

Article pédagogique

Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses

Vincent Sibaud^{1,*}, Emmanuelle Vigarios²

¹ Onco-dermatologie, Unité de recherche clinique

² Médecine bucco-dentaire

Consultation pluridisciplinaire de pathologie de la muqueuse buccale. Institut Claudius Regaud – Institut universitaire du cancer, Toulouse Oncopole, France

(Reçu le 27 mai 2015, accepté le 16 juin 2015)

Mots clés :
thérapies ciblées
anticancéreuses /
muqueuse buccale /
langue géographique /
réaction lichénoïde /
effet indésirable /
mucite

Résumé – Introduction : Les thérapies ciblées anticancéreuses ont profondément modifié la prise en charge du cancer et constituent aujourd’hui un des socles thérapeutiques majeurs en oncologie. **Propos :** Un certain nombre de récepteurs ou voies de signalisation ciblés par ces nouvelles thérapies sont également exprimés physiologiquement par les cellules épithéliales ou du chorion de la muqueuse buccale. De nombreuses thérapies ciblées (inhibiteur BRAF, anti-EGFR ou anti-MEK, inhibiteur BCR-ABL, anti-PD1/PDL-1, inhibiteurs mTOR, molécules antiangiogéniques...) peuvent donc induire des effets indésirables muqueux variés et jusque-là assez mal individualisés. Les principales toxicités orales qui peuvent être observées avec ces nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses sont détaillées dans cet article. **Conclusion :** Le spécialiste en médecine et chirurgie buccales doit savoir les reconnaître et les prendre en charge.

Key words:
Targeted anticancer
therapies / oral mucosa /
mucositis / geographic
tongue / lichenoid
reaction / mucosal
adverse event

Abstract – Oral toxicity of targeted anticancer therapies. Introduction: Targeted anticancer therapies have greatly modified management of cancer patients and currently represent one of the cornerstones of cancer treatment. **Purpose:** A large number of receptors or signaling pathways targeted by these new drugs are also physiologically expressed in normal cells of the oral mucosa. Therefore, some targeted therapies (BRAF inhibitors, anti-EGFR, BCR-ABL inhibitors, anti-PD1/PDL-1, mTOR inhibitors, angiogenesis inhibitors, etc.) may induce various mucosal manifestations hitherto poorly individualized. We detail here the most representative mucosal toxicity that can be observed with these new targeted anticancer therapies. **Conclusion:** Physicians specialized in oral medicine and oral surgery should be aware of these new mucosal adverse events.

Introduction

Les thérapies ciblées anticancéreuses ont profondément modifié la prise en charge du cancer ces dernières années. En inhibant spécifiquement certains récepteurs ou voies de signalisation intracellulaires surexprimés par les cellules cancéreuses, elles ont permis une amélioration significative de la survie sans récurrence ou de la survie globale des patients traités pour un certain nombre de cancers. Deux grandes familles peuvent être individualisées :

- les anticorps monoclonaux, qui n’inhibent qu’une seule cible (en général un récepteur membranaire). Elles s’individualisent par le suffixe de leur DCI (*-mab*, *monoclonal antibody*). Ils sont administrés par voie parentérale ;

- les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui peuvent agir sur une à plusieurs cibles intracellulaires. Elles s’individualisent en général par leur suffixe *-nib*. Ce sont des médicaments ingérés par voie orale.

Même si elles ne sont pas dénuées d’effets indésirables, ces thérapies ciblées n’induisent pas les effets indésirables habituellement observés avec les chimiothérapies cytotoxiques comme l’alopécie totale, les nausées/vomissements, les mucites sévères ou les aplasies médullaires. Elles présentent le plus souvent un profil de tolérance jugé favorable, permettant leur prescription pendant de nombreux mois. Cependant, du fait de leur utilisation relativement récente, leurs effets indésirables ne sont parfois individualisés qu’après leur commercialisation et un suivi prospectif des patients traités doit

* Correspondance : sibaud.vincent@iuct-oncopole.fr



Fig. 1. Multiples ulcérations aphtoïdes du voile du palais induites par inhibiteur mTOR (évérolimus).

Fig. 1. mTOR inhibitors-associated stomatitis of the soft palate (everolimus).

être systématiquement mis en place. Par exemple, les toxicités induites par ces molécules sur la muqueuse buccale n’ont été individualisées que de façon récente [1-3]. Elles ne sont pourtant pas rares dans notre pratique clinique et apparaissent parfois très spécifiques.

Nous détaillons ici les principales manifestations orales qui peuvent être observées avec ces nouvelles thérapies ciblées anticancéreuses.

Mucites /Ulcérations aphtoïdes

Un certain nombre de thérapies ciblées peuvent induire une inflammation de la muqueuse buccale. Cela a été le plus souvent rapporté sous le terme générique de « mucite » pendant les études pivotales. Cependant, les lésions observées diffèrent très clairement de la mucite chimio-induite [1]. Même si elles concernent également la muqueuse non kératinisée (palais mou, plancher buccal, face ventrale de la langue, muqueuses jugales et labiales), elles apparaissent beaucoup plus limitées en taille et prennent volontiers un aspect ulcéré aphtoïde. Cependant, l’impact fonctionnel peut être parfois significatif et nécessiter également une concession voire un arrêt temporaire du traitement anticancéreux.

- La présentation la plus caractéristique est celle décrite avec **les inhibiteurs mTOR** (évérolimus, Afinitor® ; temsirolimus, Torisel®). Des lésions aphtoïdes (mIAS, *mTOR inhibitors-associated stomatitis*) sont notées dans plus de 40 % des cas suivant les séries [3-7]. Elles prédominent dans les premières semaines du traitement pour s’atténuer progressivement ensuite. Un grade sévère [grade 3 ou plus] est observé dans moins de 10 % des cas. Ces lésions se présentent sous la forme d’ulcérations aphtoïdes douloureuses bien limitées, parfois entourées d’un halo érythémateux (Fig. 1). Elles ont les mêmes



Fig. 2. Lésion aphtoïde induite par anti-EGFR (panitumumab).

Fig. 2. Anti-EGFR induced labial mucositis.

caractéristiques que celles précédemment décrites avec le sirolimus [8].

- **Les inhibiteurs multicycliques de tyrosine kinase à activité antiangiogénique** (voir ci-après la partie sur les langues géographiques) peuvent également s’accompagner de lésions similaires. L’incidence est plus élevée avec le sunitinib et à un degré moindre avec le sorafénib [3, 9-11]. Elles sont globalement moins sévères qu’avec les inhibiteurs mTOR et justifient rarement l’arrêt du traitement.

- **Les inhibiteurs du récepteur à l’EGF** (*Epidermal Growth Factor*) ou les inhibiteurs mixtes ErbB peuvent également être associés à des lésions buccales inflammatoires. Elles sont souvent d’intensité intermédiaire entre celles observées dans la mucite induite par la chimiothérapie et les ulcérations aphtoïdes décrites ci-dessus [2, 12, 13] (Fig. 2). Les molécules sont nombreuses, comprenant notamment le cétuximab (Erbix®), l’erlotinib (Tarceva®), l’afatinib (Giotrif®) ou le panitumumab (Vectibix®). Une toxicité endobuccale similaire est également rapportée avec les **nouveaux inhibiteurs MEK**. L’incidence des grades 3 est un peu plus élevée.

- En revanche, cette mucite peut être particulièrement sévère en cas d’association à une radiothérapie concomitante. Ceci est notamment le cas avec le cétuximab lors de la prise en charge des cancers ORL localement avancés [14, 15].

- La prise en charge de ces lésions repose sur des mesures symptomatiques, qui ne sont pas encore aujourd’hui strictement codifiées. Cela doit inclure au minimum une remise en état bucco-dentaire préthérapeutique, une éducation stricte à l’hygiène bucco-dentaire et la réalisation de bains de bouche peu agressifs plusieurs fois par jour (bicarbonate de sodium). L’utilisation des dermocorticoïdes et du laser basse énergie (*low level laser therapy*) sont utiles dans notre expérience. Un contrôle antalgique est indispensable. Il faut enfin prendre en compte que ces lésions induites apparaissent dose-dépendantes.



Fig. 3. Atteinte lichénoïde de la muqueuse jugale induite par imatinib.

Fig. 3. Lichenoid lesion of the cheek mucosa induced by imatinib.

Réactions lichénoïdes

- Elles sont surtout associées à l'**imatinib (Glivec®)**, inhibiteur multikinase ciblant le récepteur au PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), BCR-ABL (chromosome Philadelphie) et c-Kit [16-18]. Elles ne sont pas rares en pratique clinique, le plus souvent après plusieurs mois de traitement. Cliniquement, ces réactions lichénoïdes ne diffèrent pas de celles observées dans le lichen plan, avec association de lésions réticulées, d'atrophie et d'ulcérations inflammatoires. Les muqueuses jugales et la langue sont principalement atteintes (Fig. 3). L'aspect histologique individualise un pattern lichénoïde avec infiltrat lymphocytaire sous-épithélial et agression de la basale. La prise en charge thérapeutique repose sur la corticothérapie locale et le traitement ciblé peut être maintenu. Enfin, et même si cela n'a pas été rapporté à notre connaissance dans ce contexte, le risque de transformation maligne ne peut pas être écarté et une surveillance clinique prolongée est nécessaire.

- Beaucoup plus récemment, nous avons observé des réactions similaires avec les nouveaux **immune checkpoint inhibitors** comme les anti-PD-1 ou PD-L1.

- Cela a été exceptionnellement décrit avec le rituximab [19].

Hyperkératoses secondaires

Le développement progressif de lésions endobuccales hyperkératosiques ne concerne que **les inhibiteurs de sérine thréonine kinase ciblant BRAF** [20]. Cette nouvelle classe thérapeutique comprend principalement le vemurafenib (Zelboraf®) et le dabrafenib (Tafinlar®), qui ont récemment obtenu leur enregistrement dans le mélanome métastatique.



Fig. 4. Hyperkératose de la gencive marginale et du palais induite par inhibiteur BRAF (vemurafenib).

Fig. 4. Inhibitor BRAF induced hyperkeratotic lesions of the hard palate and marginal gum.

La principale toxicité de ces molécules est cutanée, notamment avec l'apparition progressive de lésions hyperkératosiques très variées, représentant un large spectre comprenant des lésions bénignes (papillomes, hyperkératoses de contact, kératoses pilaires) et d'autres à potentiel malin (kératoacanthomes et carcinomes épidermoïdes induits) [21-23].

Nous avons personnellement observé et rapporté des lésions similaires au niveau de la cavité buccale [20]. Ces lésions se traduisent par une hyperkératose homogène qui prédomine sur la linea alba, les bords latéraux de la langue, le palais dur et la gencive marginale (Fig. 4). Elles ne semblent pas être HPV induites mais ce point reste débattu [24, 25]. Une transformation maligne ne peut pas être éliminée dans ce contexte et une surveillance mensuelle dermatologique, cutanée et buccale, est absolument nécessaire [20]. Une biopsie muqueuse doit être réalisée au moindre doute.

Langues géographiques

Les molécules à activité antiangiogénique, c'est-à-dire ciblant le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) ou ses récepteurs, peuvent favoriser le développement d'une glossite migratoire bénigne ou langue géographique (Fig. 5). Le diagnostic est souvent fortuit, découvert par le patient lui-même devant une modification de l'aspect de sa langue ou l'apparition de symptômes fonctionnels (picotements, brûlures...).



Fig. 5. Langue géographique induite par bévacizumab.
Fig. 5. Bevacizumab induced geographic tongue.

Cette langue géographique « induite » a été initialement décrite avec l'anticorps monoclonal bévacizumab (Avastin®) [26]. Nous l'avons ensuite rapportée avec les thérapies ciblées multicibles comme le sunitinib (Sutent®), le sorafénib (Nexavar®), l'axitinib (Aimta®) ou encore le pazopanib (Votrient®) [27]. L'incidence n'est pas connue mais c'est une situation clinique assez fréquente dans notre pratique quotidienne. Cet effet indésirable est probablement sous-estimé du fait de l'absence d'examen endobuccal systématique chez les patients traités.

La présentation clinique est tout à fait comparable à celle de la langue géographique idiopathique, c'est-à-dire avec des aires de dépapillation cernée par une bordure serpigineuse surélevée, et dont – élément capital pour le diagnostic – la topographie se modifie dans le temps [28].

La prise en charge repose simplement sur la réassurance du patient quant à la stricte bénignité de ces lésions. Le traitement anticancéreux peut être maintenu.

Autres toxicités

Dyschromies

Alors que l'apparition progressive de pigmentations au niveau de la muqueuse orale est un phénomène classique avec de nombreuses chimiothérapies (capécitabine, doxorubicine, cyclophosphamide...) [29], cela ne concerne qu'exceptionnellement les thérapies ciblées.

Pigmentation palatine et imatinib

Il a été rapporté une pigmentation « gris-bleutée » du palais dur chez quelques patients traités par imatinib [30, 31]. L'origine de cette dyschromie n'est pas établie. Elle ne nécessite pas de traitement particulier.

Coloration muqueuse et sunitinib

Encore plus exceptionnellement, on peut observer avec le sunitinib une coloration jaune vif au niveau de la muqueuse buccale [32]. Ceci apparaît directement lié à la coloration intrinsèque de la molécule. Pour la même raison, une xanthochromie de la peau est fréquente avec ce traitement. Les patients présentent également des urines souvent « jaune fluorescent ».

Dysgueusie

Une altération du goût peut également être associée à la prise de plusieurs thérapies ciblées. Elle apparaît particulièrement fréquente avec le sunitinib mais est également rapportée avec le sorafénib, l'imatinib, les anti-EGFR ou les inhibiteurs mTOR [1-3]. Cette dysgueusie peut interférer avec l'alimentation et induire un amaigrissement progressif.

Télangiectasies et T-DM-1

Beaucoup plus récemment, nous avons observé le développement de télangiectasies diffuses avec le nouvel anticancéreux glycoconjugué T-DM-1, qui associe un anticorps monoclonal anti-HER 2 et la chimiothérapie cytotoxique emtansine [33].

Ces néotélangiectasies concernent principalement la peau mais peuvent parfois apparaître sur la muqueuse orale, donnant un aspect de pseudo Rendu-Osler. Une surveillance clinique est nécessaire, afin d'individualiser d'éventuelles hémorragies associées.

Précautions en médecine et chirurgie buccales

Au-delà de l'individualisation et de la prise en charge de ces toxicités endobuccales précédemment décrites et synthétisées dans le tableau I, l'odontologiste doit parfois prendre quelques précautions lors des soins bucco-dentaires réalisés chez les patients traités par ces thérapies ciblées. Ceci est particulièrement vrai pour les patients traités par des **molécules à activité antiangiogénique** comme l'anticorps monoclonal bévacizumab ou les inhibiteurs multikinases comme le sunitinib, le sorafénib, l'axitinib ou le pazopanib. Il existe en effet un risque majoré [34-36] :

- d'hémorragies et de retard cicatriciel ;
- de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire (surtout en cas d'association avec les bisphosphonates).

Tableau I. Principales toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses.

Principaux symptômes	Thérapies ciblées inductrices
Mucites et ulcérations aphtoïdes	<p>Inhibiteurs mTOR évérolimus, temsirolimus</p> <p>Inhibiteurs EGFR/HER cétuximab, erlotinib, géfitinib, panitumumab, afatinib, pertuzumab</p> <p>Inhibiteurs MEK trametinib, cobimetinib, selumetinib</p> <p>Inhibiteurs tyrosine kinase à activité antiangiogénique sorafénib, sunitinib, axitinib, pazopanib</p>
Lésions hyperkératosiques	<p>Inhibiteurs BRAF vemurafenib, dabrafenib, encorafenib</p>
Réactions lichénoïdes	<p>Inhibiteurs BCR ABL imatinib</p> <p>Anti-CD20 rituximab</p> <p>Immune checkpoint inhibitors (anti-PD1, anti-PDL-1) nivolumab, pembrolizumab</p>
Langues géographiques	<p>Anti-VEGF bévacizumab</p> <p>Inhibiteurs tyrosine kinase à activité antiangiogénique sorafénib, sunitinib, axitinib, pazopanib</p>
Dyschromies	<p>Inhibiteurs BCR ABL Imatinib (pigmentation « bleu-gris » du palais dur)</p> <p>inhibiteurs tyrosine kinase à activité antiangiogénique sunitinib (coloration jaune de la muqueuse)</p>

Un délai d'au moins trois semaines doit donc être respecté entre des soins bucco-dentaires invasifs et la prise de ces médicaments ciblés [37]. Au moindre doute, un contact préalable avec les équipes oncologiques du patient est nécessaire.

Conclusion

Les toxicités endobuccales des thérapies ciblées sont diverses mais souvent mal individualisées par les cliniciens. Cependant elles constituent parfois des entités cliniques assez spécifiques. De plus, leur incidence n'est pas négligeable en pratique courante et elles peuvent parfois conduire à une

modification du traitement anticancéreux. Bien que moins fréquentes que les toxicités cutanées, ces toxicités orales nécessitent également un diagnostic et une prise en charge précoces. Pour cela, l'examen endobuccal des patients traités doit être systématique.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Oral toxicity of targeted anticancer therapies. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141:354-63.

2. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011;47:441-8.
3. 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.
4. 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.
5. Martins F, de Oliveira MA, Wang Q, Sonis S, Gallotini M, George S, et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol* 2013;49:293-8.
6. Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Target Oncol* 2011; 6:125-9.
7. 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.
8. Fricain JC, Cellérié K, Sibaud V, Catros S, Taïeb A, Merville P. Oral ulcers in kidney allograft recipients treated with sirolimus. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:737-41.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-70.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Gómez Fernández C, Sendagorta Cudós E, Casado Verrier B, Feito Rodríguez M, Suárez Aguado J, Vidaurrázaga Díaz de Arcaya C. Oral lichenoid eruption associated with imatinib treatment. *Eur J Dermatol* 2010;20:127-8.
17. Basso FG, Boer CC, Correa MEP, Torrezan M, Cintra ML, Gallotini de Magalhaes MHC, et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care cancer* 2009;17:465-8.
18. 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.
19. Kuten-Shorror M, Hochberg E, Woo SB. Lichenoid mucosal reaction to rituximab. *Oncologist* 2014;19:e12-e13.
20. Vigarios E, Lamant L, Delord JP, Fricain JC, Chevreau C, Barrés B, et al. Oral squamous cell carcinoma and hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors. *Br J Dermatol* 2015;172:1680-2.
21. 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;18:314-2.
22. Boussemart L, Routier E, Mateus C, Opletalova K, Sebillé G, Kamsukom 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.
23. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord JP. Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors: a systematic review. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:510-20.
24. Holderfield M, Lorenzana E, Weisburd B, Lomovasky L, Boussemart L, Lacroix L, et al. Vemurafenib cooperates with HPV to promote initiation of cutaneous tumors. *Cancer Res* 2014;74:2238-45.
25. Pileri A, Cricca M, Gandolfi L, Misciali C, Casadei B, Zinzani PL, et al. Vemurafenib mucosal side-effect. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar 12. doi: 10.1111/jdv.13105.
26. Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, et al. Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment. *The Oncologist* 2012;17: 274-8.
27. Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain JC, Del Giudice P, Sibaud V. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors. *Oncologist* 2013;18:e16-7.
28. Vigarios E, de Bataille C, Boulanger M, Fricain JC, Sibaud V. Variations physiologiques de la langue. *Annales de dermatologie et vénéréologie*, à paraître 2015.
29. Sibaud V, Fricain JC, Baran R, Robert C. Pigmentary disorders induced by anticancer agents. Part I: chemotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:183-96.
30. 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.
31. Li CC, Malik SM, Blaeser 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.
32. Sibaud V, Robert C. Anomalies pigmentaires induites par les traitements anticancéreux. Deuxième partie : les thérapies ciblées. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140: 266-73.
33. Sibaud V, Vigarios E, Combemale P, Lamant L, Lacouture ME, Lacaze JL, et al. T-DM1-related telangiectasias: a potential role in secondary bleeding events. *Ann Oncol* 2015;26:436-7.

34. 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.
35. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyri 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.
36. Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer* 2012;107:1665-71.
37. Chimiothérapie et soins bucco-dentaires. Référentiels inter régionaux en soins oncologiques de support, AFSOS 2010 en ligne : http://www.afsos.org/IMG/pdf/Chimiothrapie_et_soins_buccodentaires-2.pdf