacizumab [10,47,48,50]. Son incidence reste à déterminer pour le regorafenib (Stivarga®: anti-VEGFR 1–3; PDGFR β ; RAF1 et BRAF; FGFR1; RET; KIT) mais elle n'apparaît pas nulle [51]. En fonction des séries, elle a été rapportée à la fois sous le terme générique de « stomatite » ou de « mucite », le plus souvent sans examen endobuccal systématique associé. La présentation clinique n'a donc pas été vraiment caractérisée. Cependant, elle diffère là encore clairement de la mucite chimio-induite [10,11,14]. Des lésions ulcérées, aphtoides, ont également été décrites [10] (Fig. 5), mais leur incidence n'a pas été évaluée comme avec les inhibiteurs mTOR et elles apparaissent de toute façon plus rares [5,10]. Parfois, les patients ne rapportent qu'une hypersensibilité diffuse de la muqueuse, sans lésion objective individualisée [10,11]. Avec le sunitinib, le développement de fissures linguales hyperalgiques a été exceptionnellement noté [11]. Nous l'avons également observé avec le sorafenib chez un patient (Fig. 6).

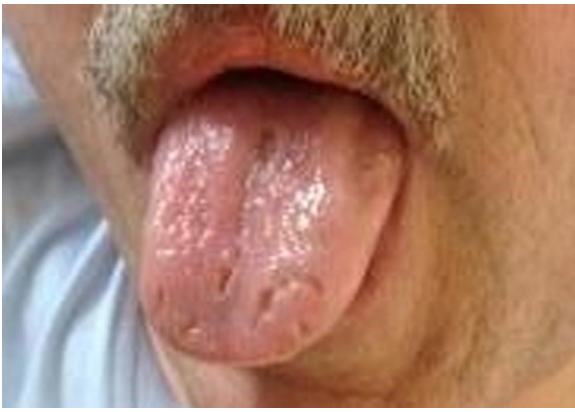


Figure 6. Ulcérations linguales diffuses et hyperalgiques observées avec le sorafenib.
Collection Dr Mourey, institut C. Regaud.

En général, les lésions se développent rapidement en quelques jours ou semaines après l'introduction du traitement [10,25,50,52] pour s'atténuer progressivement ensuite [11]. Les formes sévères sont très peu fréquentes (1 à 3 % de grade 3 avec le sunitinib) [5,25,47,49,50] et ne sont que rarement à l'origine d'une adaptation posologique ou d'un arrêt du traitement anticancéreux [10,11,53]. Dans notre pratique clinique, la gêne fonctionnelle reste le plus souvent très modérée et la gestion de cette atteinte n'est qu'exceptionnellement problématique. Elle repose avant tout sur des mesures préventives communes à celles préconisées pour la chimiothérapie (Tableau 1) [11,49,53].

Enfin, une corrélation statistique entre la survenue d'une stomatite et d'un syndrome mains-pieds de grade élevé a été récemment suggérée, à la fois pour le sorafenib et le sunitinib [10,52].

Dysgueusie

Elle concerne avant tout le sunitinib [50,53], où elle est notée chez près de 50 % des patients traités [10,50,53], mais peut également s'observer avec le sorafenib [5,6]. Elle peut être isolée ou survenir dans le cadre d'une stomatite ou d'une langue géographique induite (voir ci-dessous). Son impact peut être au final plus important que celui d'une

éventuelle stomatite, ce d'autant que le traitement peut être poursuivi pendant plusieurs mois ou années. Elle peut nécessiter une rééducation au goût ou des mesures associées, afin de limiter une perte d'appétit ou de poids [50] trop sévère. Une xérostomie peut également être présente [10].

Glossites migratrices bénignes

Le développement de véritables langues géographiques — ou glossites migratrices bénignes — a été récemment rapporté par Gavrilovic et al. [54] avec le bevacizumab. Nous l'avons également décrit avec le sorafenib et le sunitinib [55] (Fig. 7a et b). Les langues géographiques survenant dans ce contexte apparaissent plus souvent douloureuses que les formes habituelles, et parfois associées à une dysgueusie [6,54,55]. Elles ne nécessitent cependant pas de modification thérapeutique. Il n'est pas non plus exclu que seules les formes symptomatiques soient individualisées, la véritable incidence de cet effet indésirable restant probablement sous-évaluée [6]. Cela souligne à nouveau la nécessité d'un examen endobuccal systématique des patients traités par thérapies ciblées. Par ailleurs, cette association non fortuite suggère un rôle potentiel du VEGF dans les mécanismes physiopathologiques régissant la glossite migratrice bénigne.

Ostéonécrose de la mâchoire (OM)

Bien que d'individualisation assez récente, l'ostéonécrose de la mâchoire (OM) est une situation relativement fréquente en oncologie. Elle est définie par la persistance d'une zone d'os maxillaire nécrotique exposée, sans cicatrisation obtenue après au moins 8 semaines d'évolution, en dehors de tout contexte d'irradiation [56–58]. Elle se manifeste par des douleurs locales avec le plus souvent œdème inflammatoire, mobilité dentaire, écoulement purulent, principalement au niveau de la mandibule (Fig. 8a–c) [57,59]. Le diagnostic est renforcé par l'imagerie, mais celle-ci ne permet généralement pas le dépistage des formes précoces. Si elle peut survenir de façon spontanée, une extraction dentaire, une alvéoloplastie, une chirurgie osté-alvéolaire ou toute agression de la muqueuse sont clairement des facteurs favorisant, voire déclenchant [56–60]. Elle concerne également 1 à 6 % des patients



Figure 7. a et b : glossites migratrices bénignes sous sorafenib et sunitinib.

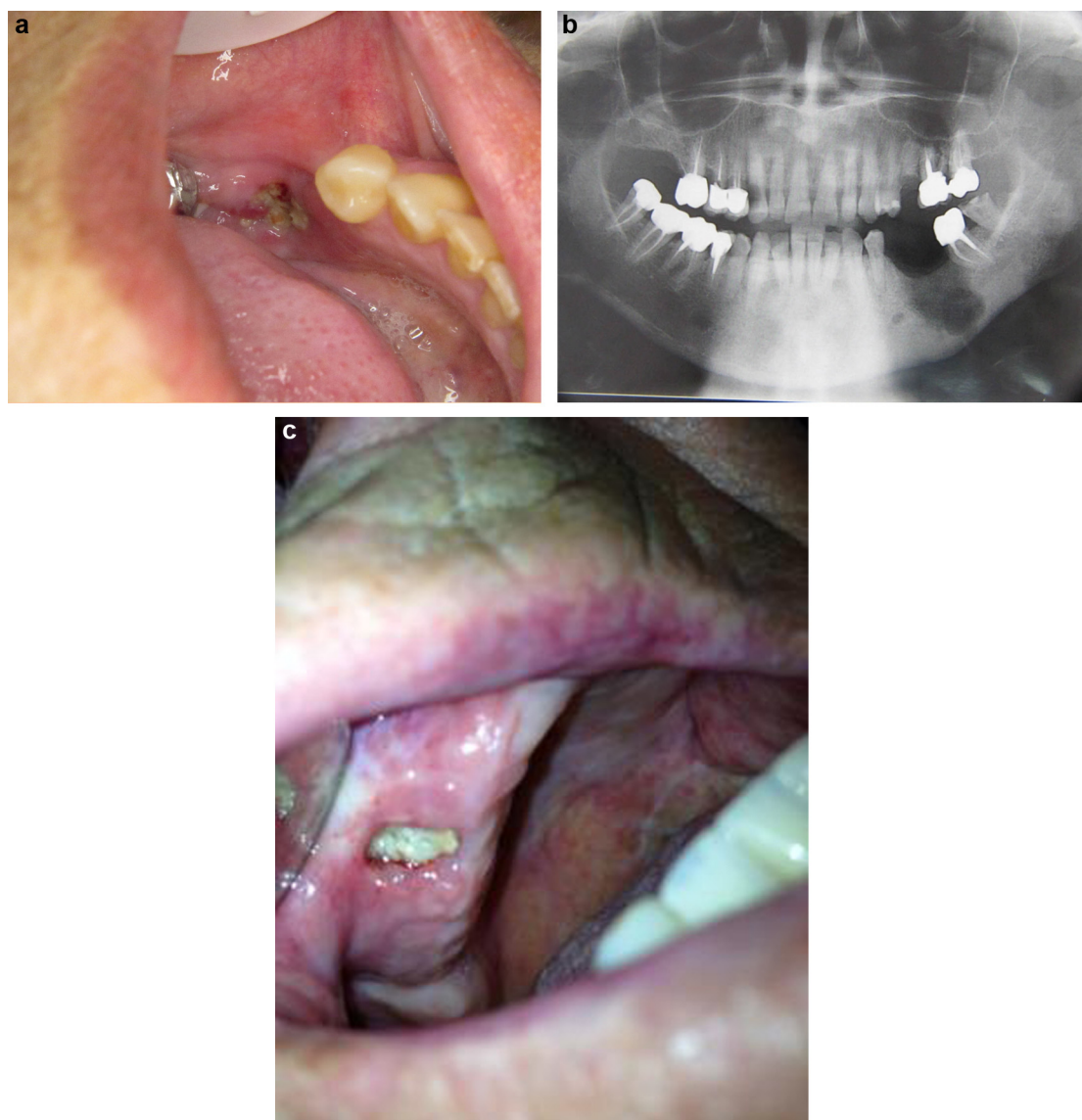


Figure 8. (a et b) : ostéonécrose de la mandibule avec le zoledronate et (c) du maxillaire supérieur avec le bevacizumab.

traités par bisphosphonates [56,57] pour des localisations osseuses métastatiques. L'acide zoledronique (Zometa®) et moins fréquemment l'acide pamidronique (Ostepam®) sont le plus souvent incriminés. Les bisphosphonates modifient en effet la résorption et le remodelage osseux, en favorisant l'apoptose des ostéoclastes [57–59,61]. De plus, ils limiteraient le processus de cicatrisation muqueuse par leurs propriétés anti-angiogéniques [56,58]. L'utilisation du denosumab (Xgeva®) dans un contexte oncologique, anticorps monoclonal visant RANK-ligand, s'associe également à une augmentation significative du risque (1,7 ; IC95 % : 0,9–3,1) [62].

Plusieurs cas d'OM ont également été sporadiquement rapportés avec les thérapies ciblées anti-angiogéniques comme le bevacizumab [5,56,57,59,63] et le sunitinib [56,58,60,61,64,65] (à notre connaissance, il n'y a pas eu de cas décrits avec le sorafenib ou le pazopanib). Dans la plupart des cas, un traitement par bisphosphonates était associé [56,57] ; de façon plus exceptionnelle, le traitement

anti-angiogénique seul était impliqué [57,60,63,64]. Nous ne disposons pas de larges études prospectives permettant de confirmer définitivement l'imputabilité au bevacizumab ni au sunitinib ; il apparaît cependant raisonnable de considérer ces deux molécules comme pouvant favoriser survenue d'une OM, notamment en cas d'association avec l'acide zoledronique [56,64]. Cela implique que l'odontologiste soit prévenu avant tout soin dentaire dans ce contexte, et que de tels soins soient strictement limités pendant la durée du traitement [57,63]. Idéalement, tout comme avec les bisphosphonates, le patient doit être évalué au niveau odontologique avant l'introduction de la thérapie ciblée. Les foyers bucco-dentaires doivent être éradiqués avant la mise en place du traitement. Une éducation thérapeutique à l'hygiène dentaire doit être systématiquement effectuée [57,59,61,63,65]. L'OM est de prise en charge souvent difficile (associant traitement médical par antibiotiques et chirurgie), avec une évolution souvent prolongée [59]. Il paraît donc nécessaire que le clinicien sache évoquer de

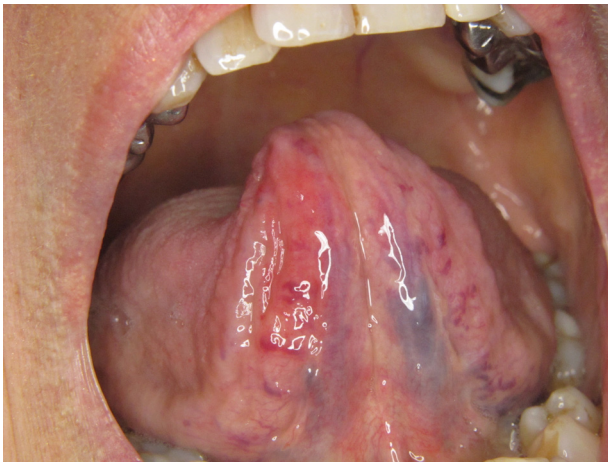


Figure 9. Coloration jaunâtre de la muqueuse buccale favorisée par le sunitinib.

façon précoce ce diagnostic, afin d'améliorer significativement le pronostic [59,61,65].

Il faut enfin prendre en compte dans le suivi odontologique de ces patients que le sunitinib, le sorafenib et plus encore le bevacizumab retardent en général les phénomènes de cicatrisation muqueuse [25] et favorisent le saignement gingival pendant toute la durée du traitement [5,61].

Sunitinib et dyschromie muqueuse

Les patients traités par sunitinib présentent souvent une coloration jaunâtre de la peau [38], plus visible au niveau du visage mais qui concerne en fait l'ensemble du tégument. Elle peut également s'observer de façon exceptionnelle au niveau muqueux (Fig. 9). Elle est directement liée à la molécule elle-même et s'associe à une coloration caractéristique des urines.

Inhibiteurs de BRAF

Les inhibiteurs spécifiques de BRAF, comme le dabrafenib (Tafinlar®) ou le vemurafenib (Zelboraf®), ont la capacité de modifier la prolifération des kératinocytes non mutés BRAF (c'est-à-dire non porteurs de la mutation V600), avec en aval une activation paradoxale de la voie de signalisation MAP-kinase [1,66]. Il en résulte tout un spectre d'effets indésirables cutanés hyperkératosiques, allant de lésions bénignes (kératose pilaire, syndrome mains-pieds, éruption rappelant la maladie de Grover, hyperkératose des mamelons, microkystes, papillomes verruqueux) jusqu'au développement, dans plus de 25% des cas, de tumeurs malignes à type de kérato-acanthomes ou de carcinomes épidermoïdes [1,66–68].

La survenue concomitante de lésions muqueuses hyperkératosiques a été très rarement rapportée [67]. Elle n'apparaît cependant pas exceptionnelle en pratique clinique. Le bord latéral de la langue et la muqueuse jugale – en regard de la *linea alba* – seraient particulièrement concernés (Fig. 10), mais ceci devra être mieux caractérisé par un suivi prospectif. Une atteinte gingivale est également possible (Fig. 11) [67]. De même, le développement de



Figure 10. Hyperkératose de la muqueuse jugale (inhibiteurs de BRAF).



Figure 11. Hyperkératose de la gencive marginale (inhibiteurs de BRAF).

véritables carcinomes épidermoïdes est théoriquement possible dans ce contexte ; une caractérisation histologique de ces lésions hyperkératosiques induites nous paraît donc nécessaire devant toute présentation clinique suspecte (aspect inhomogène de la kératose, érythème, ulcérations ou douleurs associées). Enfin, le suivi dermatologique des patients traités doit inclure de façon systématique un examen endobuccal (et idéalement ano-génital) mensuel, poursuivi jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement.

Conclusion

La toxicité des thérapies ciblées anticancéreuses sur la muqueuse buccale est moins fréquente que leur toxicité sur la peau, qui est souvent au premier plan. Ces lésions apparaissent également clairement moins symptomatiques que la mucite chimio-induite et sont assez rarement à l'origine d'une diminution de posologie. Elles peuvent être néanmoins cliniquement assez spécifiques et l'examen systématique de la muqueuse buccale doit être préconisé dans le suivi dermatologique des patients traités. Seule cependant la mise en place d'études prospectives [6], avec un examen buccal systématique, permettra de définir leur réelle incidence et de caractériser plus précisément leur

présentation clinique selon les familles thérapeutiques en cause.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord JP. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF : revue systématique. *Ann Dermatol Venerol* 2013;140:510–20.
- [2] Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Semin Oncol* 2012;39:227–40.
- [3] Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:299–305.
- [4] Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491–500.
- [5] Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011;47:441–8.
- [6] Rosen AC, Gavrilovic IT, Balagula Y, Ramaswamy V, Dickler MN, et al. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors: in reply. *Oncologist* 2013;18:e18.
- [7] De Oliveira MA, Martins E, Martins F, Wang Q, Sonis S, Demetri G, et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol* 2011;47:998–1003.
- [8] Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer* 2010;116:210–5.
- [9] 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* 2012;48:340–6.
- [10] Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012;17:135–44.
- [11] Kollmannsberger C, Bjarnason G, Burnett P, Creel P, Davis M, Dawson N, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities. *Oncologist* 2011;16:543–53.
- [12] Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820–31.
- [13] Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011;22:78–84.
- [14] Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol* 2005;6:93–102.
- [15] Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2011;27:e1–16.
- [16] Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6:803–12.
- [17] Giro C, Berger B, Bölke E, Ciernik IF, Duprez F, Locati L, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 2009;90:166–71.
- [18] Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19:1079–95.
- [19] Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowsky P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657–70.
- [20] Tejwani A, Wu S, Jia Y, Agulnik M, Millender L, Lacouture ME. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer* 2009;115:1286–99.
- [21] Elting LS, Chang YC, Parelkar P, Boers-Doets CB, Michelet M, Hita G, et al. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2013;21:3243–54.
- [22] Lacouture ME, Maitland ML, Segal S, Setser A, Baran R, Fox LP, et al. A proposed EGFR inhibitor adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer* 2010;18:509–22.
- [23] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
- [24] Pryor DI, Burmeister E, Burmeister BH, Poulsen MG, Porceddu SV. Distinct patterns of stomatitis with concurrent cetuximab and radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011;47:984–7.
- [25] Chauv-Bodard AG, Fricain JC. Oral toxicity of targeted anticancer therapies. In: Sibaud V, Robert C, editors. *Skin side effects induced by targeted anticancer therapies: a new dermatology*. Toulouse: Privat; 2010. p. 125–31.
- [26] Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, Guminski A, Thomson DB, Shepherdson K, et al. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2009;90:172–6.
- [27] Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallottini M, George S, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol* 2013;49:293–8.
- [28] Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Target Oncol* 2011;6:125–9.
- [29] Porta C, Osanto S, Ravaud A, Climent MA, Vaishampayan U, White DA, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:1287–98.
- [30] Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:453–62.
- [31] Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther* 2011;24:386–95.
- [32] Lim D, Muir J. Imatinib for chronic myeloid leukaemia: a NICE mess. *Lancet* 2001;358:1902–3.
- [33] Gómez Fernández C, Sendagorta Cudós E, Casado Verrier B, Feito Rodríguez M, Suárez Aguado J, Vidaurrezaga Díaz de Arcaya C. Oral lichenoid eruption associated with imatinib treatment. *Eur J Dermatol* 2010;20:127–8.
- [34] Basso FG, Boer CC, Correa MEP, Torrezan M, Cintra ML, Gallotini de Magalhães MHC, et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care Cancer* 2009;17:465–8.

- [35] Wahiduzzaman M, Pubalan M. Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. *Dermatol Online J* 2008;14:14.
- [36] Pascual JC, Matarredona J, Miralles J, Conesa V, Borrás-Blasco J. Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int J Dermatol* 2006;45:1471–3.
- [37] Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A. Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec). *J Dermatolog Treat* 2004;15:253–5.
- [38] Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie: les thérapies ciblées. *Ann Dermatol Vénereol* 2013;140:266–73.
- [39] Wong M, Sade S, Gilbert M, Klieb HB. Oral melanosis after tyrosine kinase inhibition with imatinib for chronic myelogenous leukemia: report of a case and review of the literature. *Dermatol Online J* 2011;17:4.
- [40] Khoo TL, Catalano A, Supple S, Chong L, Yeoh SC, Yeung S, et al. Hyperpigmentation of the hard palate associated with imatinib therapy for chronic myeloid leukemia with a genetic variation in the proto-oncogene c-KIT. *Leuk Lymphoma* 2013;54:186–8.
- [41] Yu YH, Shere Y, Vigneswaran N. Oral and maxillofacial pathology case of the month. Palatal melanosis associated with imatinib mesylate therapy. *Tex Dent J* 2012;129:764–5 [786–8].
- [42] 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* 2011;111:e12–6.
- [43] Li CC, Malik SM, Blaaser BF, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et al. Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases. *Head Neck Pathol* 2012;6:290–5.
- [44] Mattson U, Halbritter S, Serikoff EM, Christerson L, Warfvinge G, Torres-Pereira CC. Are we ready to blame imatinib for palatal pigmentation? Reply. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:288.
- [45] Balagula Y, Pulitzer MP, Maki RG, Myskowski PL. Pigmentary changes in a patient treated with imatinib. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1062–6.
- [46] Mcpherson T, Sherman V, Turner R. Imatinib-associated hyperpigmentation, a side effect that should be recognized. *J Eur Acad Dermatol Vénereol* 2009;23:82–3.
- [47] Di Lorenzo G, Porta C, Bellmunt J, Sternberg C, Kirkali Z, Staehler M, et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol* 2011;59:526–40.
- [48] Powles T, Sarwar N, Jones R, Wilson P, Boleti E, Protheroe A, et al. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:3171–6.
- [49] Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, Perrotte P, Suardi N, Hutterer G, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:917–30.
- [50] Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, Koldenhof J, Chrysou M, Boers-Doets C, et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16:172–84.
- [51] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:295–302.
- [52] Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161:1045–51.
- [53] Porta C, Paglino C, Imariso I, Canipari C, Chen K, Neary M, et al. Safety and treatment patterns of multikinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma at a tertiary oncology center in Italy. *BMC Cancer* 2011;11:105–13.
- [54] Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, et al. Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment. *Oncologist* 2012;17:274–8.
- [55] Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain JC, Del Giudice P, Sibaud V. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors. *Oncologist* 2013;18:e16–7.
- [56] Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76:209–11.
- [57] Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181–8.
- [58] Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:463–9.
- [59] Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clin Breast Cancer* 2011;11:252–7.
- [60] Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15:63–6.
- [61] Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:234–8.
- [62] Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013 [Epub ahead of print, PMID: 23605142].
- [63] Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Theurlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol* 2008;19:2091–2.
- [64] Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:e1–3.
- [65] Beuselink B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer* 2012;107:1665–71.
- [66] Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsu-Kom 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* 2012;30:316–21.
- [67] Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebillé 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* 2013;24:1691–7.
- [68] Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. *Oncologist* 2013;18:314–22.