

Dermoscopie des lésions de la muqueuse buccale

Dr Jilliana Monnier

*Service de dermatologie et cancérologie cutanée, hôpital de la Timone
Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille*

Le 5 décembre 2023



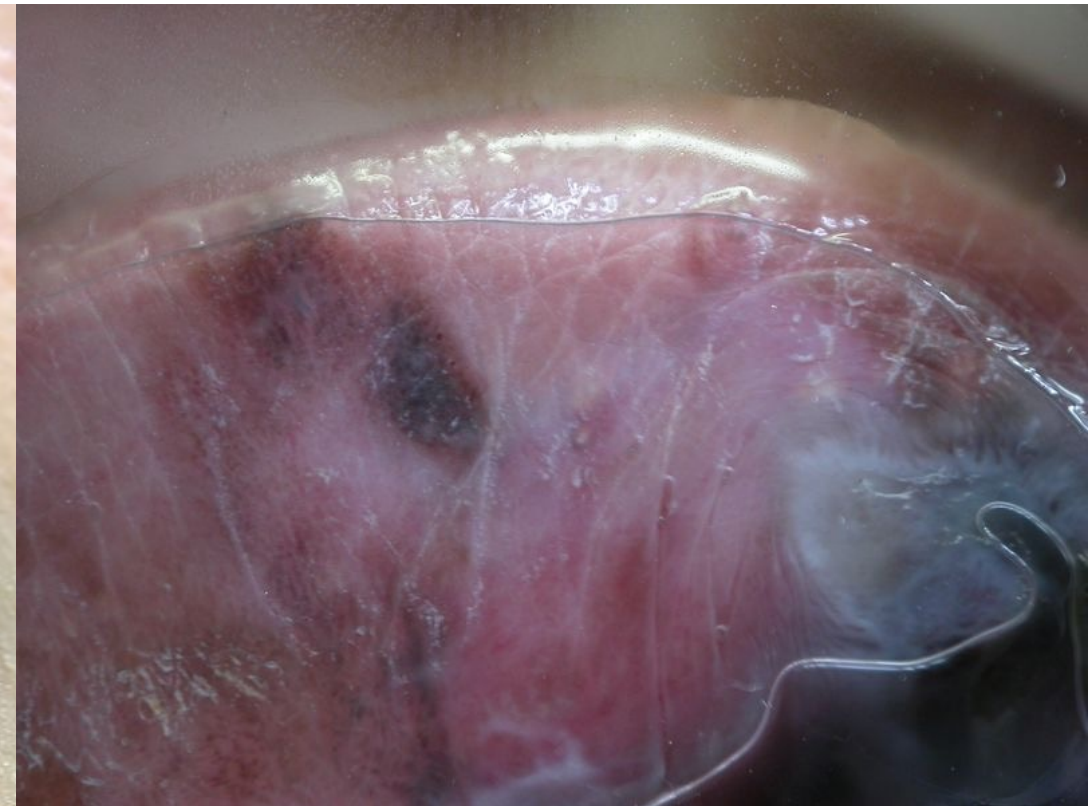
- Lésion de la lèvre chez une jeune femme de 25 ans



Dermoscopie

=> Aspect homogène de couleur brun clair
Patron parallèle avec distribution linéaire





Lésion anarchique, désordonnée, asymétrique avec des zones sans structure
couleurs suspectes : bleues, grises et blanches



Dermoscopy of Pigmented Lesions of the Mucosa and the Mucocutaneous Junction

Results of a Multicenter Study by the International Dermoscopy Society (IDS)

Andreas Blum, MD; Olga Simionescu, MD; Giuseppe Argenziano, MD; Ralph Braun, MD; Horacio Cabo, MD; Astrid Eichhorn, MD; Herbert Kirchesch, MD; Josep Malvehy, MD; Ashfaq A. Marghoob, MD; Susana Puig, MD; Fezal Özdemir, MD; Wilhelm Stolz, MD; Isabelle Tromme, MD; Ulrike Weigert, MD; Ingrid H. Wolf, MD; Iris Zalaudek, MD; Harald Kittler, MD

Table 2. Data of Patterns and Colors According to Anatomic Site^a

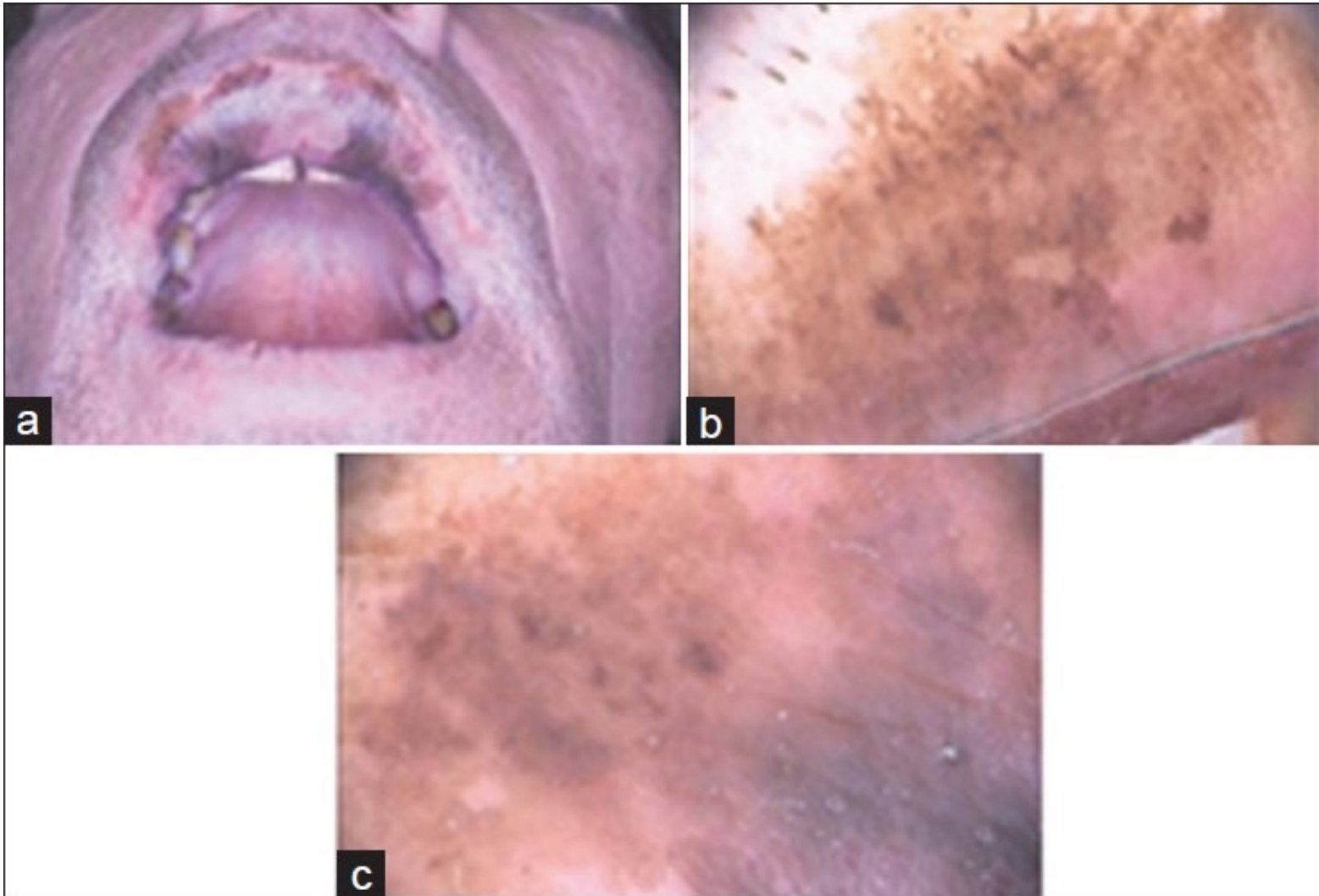
Anatomic Site	Pattern					Color						
	Structureless	Lines	Circles	GCs	Dots	Brown	Black	Blue	Grey	Red	Purple	White
Lip	44	25	12	3	10	69	2	5	19	7	1	4
Labia	21	12	5	4	1	28	3	3	14	2	0	5
Glans	10	2	5	2	2	14	2	4	6	0	0	0
QAA	5	11	5	0	1	12	0	3	5	1	0	2
Praeputium	1	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Total, No. (%)	81 (57.9)	52 (37.1)	27 (19.3)	9 (6.4)	14 (10.0)	126 (90.0)	7 (5.0)	15 (10.7)	44 (31.4)	10 (7.1)	1 (0.7)	11 (7.9)

Critères les plus discriminants sont les zones intra lésionnelles sans structure

- **Bleu**
- **Grise**
- **Blanche**

100 % sensibilité et 82.2% spécificité

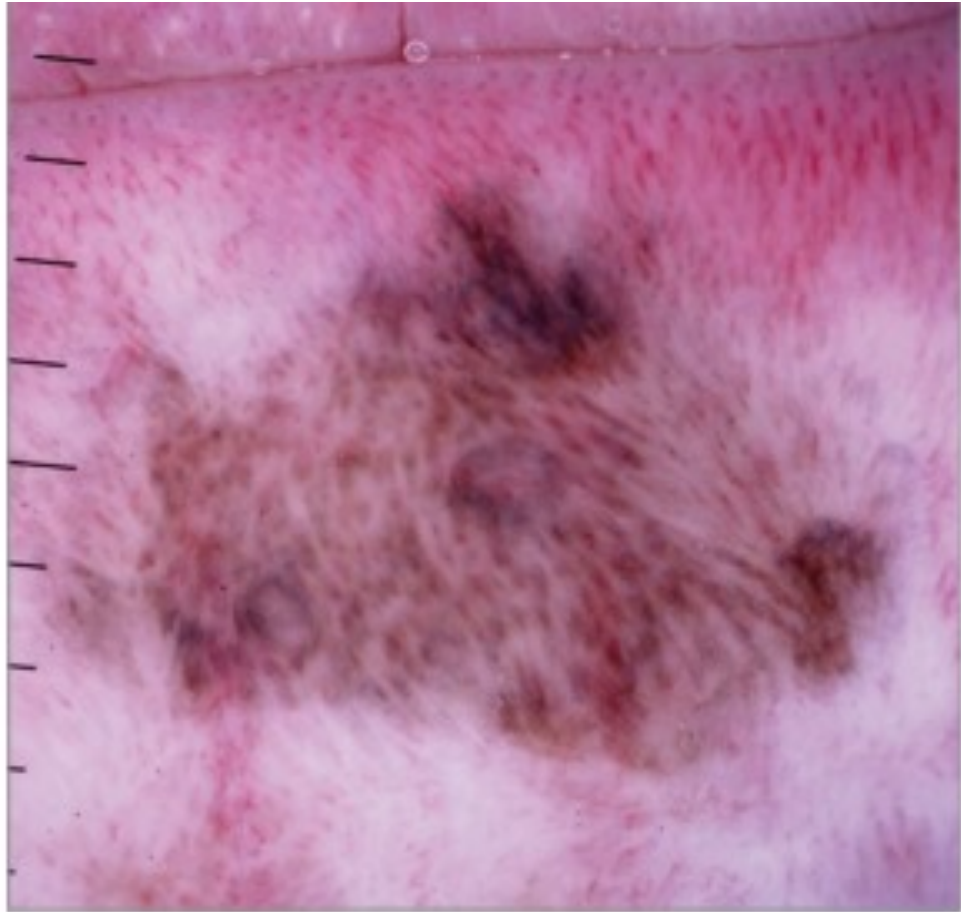




Dermoscopie
Composition de plusieurs
patrons

- Patron réticulaire
- Aspect ligne parallèle

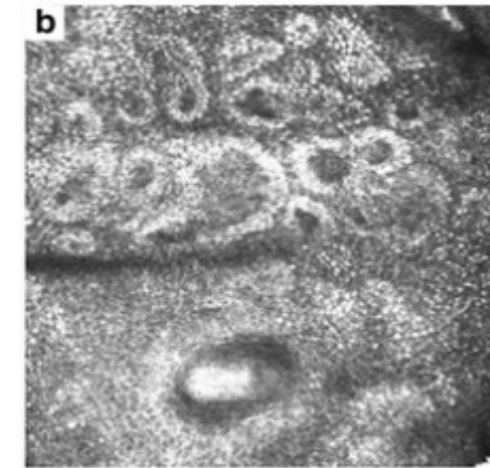
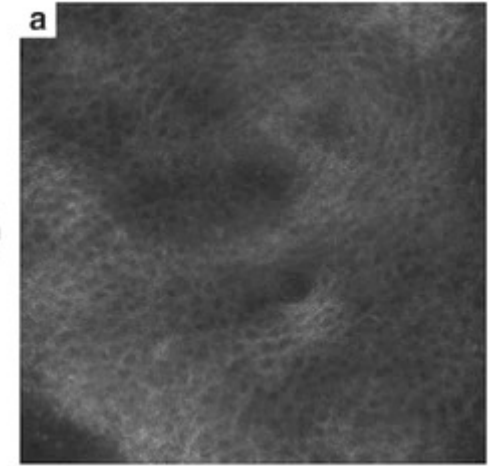




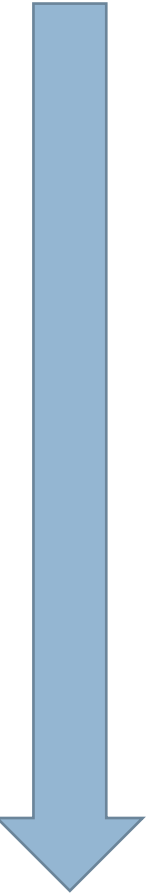
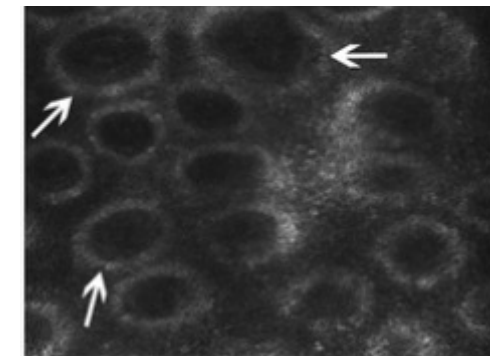
Microscopie confocale in vivo



Epiderme

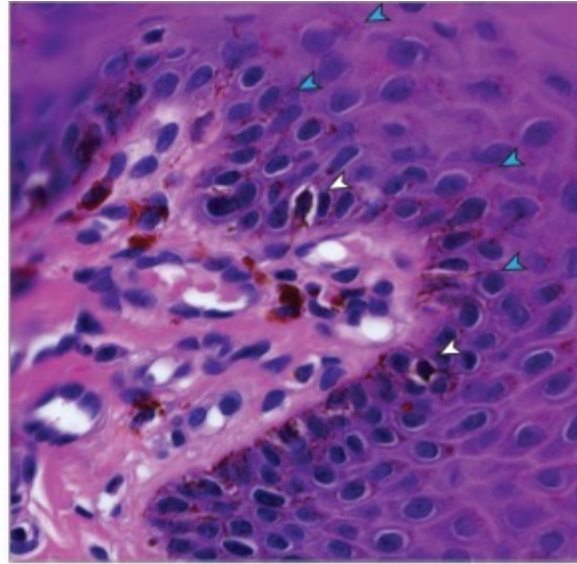
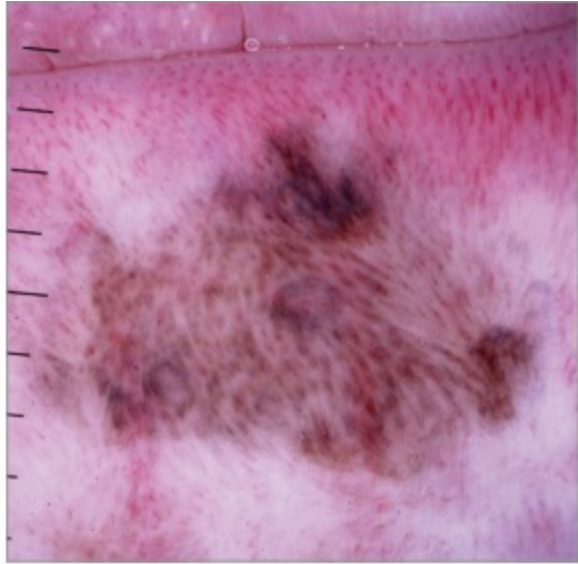


Jonction dermo
épidermique

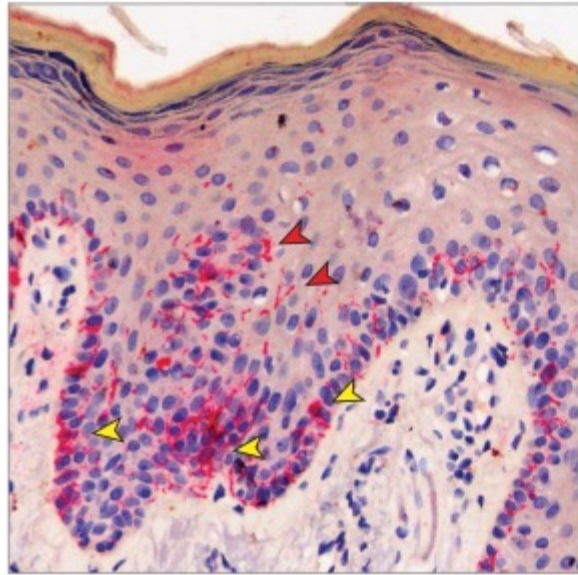


⇒ Dépistage précoce des cancers cutanés (mélanomes)

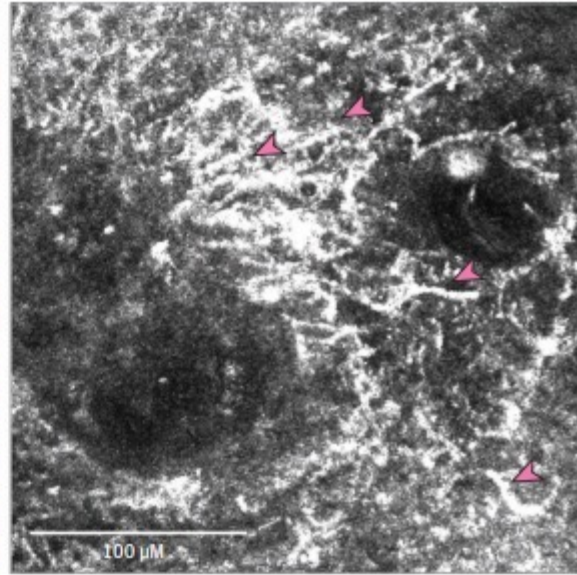
⇒ Délimitation des tumeurs cutanées localisées dans des zones anatomiques difficiles




C HMB-45 staining



D RCM



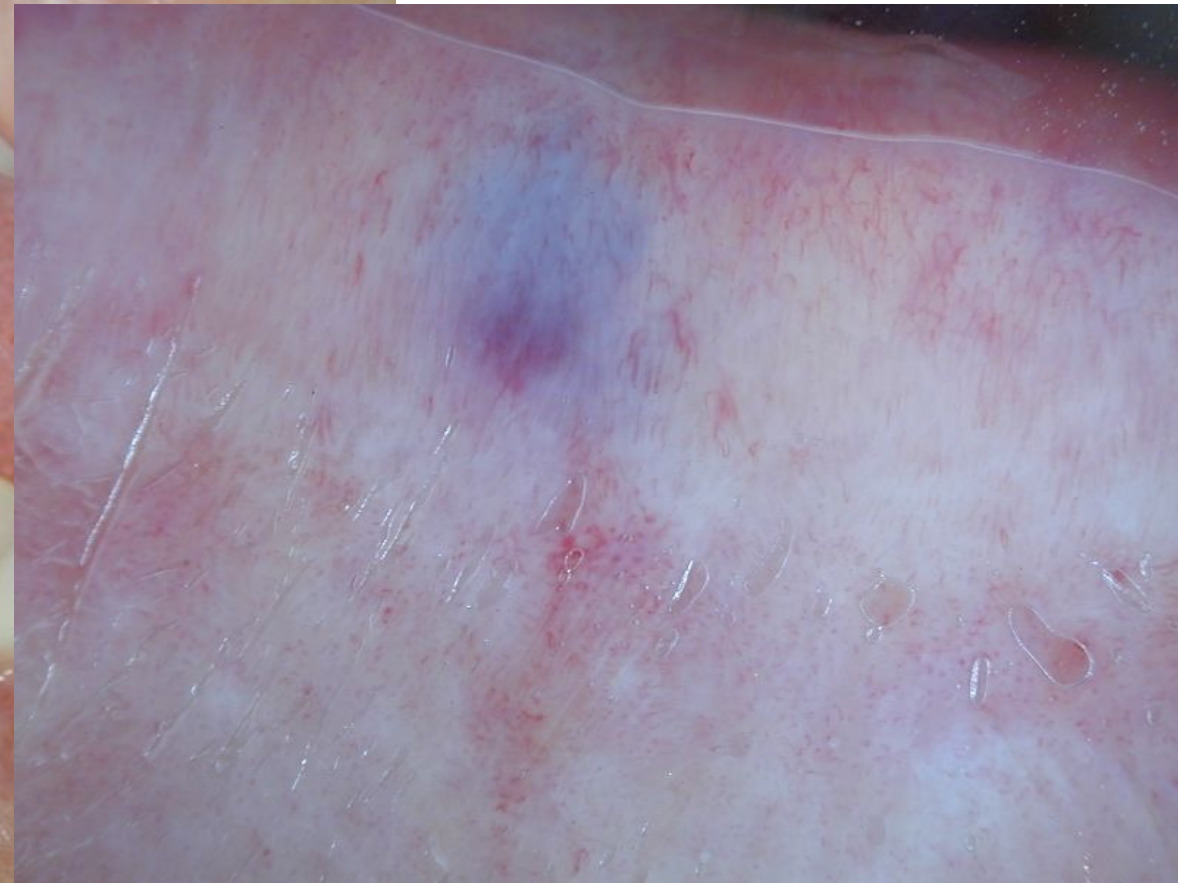
Review of Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy Features of the Mucosal Melanoma

Andrea De Pascalis ^{1,*} , Jean Luc Perrot ², Linda Tognetti ¹, Pietro Rubegni ¹ and Elisa Cinotti ¹

First Author and Reference	Site	Number of Patients	Dermoscopic Features
Hajar-Serviinsky [9]	Lip	1	Multicomponent pattern, multiple colors, blue-white veil
Lin [19]	Lip, vulva, anus	7	Multicomponent pattern, homogeneous pattern, blue-white veil (6/7), irregular dots or globules (4/7), regression structure (3/7), irregular vessels (3/7), blotches (2/7)
Ronger-Savle [20]	Vulva	5	Multicomponent pattern (3/5), irregular pattern (2/5), blue-white veil (4/5), irregular dots and globules (4/5), atypical vascular pattern (2/5)
Blum [21]	Lip, vulva, glans, OAA	11	Structureless zones, multiple colors (blue, white, grey), multicomponent pattern (7/11), lines (6/11), dots (4/11), circles (1/11)
Vaccari [22]	Vulva	14	Structureless areas (12/14), grey areas (11/14), irregular black-brown dots (10/14), blue-white structures (10/14)
Blum [23]	Vulva	1	Structureless white area, polymorphous vessels
Rogers [24]	Vulva	1	Structureless areas, blue-pink pigmentation
Kaminska-Winciorek [25]	Oral mucosa	1	Multicomponent pattern, blue-white veil
Matsushita [26]	Lip	1	Irregular diffuse pigmentation with pseudo-network, regression structures, blue-white veil
Simonescu [27]	Lip	1	Polymorphous vascular pattern, blue-white veil, brown globules (nodular area); reticular pattern, homogeneous blue area (macular area)
De Giorgi [28]	Vulva	1	Blue-grey area, whitish veil
Virgili [29]	Vulva	1	Whitish-grey area, irregular globules, irregular vessels
Uribe [30]	Lip	6	Structureless pattern (5/6), asymmetry (5/6) multicomponent pattern (4/6), multiple colors (2/6)

OAA: Other Anogenital Area, E: Epithelium, ECTJ: Epithelial Connective Tissue Junction, CT: Connective Tis.





Structure vasculaire
Lac veineux





Structure vasculaire
Lac veineux





- Patiente de 70 ans
- Antécédents de 4 mélanomes cutanées (3 in situ et 1 invasive 0.25 mm de Breslow), traités chirurgicalement
- A consulté son dentiste qui l'a adressé en dermatologie pour cette lésion pigmentée intra-buccale
- Lésion de 3 mm asymptomatique bleue sur la partie gauche de la muqueuse buccale



Quel est votre diagnostic ?

- Naevus
- Mélanome
- Lac veineux
- Tatouage à l'amalgame



?



Quelle est votre prise en charge initiale?

- Biopsie
- Exérèse
- Examen par imagerie cutanée non-invasive
- Scanner cervico-facial
- Surveillance



Quelle est votre prise en charge initiale?

- Biopsie
- Exérèse
- **Examen par imagerie cutanée non-invasive**
- Scanner cervico-facial
- Surveillance



Quel examen par imagerie cutanée non-invasive ?

- Echographie trans oesophagienne
- Microscope confocale
- Dermosocopie
- Tomographie par coherence optique



Quel examen par imagerie cutanée non-invasive ?

- Echographie trans oesophagienne
- **Microscope confocale**
- Dermosocopie
- Tomographie par coherence optique



Quel type de microscope serait adapté ?

- Microscope confocale vivascope 1500
- Microscope confocale vivascope 3000
- Microscope confocale avec embout adapté



Quel type de microscope serait adapté ?

- Microscope confocale vivascope 1500
- **Microscope confocale vivascope 3000**
- **Microscope confocale avec embout adapté**



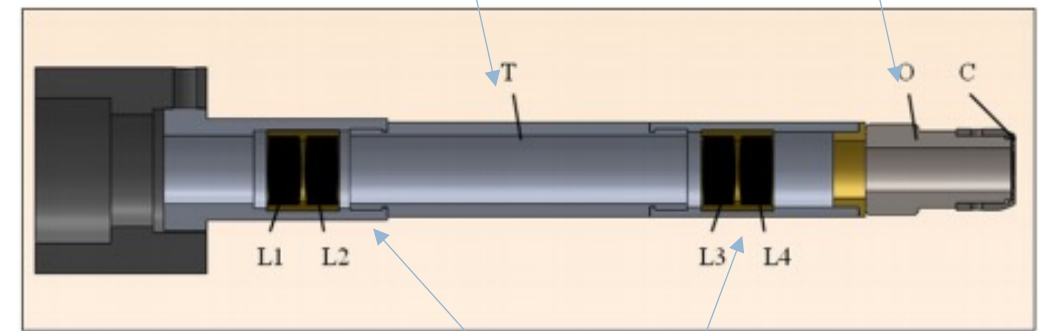


Vivascope 3000 + outil télescopique adapté

Laboratoire d'optique et d'imagerie médicale
du Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Outil télescopique

Objectif de la lentille



Lentille



■ Aspect de la muqueuse orale chez

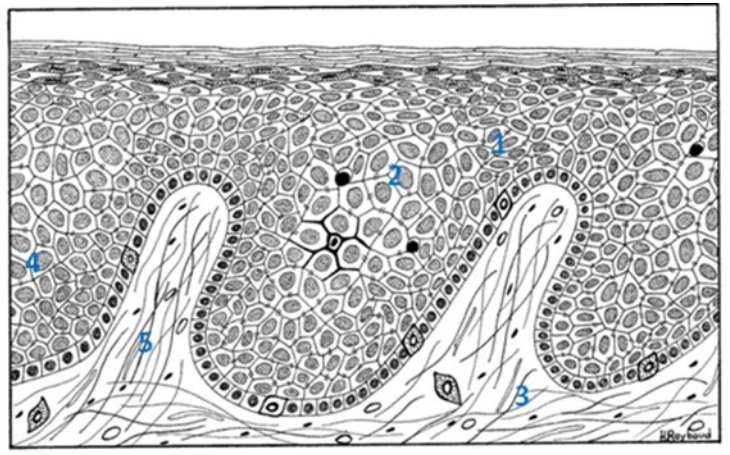


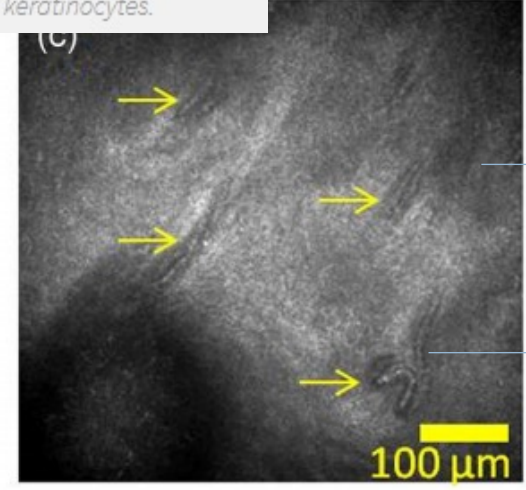
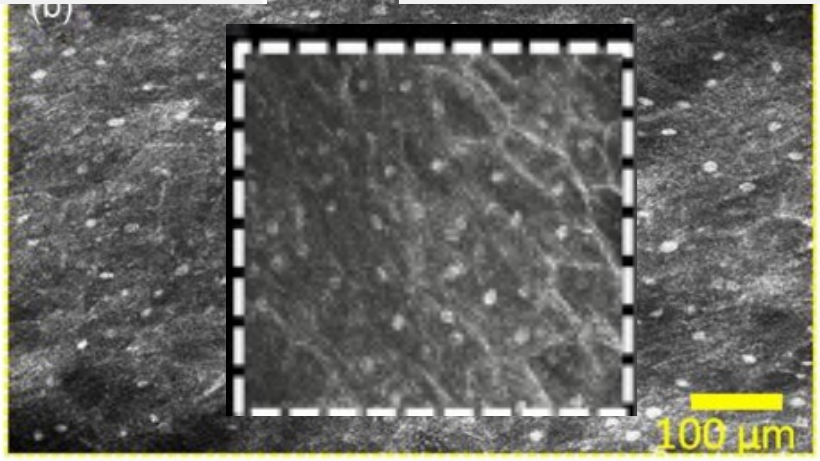
Figure 1. Histologie de la muqueuse buccale : 1-épithélium, 2-membrane basale, 3-conjonctif, 4-papilles conjonctives, 5-crêtes épithéliales.



Figure 2. Epithélium malpighien buccal (HES x1000) : couche épineuse montrant les desmosomes unissant les kératinocytes.

Larges cellules épithéliales

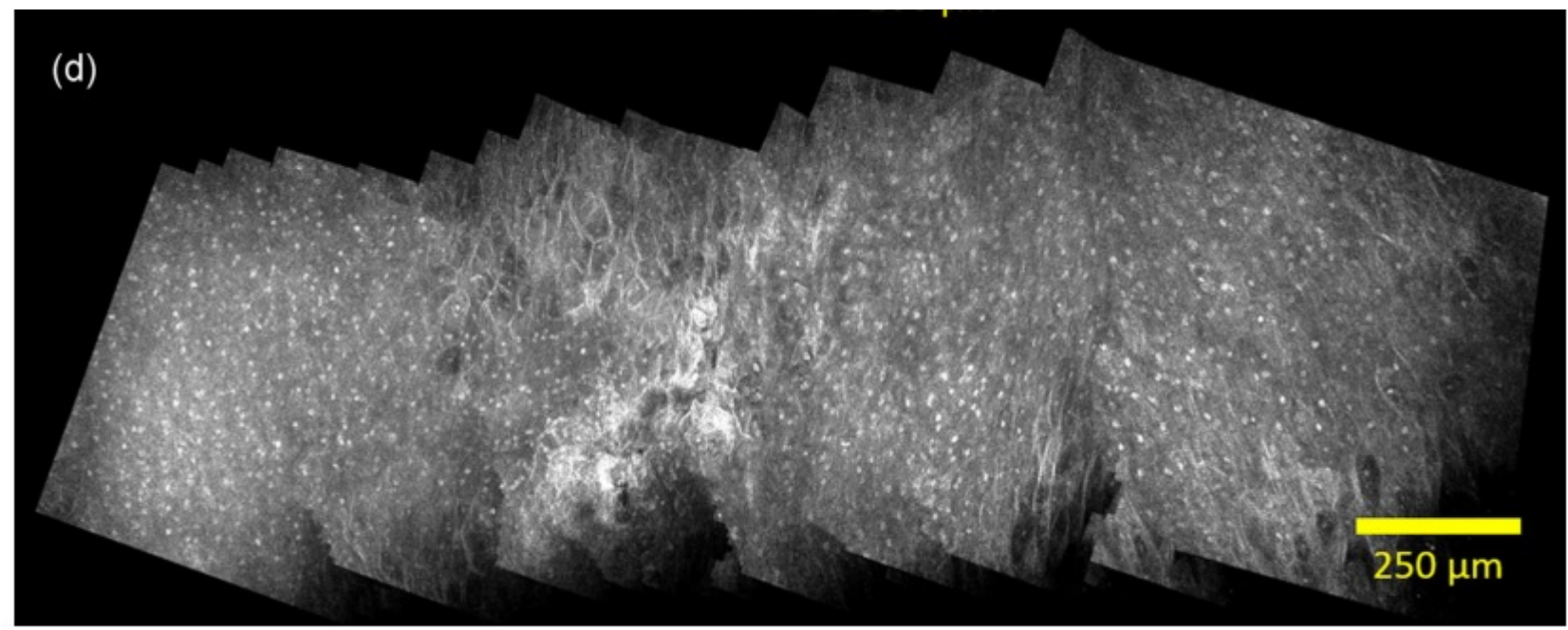
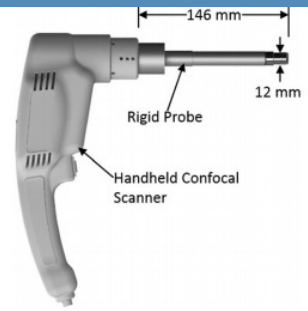
Cellules épithéliales bord polygonale et cytoplasme gris et noyaux hyper reflétants



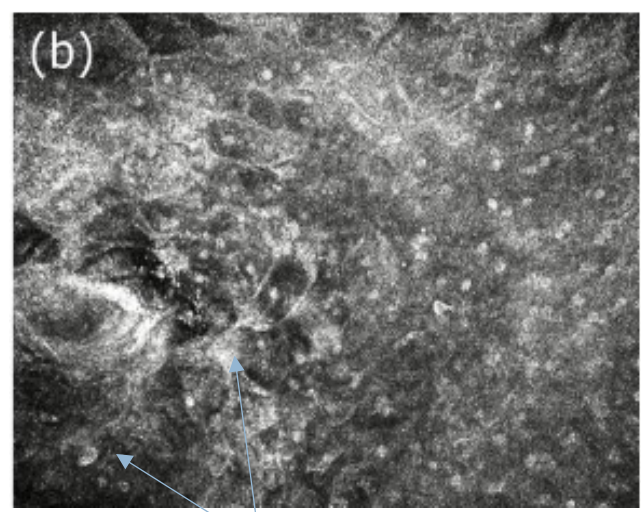
Lamina propria

Vaisseaux

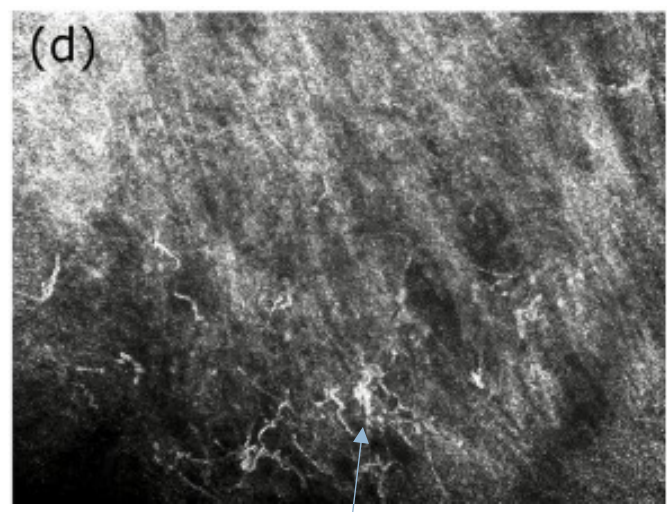




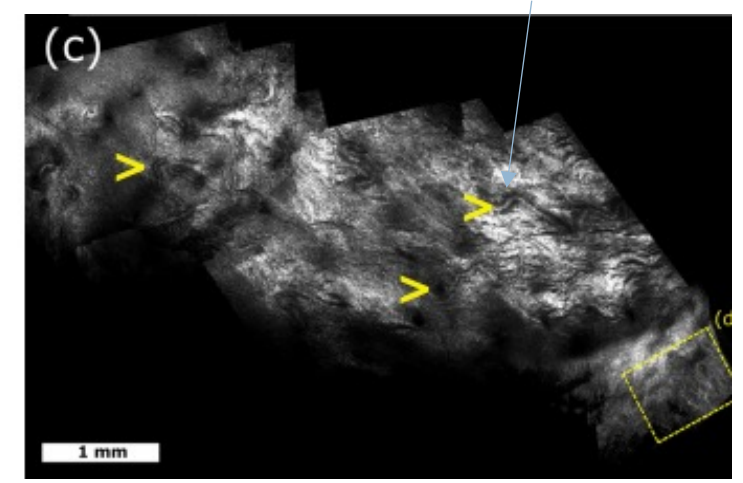
Augmentation du nombre de vaisseaux

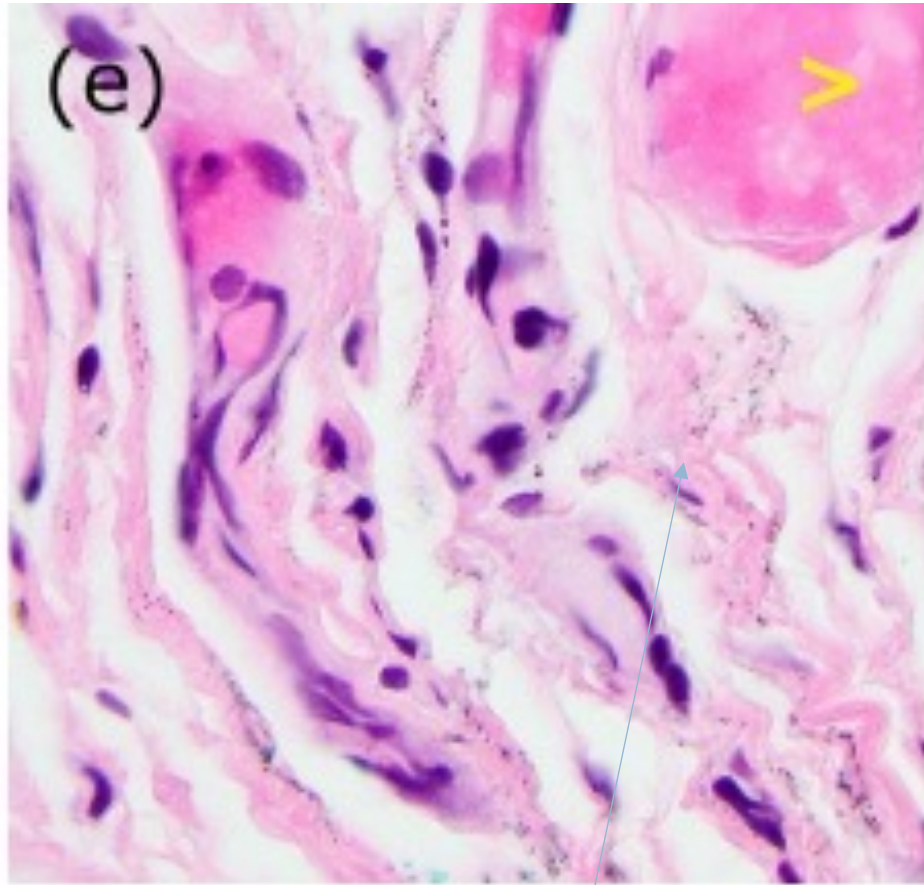


Désorganisation de l'épithelium
cellules rondes brillantes et de petites tailles
Réaction lymphocytaire

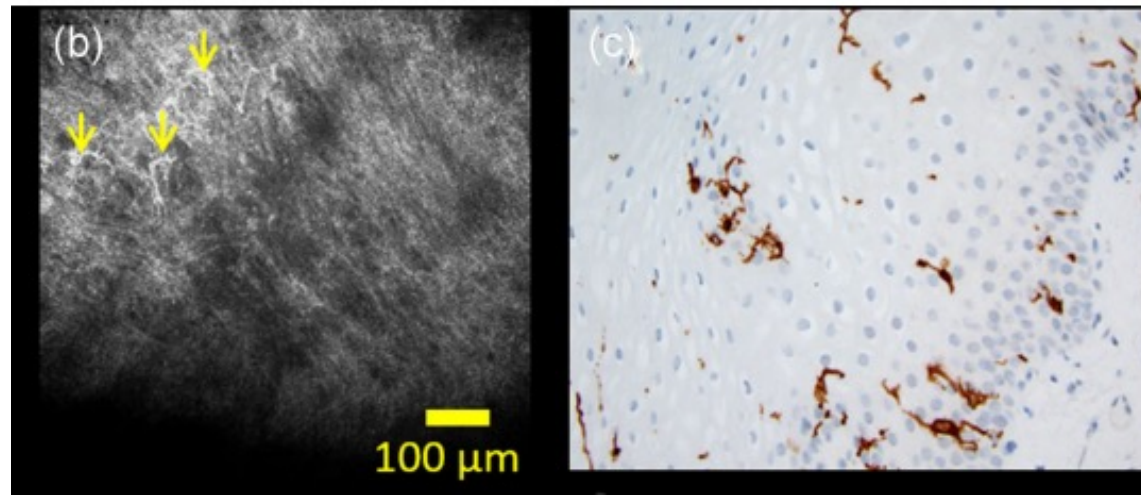


Cellules dendritiques atypiques

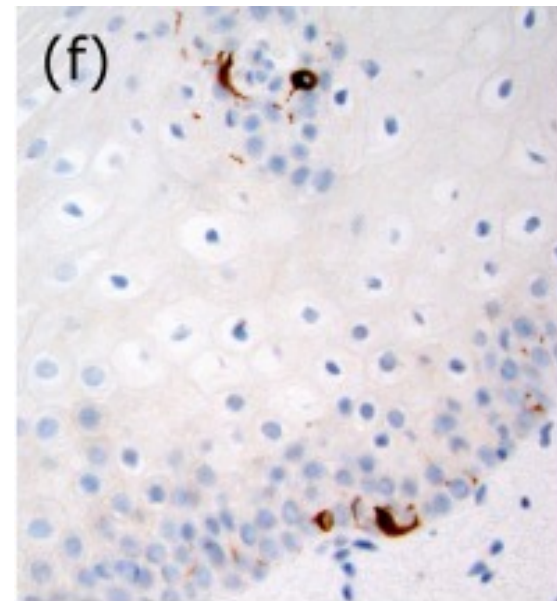




Pigment noir granulaire entre les fibres de collagènes



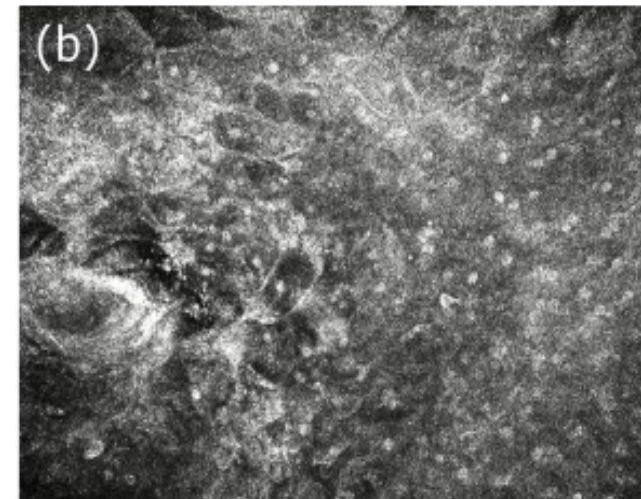
A103 +
Melanocytes
epithelium
couche
basale



Cd1a positif
Cellules de Langerhans
dans l'épiderme

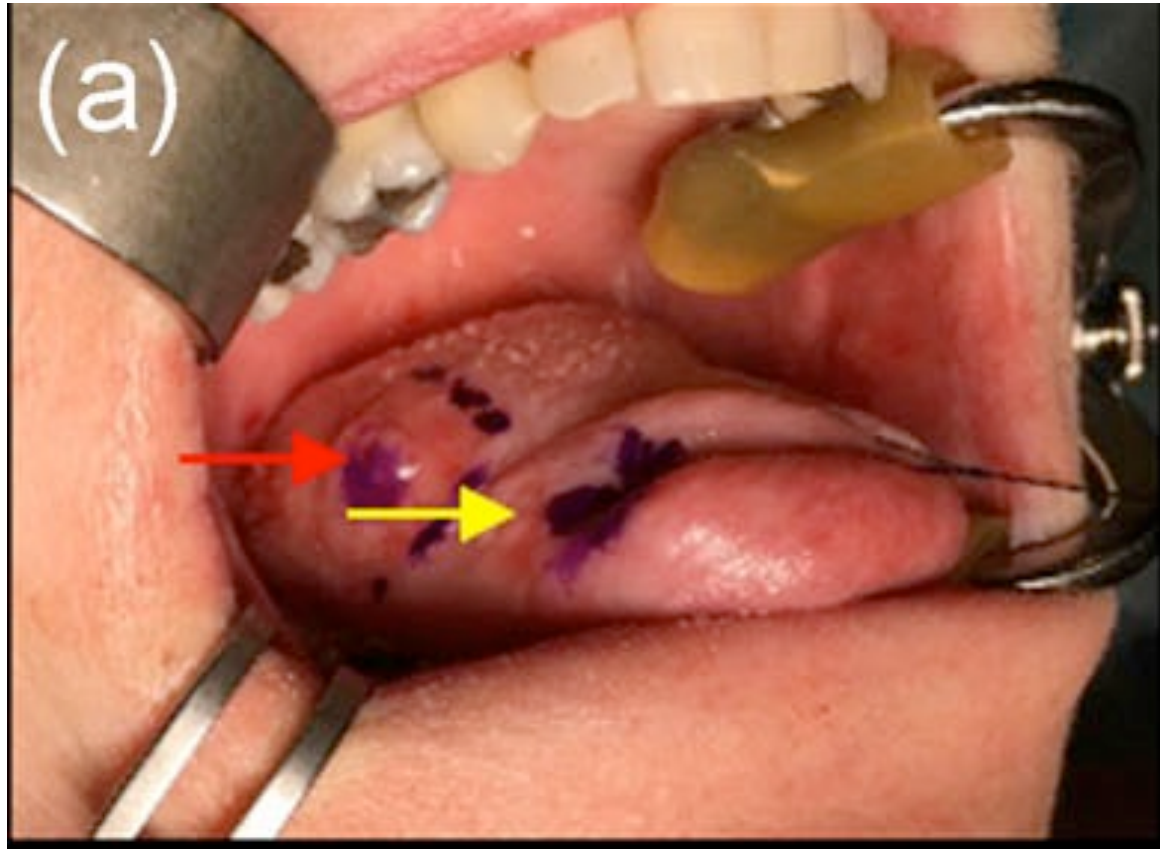


- Quel est votre diagnostic ?
- Naevus
- Mélanome
- Lac veineux
- **Tatouage à l'amalgame**



Réaction lymphocytaire avec lymphocytes et macrophages





- Patient adressé par le service ORL
- Tuméfaction chronique bourgeonnante sur la face dorsale de la langue partie droite



- Quel est votre diagnostic ?

- Mucocèle
- Carcinome épidermoïde orale
- Granulome idiopathique
- Mélanome achromique

?



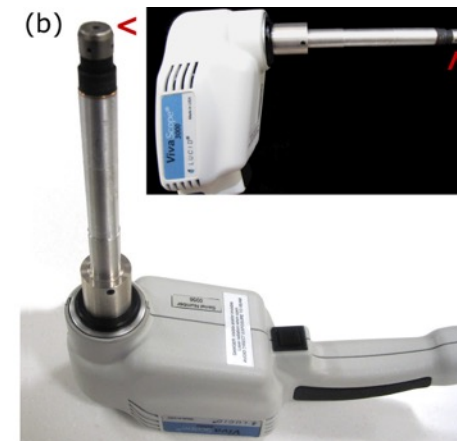
Quelle est votre prise en charge initiale?

- Biopsie
- Exérèse
- Examen par imagerie cutanée non-invasive



Quelle est votre prise en charge initiale?

- Biopsie
- Exérèse
- Examen par imagerie cutanée non-invasive

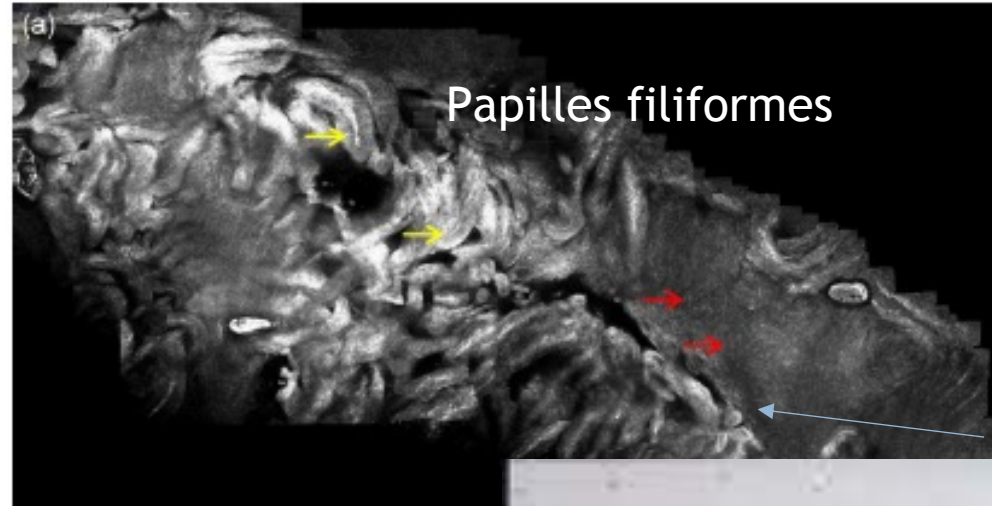


Muqueuse orale: aspect physiologique de la face dorsale de la langue



<http://dermatologiebuccale-nice.fr/>

FEASIBILITY OF A VIDEO-MOSAICKING



Papilles filiformes

Cellules épithéliales

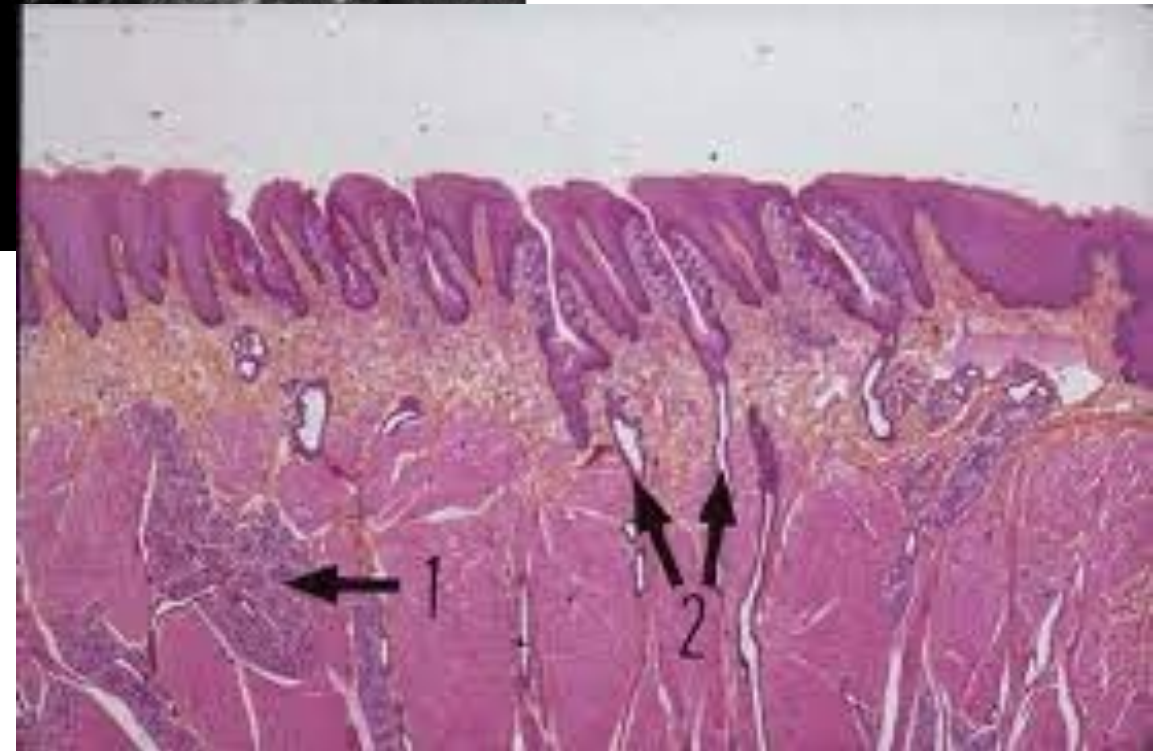
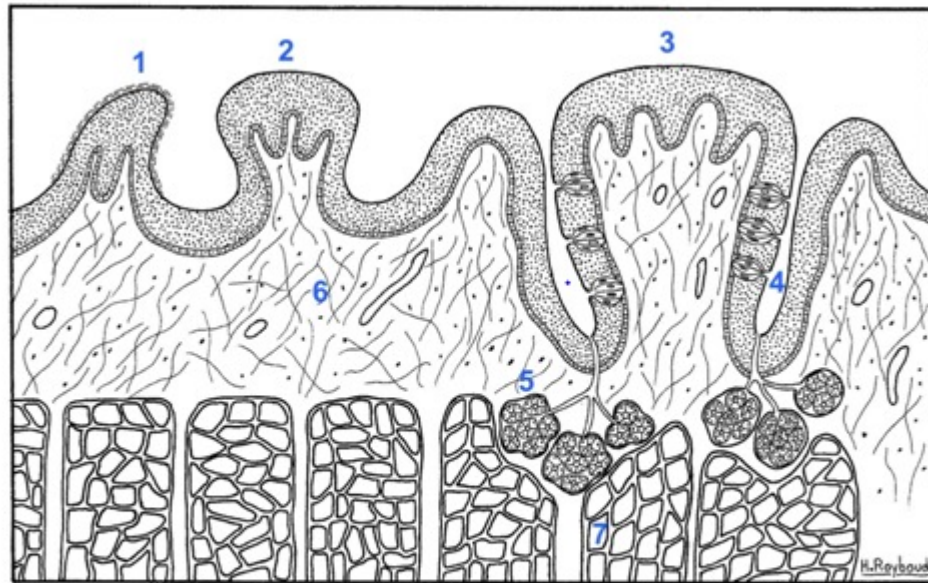
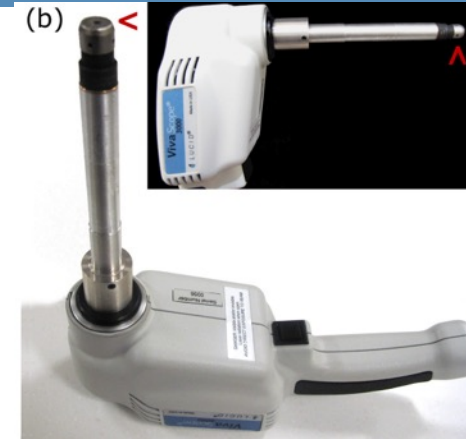
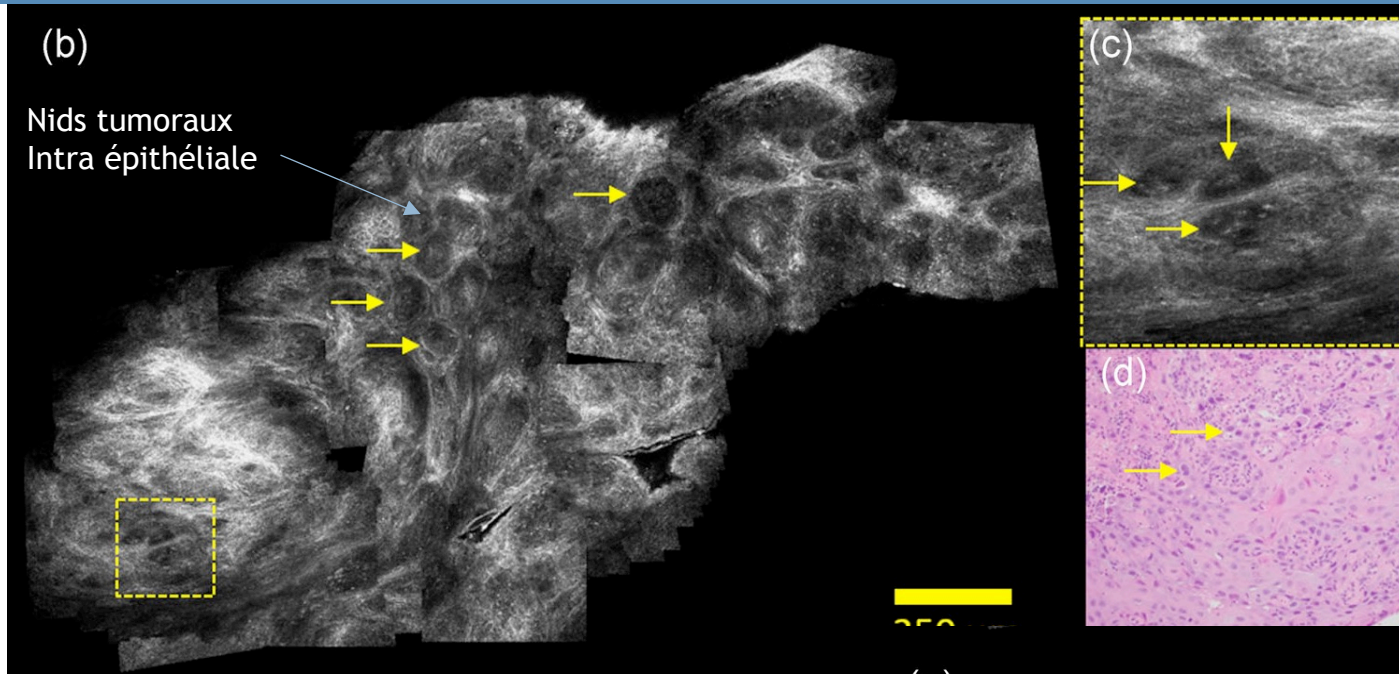
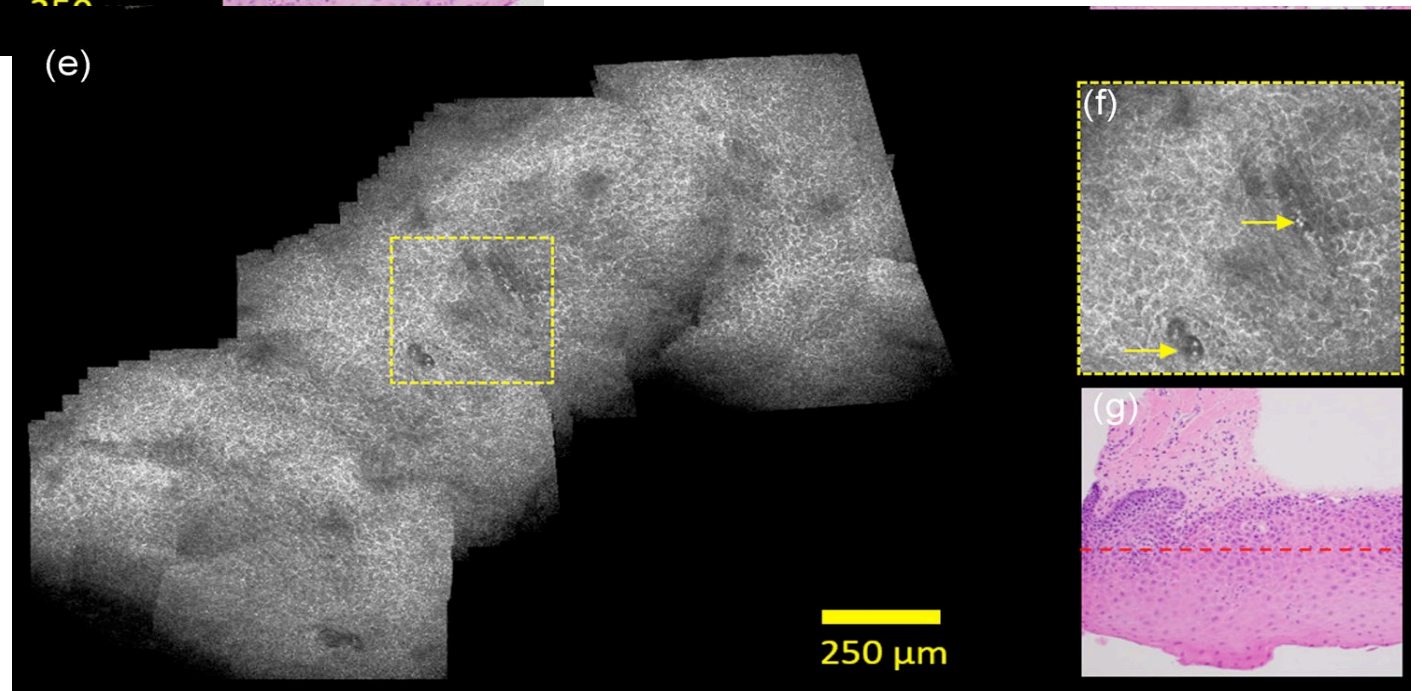


Figure 2. Les différentes papilles linguales : 1- Papille filiforme, 2- Papille fongiforme, 3- Papille caliciforme, 4- Bourgeon du goût, 5- Glande de Von Ebner, 6- Tissu conjonctif, 7- Muscle.





Carcinome épidermoïde oral



- Quel est votre diagnostic ?
- Mucocèle
- **Carcinome épidermoïde oral**
- Granulome idiopathique
- Mélanome achromique

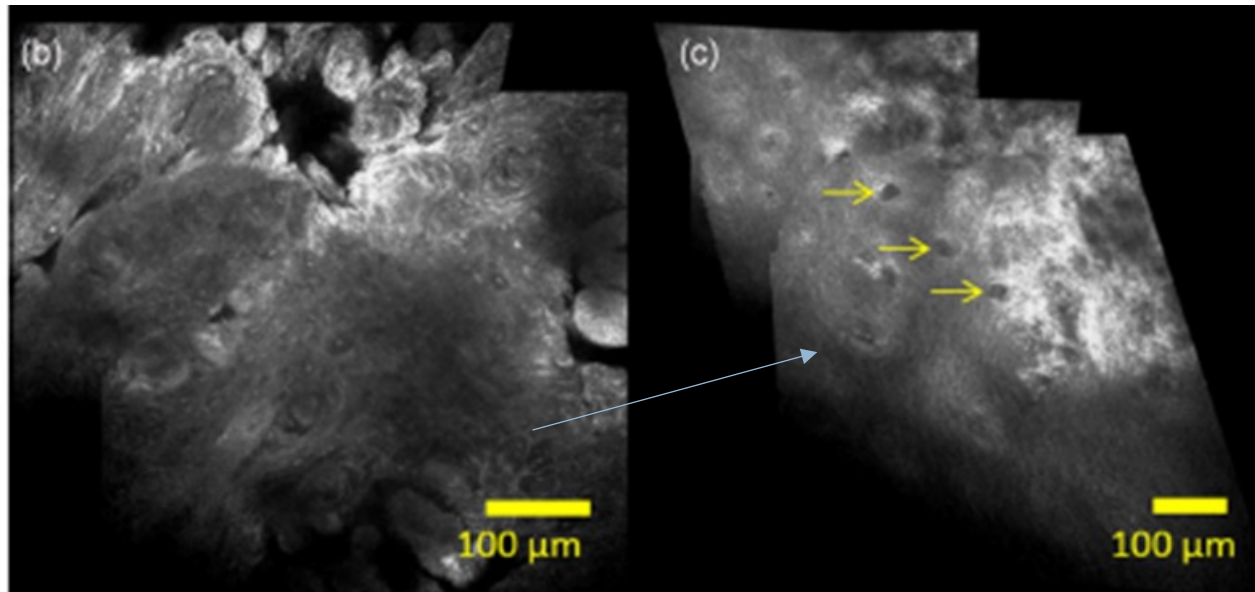




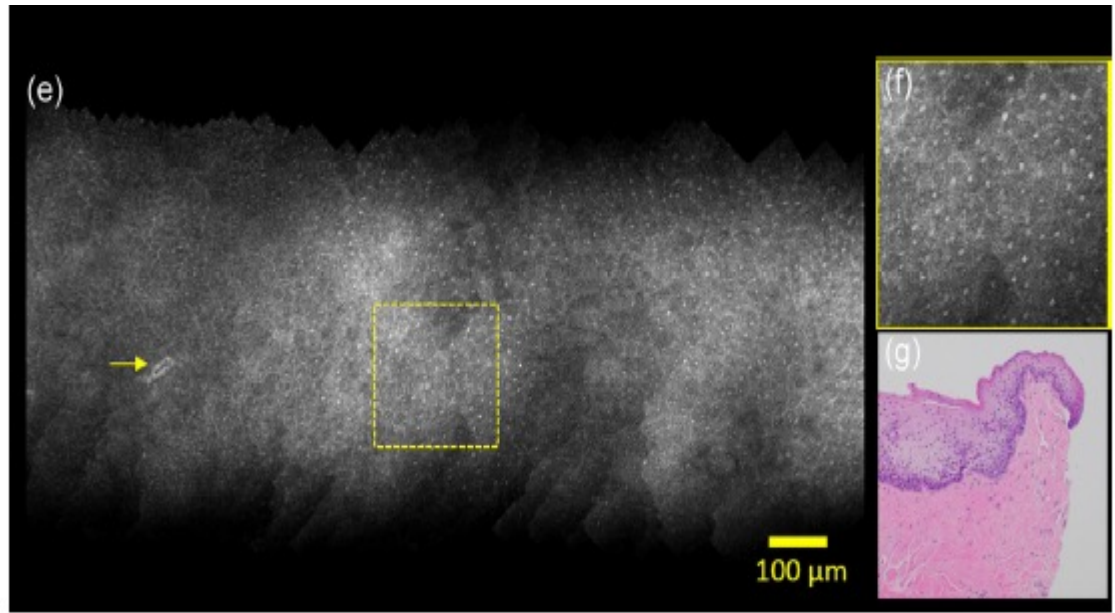
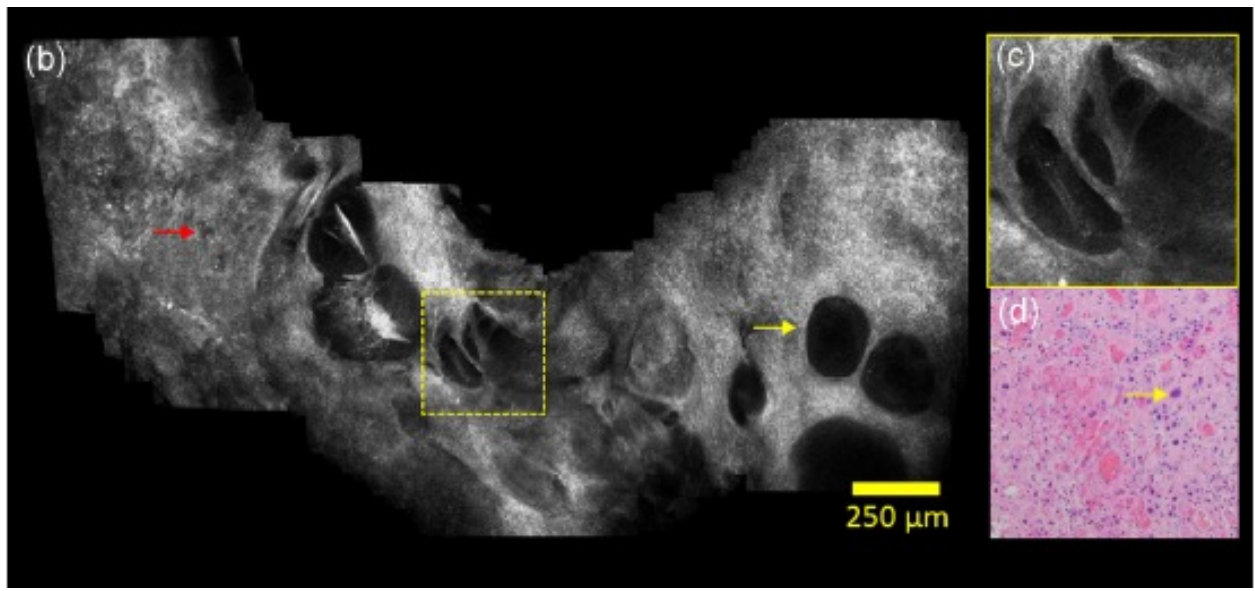
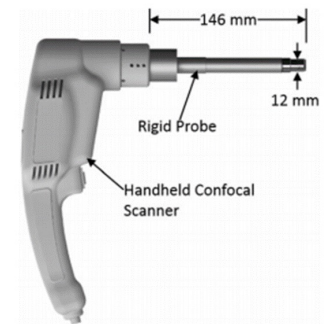
- Patient adressé par le service ORL
- Tuméfaction chronique bourgeonnante sur la face latérale de la langue partie droite

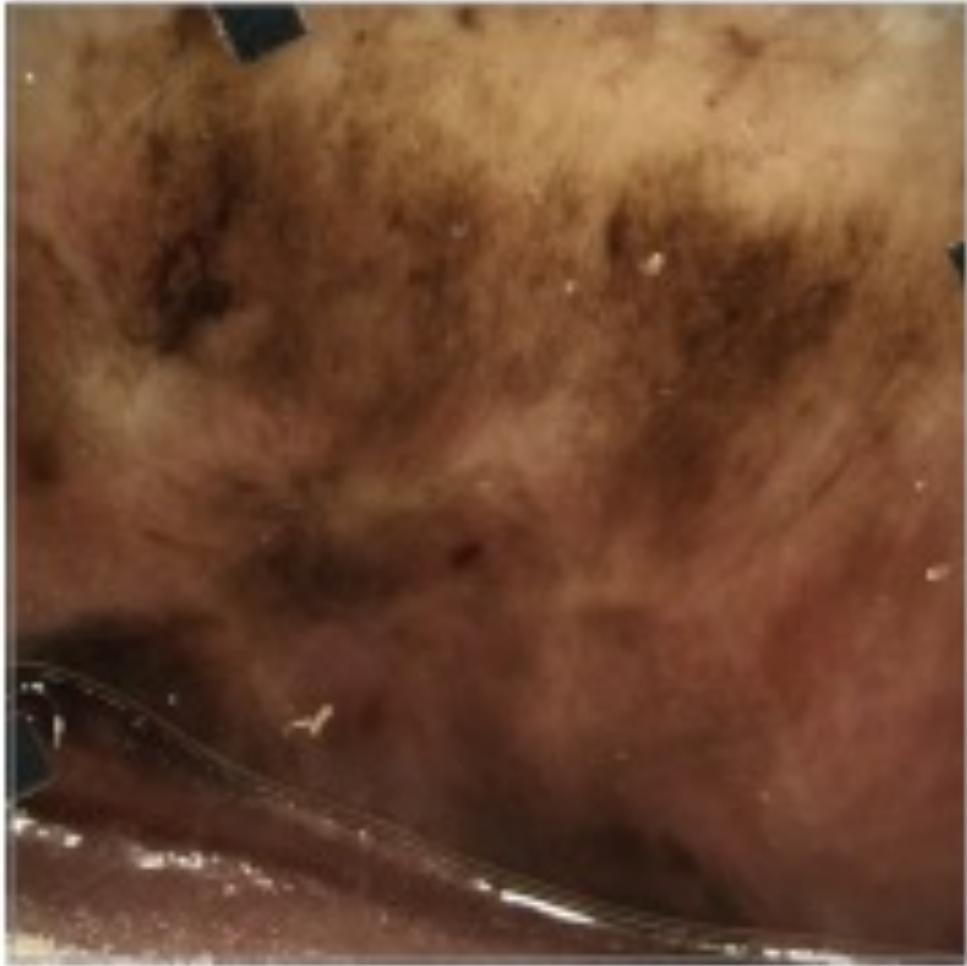


Cellules épithéliales



Vaisseaux





Macule pigmentée de la lèvre intérieure

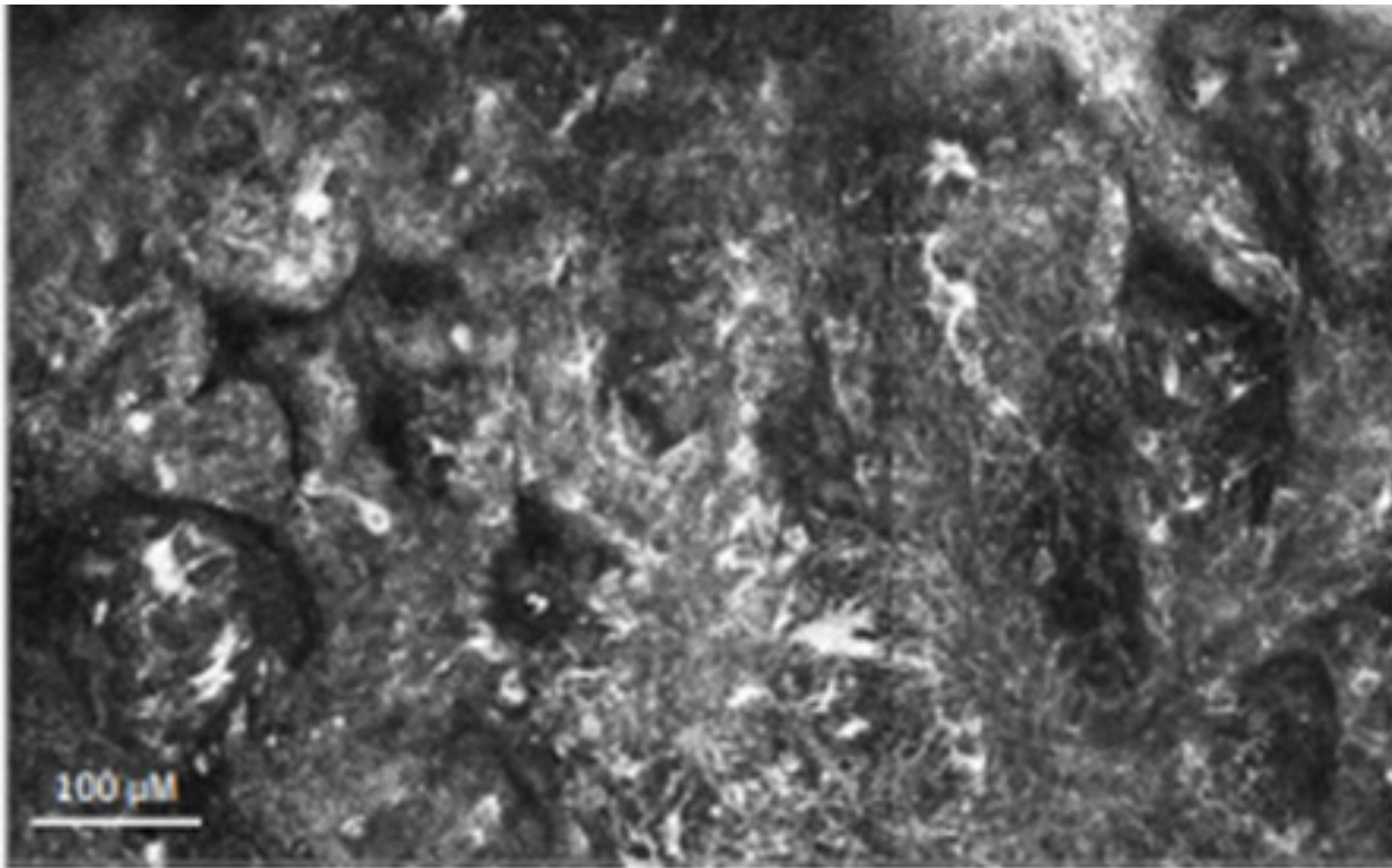


Quel est votre hypothèse diagnostique ?

- Naevus
- Mélanome SSM
- Macule pigmentée
- Mélanome de Dubreuilh

?





Jonction dermo epidermique
Aspect trabéculaire
Cellules atypiques peri papillaires

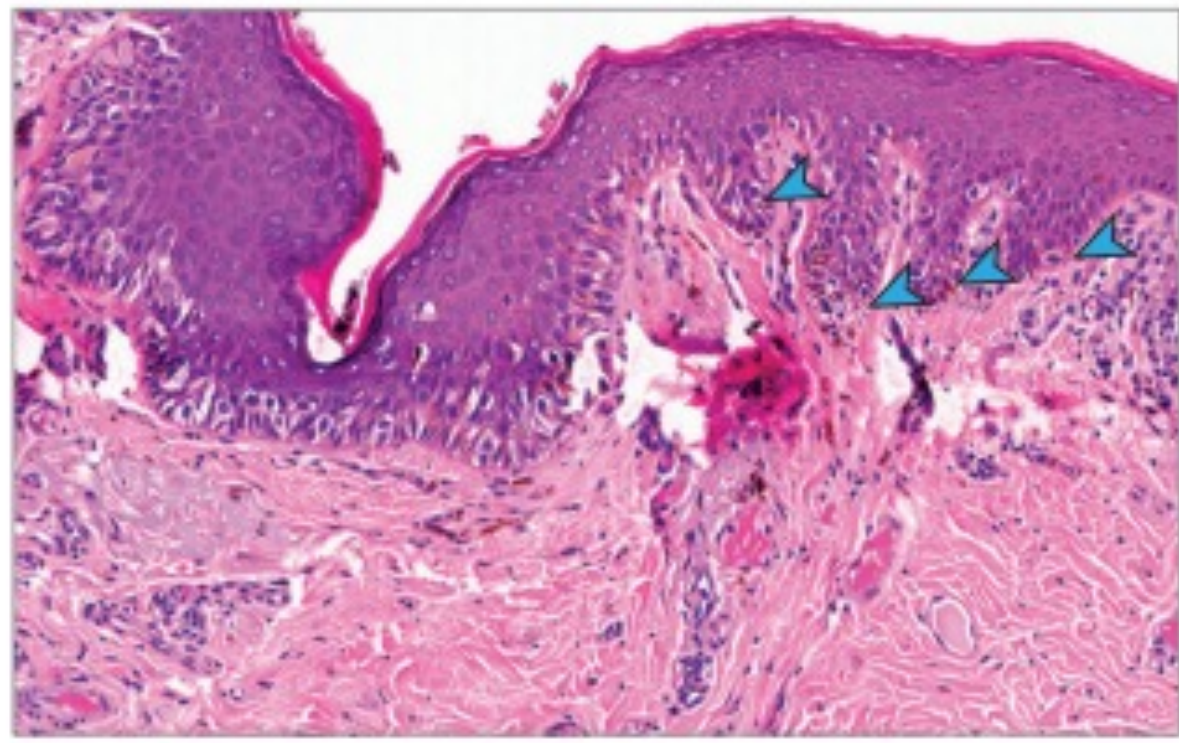


Quel est votre hypothèse diagnostique ?

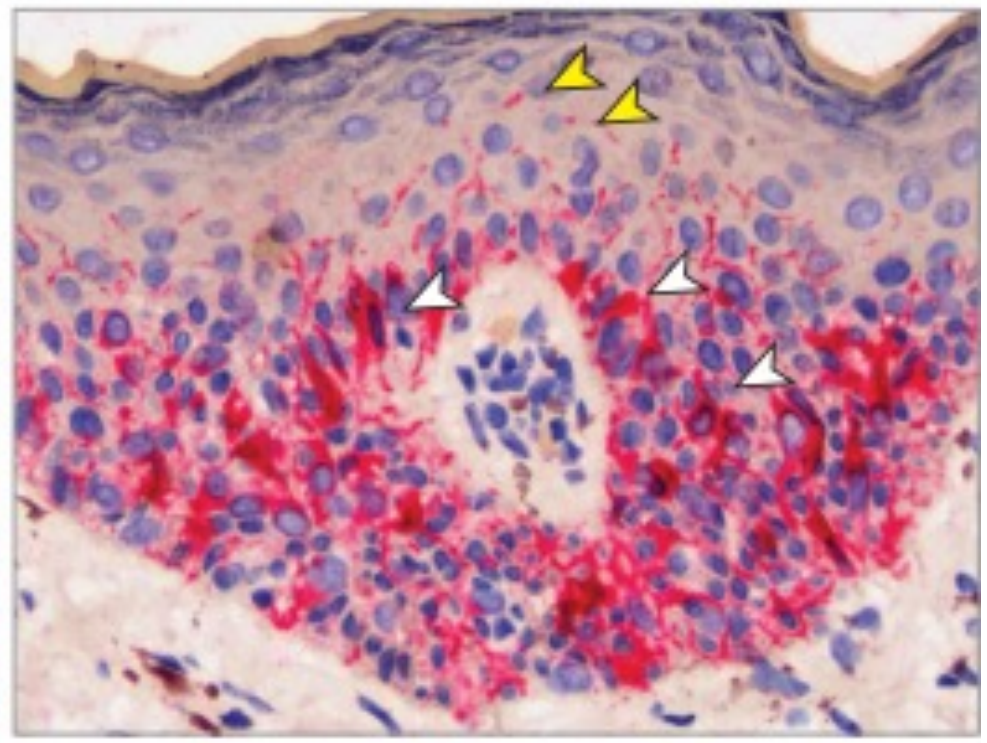
- Naevus
- Mélanome SSM
- Macule pigmentée
- **Mélanome de Dubreuilh**



C Hematoxylin-eosin

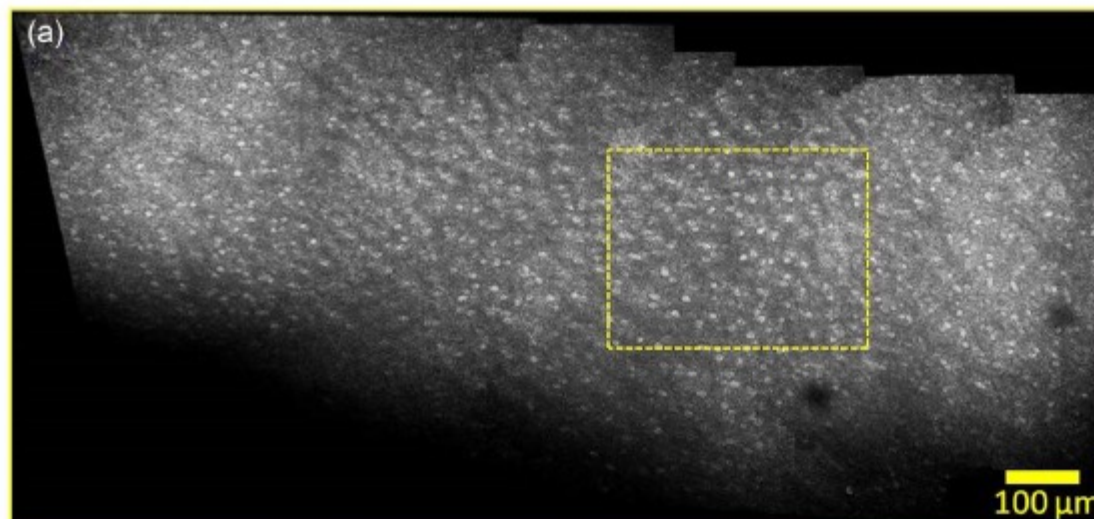


D HMB-45 staining

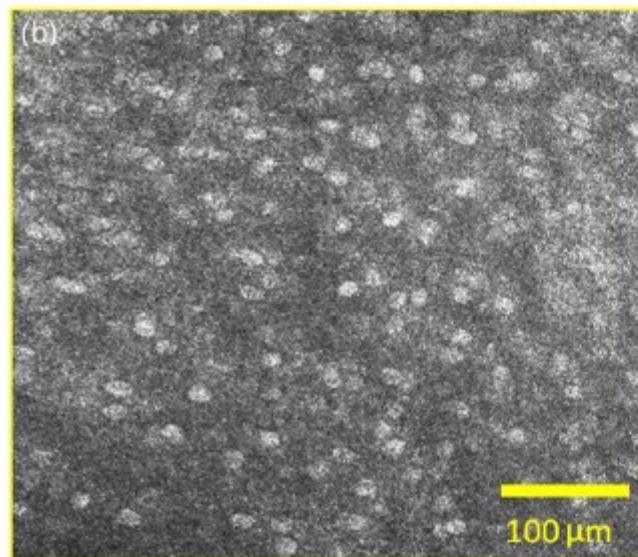




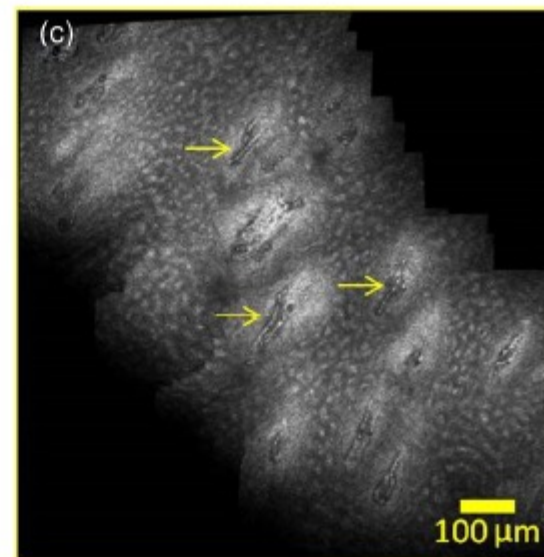
Science direct



Cellules épithéliales
avec nucléoles hyper
refletants



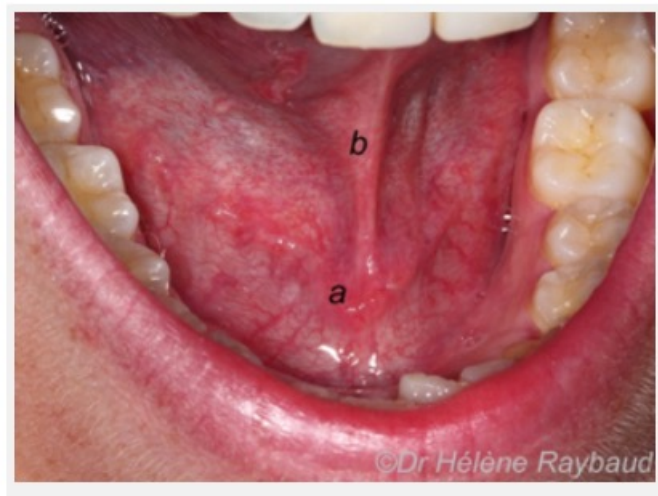
Cytoplasme gris visible
Autour du nucleole



Jonction epithelium et
lamina propria

Vaisseaux visibles



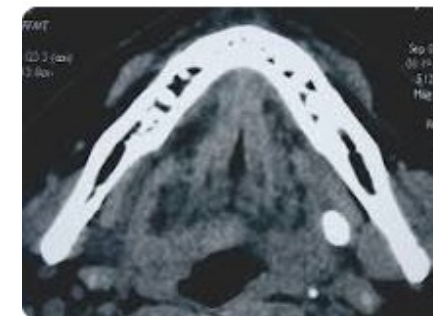


Patient qui se présente pour une
tuméfaction du plancher buccal très dure
Asymptomatique
Non douloureuse

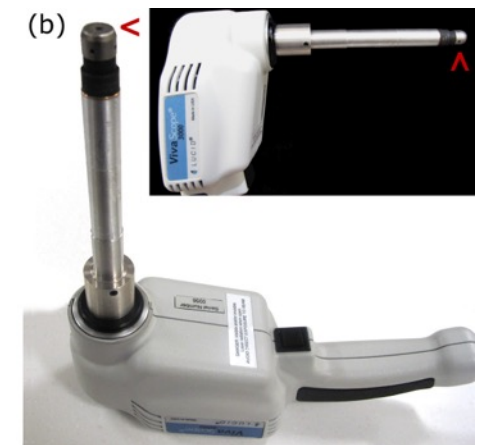
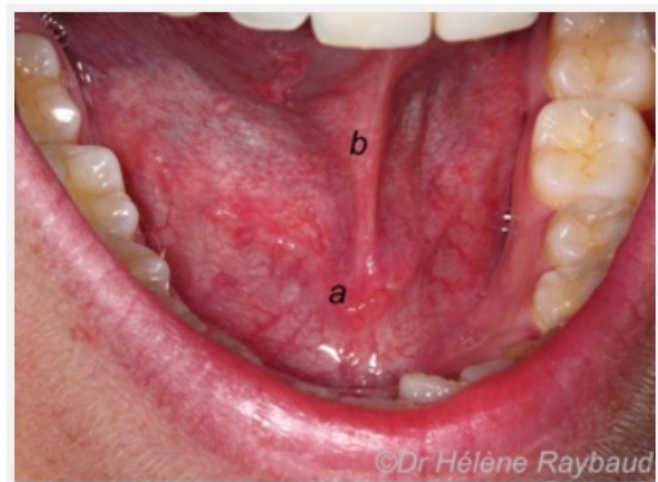
Lithiase salivaire



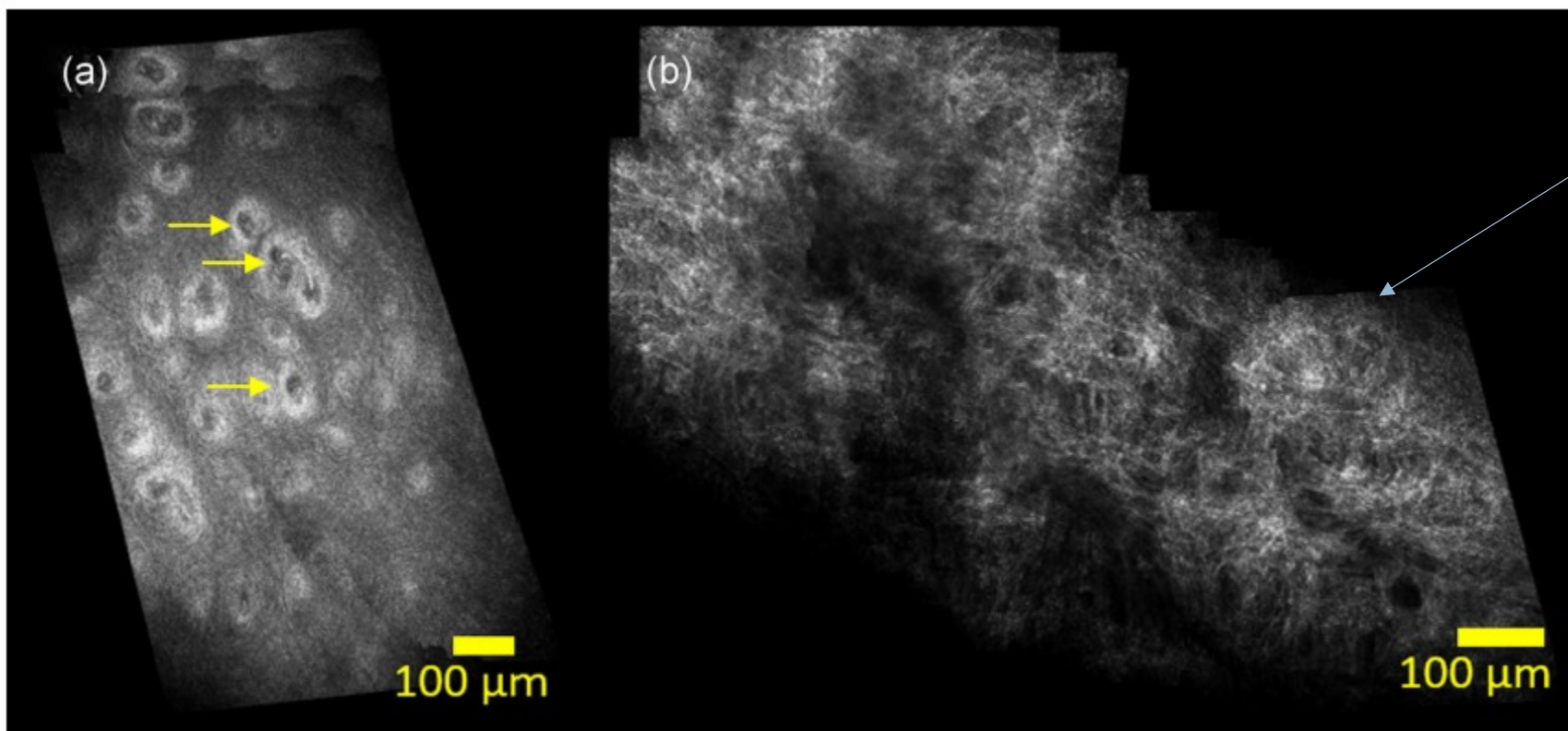
**Panoramique dentaire
Scanner**



Muqueuse orale: plancher buccal



Vaisseaux en boucle dans l'épiderme



Collagène dans la lamina propria



Take home messages

Lors de tout examen clinique dermatologique, dépistage ou autres
=> examen **des muqueuses orales**, génitales et conjonctivales

Dermoscopie des muqueuses orientant vers un mélanome, structure sans motif bleue, grise ou blanche

Patron parallèle, réticulaire désorganisée => apparition de plusieurs patrons

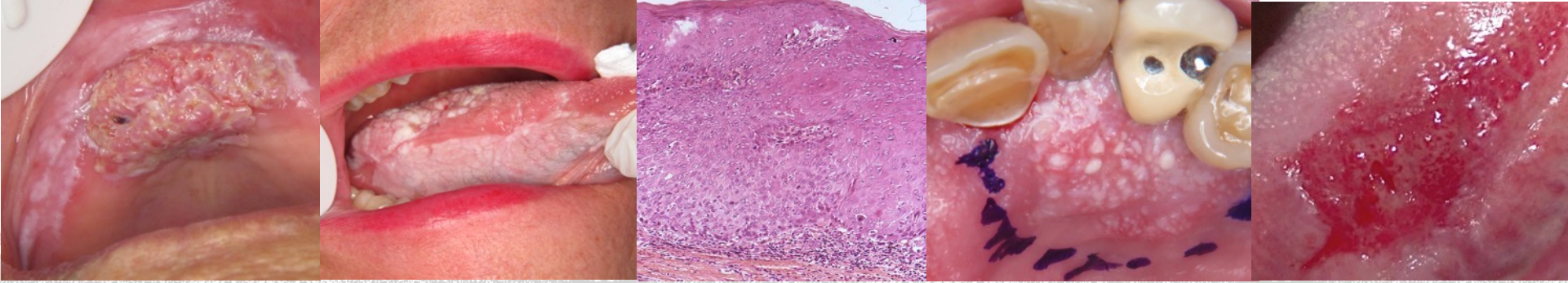
Prise en charge multi-disciplinaire

Collaboration avec les services de chirurgie ORL

=> Diagnostic

=> Marges des carcinomes épidermoïdes oraux au bloc opératoire





AFFECTIONS A POTENTIEL MALIN DE LA CAVITE ORALE

Introduction

Pr Jean-Christophe Fricain

université
de BORDEAUX



Terminologies et classification (2020)

ORAL DISEASES
Leading in Oral, Maxillofacial, Head & Neck Medicine



REVIEW ARTICLE | [Full Access](#)

Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer

Saman Warnakulasuriya ✉ Omar Kujan, José M. Aguirre-Urizar ✉ José V. Bagan ... [See all authors](#) ▾

First published: 31 October 2020 | <https://doi-org.docelec.u-bordeaux.fr/10.1111/odi.13704> | Citations: 10

AFFECTIONS A POTENTIEL MALIN

Leucoplasie

Chéilite actinique

Leucoplasie proliférative verruqueuse

Lichen plan, lésions lichénoïdes, GVH

Erythroplasie

Lupus Discoïde

Lésion palatine fumeur à rétro

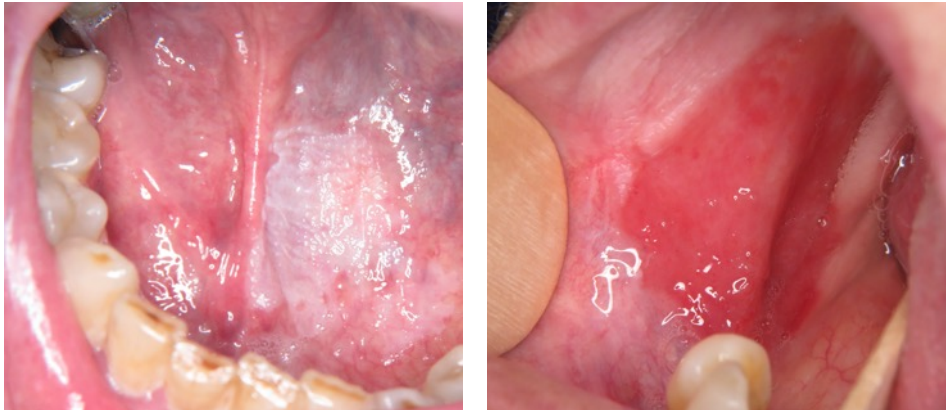
Dyskératose congénitale

Fibrose orale sous muqueuse

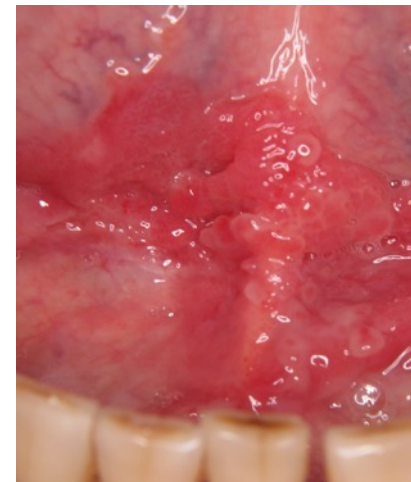


Principales lésions élémentaires des Affections à Potentiel Malin

Plage et Macules blanches et/ou rouges

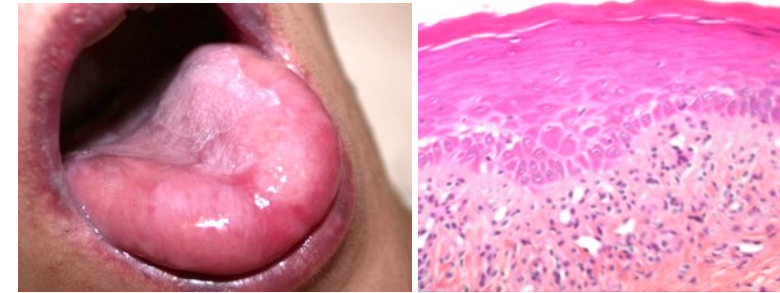
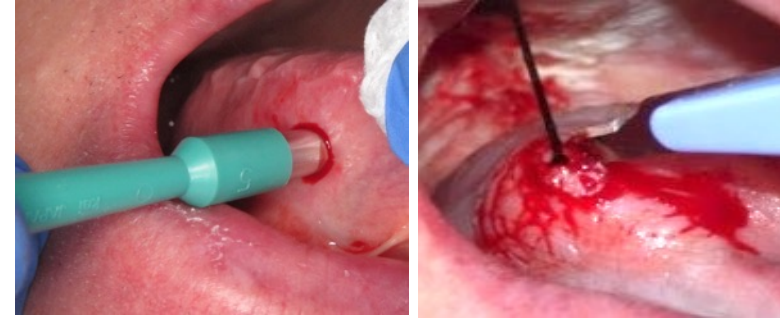


Plaques blanches et/ou rouges



Conduite à tenir devant une lésion à potentiel malin

- Réaliser une biopsie
- Poser un diagnostic sur la base de la confrontation anatomo-clinique
- Evaluer la présence de dysplasie
- Proposer un traitement
- Réaliser une surveillance



Moyens aide au diagnostic

Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity

Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis—a report of the American Dental Association

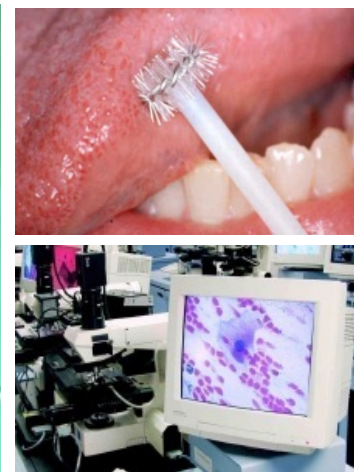
JADA 148(11) <http://jada.ada.org> November 2017 797



Colorants (bleu toluidine)



Chimiluminescence



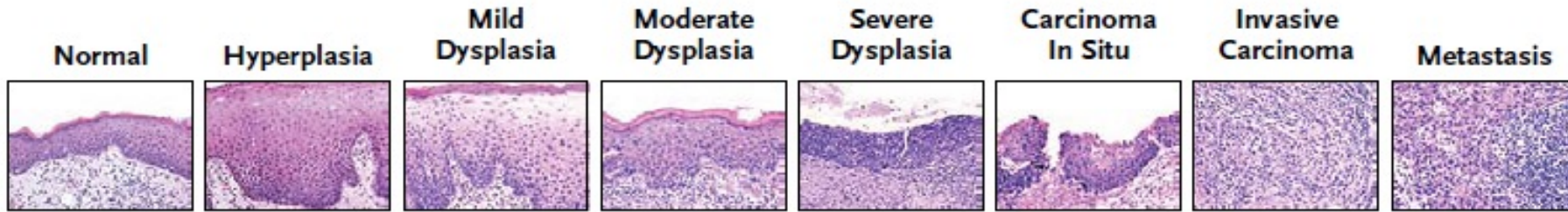
Cytologie



Fluorescence



Histologie



Changements architecturaux	Changements cytologiques
Stratification irrégulière	Variation anormale de la taille des noyaux
Perte de la polarité des cellules basales	Variation anormale de la forme des noyaux
Digitation épithéliale en crête	Variation anormale de la taille des cellules
Augmentation du nombre de figures mitotiques	Variation anormale de la forme des cellules
Kératinisation prématurée dans une seule cellule	Augmentation du ration nucléo-cytoplasmique
Disposition anarchique des cellules épithéliales	Figures mitotiques atypiques
Perte de la cohésion intra-cellulaire	Augmentation du nombre et de la taille des nucléoles
	Hyperchromasie



Dysplasias et risques de transformation maligne

Received: 1 July 2019 | Revised: 14 October 2019 | Accepted: 18 October 2019
 DOI: 10.1002/hed.26006

CLINICAL REVIEW

WILEY

Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype

Oreste Iocca MD, DDS^{1,2} | Thomas P. Sollecito DMD, FDSRCSEd³ |
 Faizan Alawi DDS⁴ | Gregory S. Weinstein MD⁵ | Jason G. Newman MD⁵ |
 Armando De Virgilio MD, PhD^{1,2} | Pasquale Di Maio MD⁶ |
 Giuseppe Spriano MD^{1,2} | Simón Pardiñas López DDS, MS⁷ |
 Rabie M. Shanti DMD, MD^{5,8}

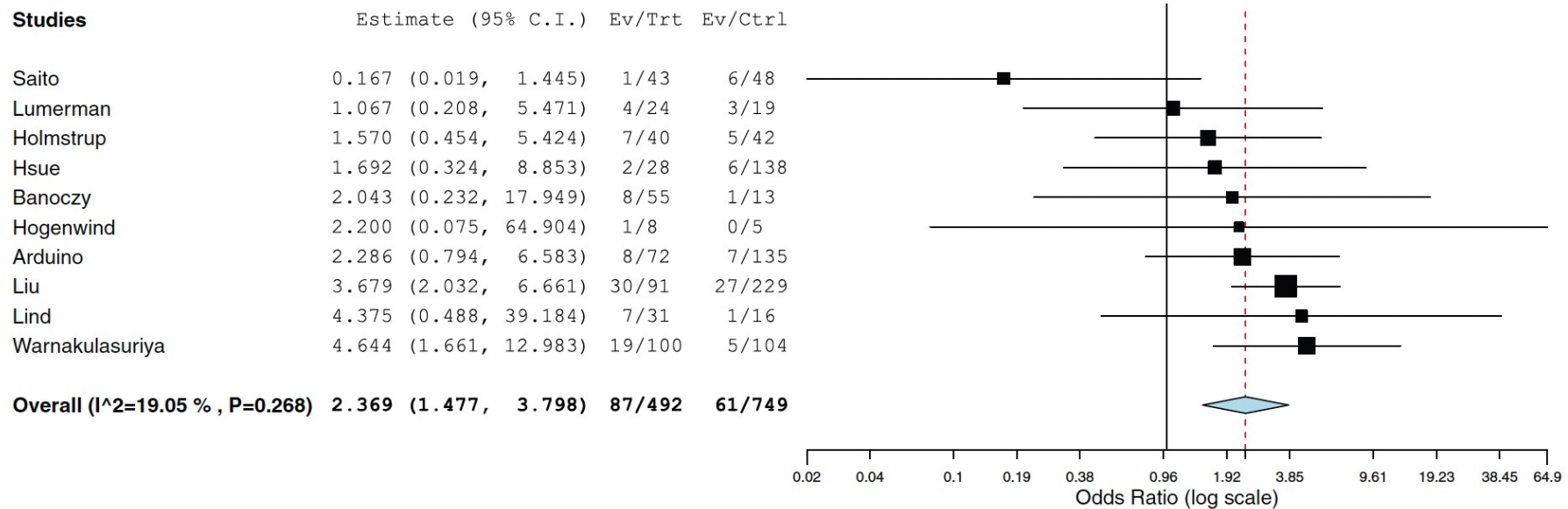
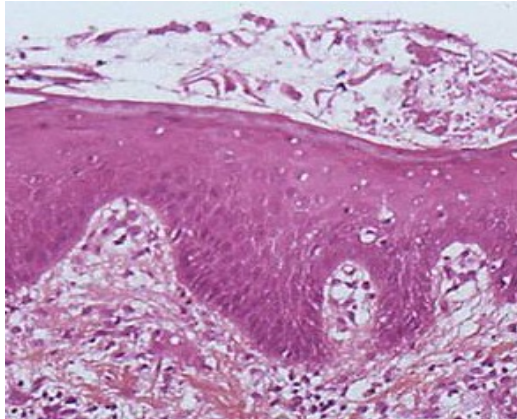


FIGURE 3 Meta-analysis of mild vs moderate/severe dysplasia. I^2 is the statistics for heterogeneity. CI, confidence interval; Ev, event transformation into cancer; Trt, total patients with moderate/severe dysplasia; Ctrl, total patients with mild dysplasia [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]



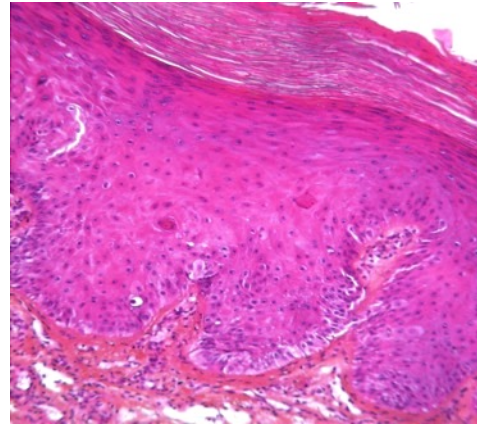
Conduite à tenir face à une dysplasie

APM sans dysplasie



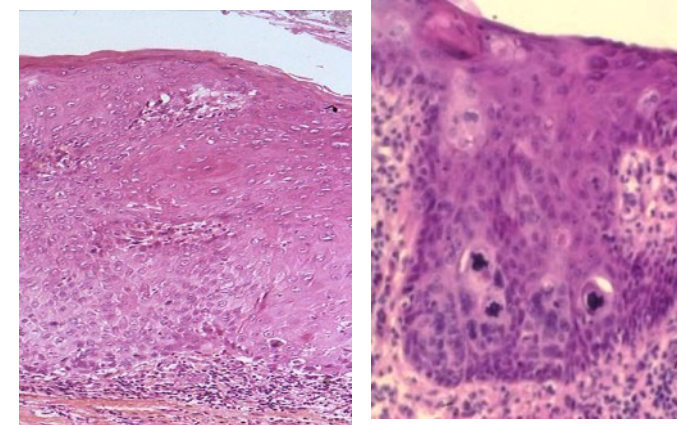
- Surveillance (6mois)
- TT spécifique
- Chirurgie (< 3 cm)
- Laser CO2 (> 3cm)

APM avec dysplasie bas grade



- Surveillance (6mois)
- TT spécifique
- Chirurgie (< 3 cm)
- Laser CO2 (> 3cm)

APM avec dysplasie haut grade



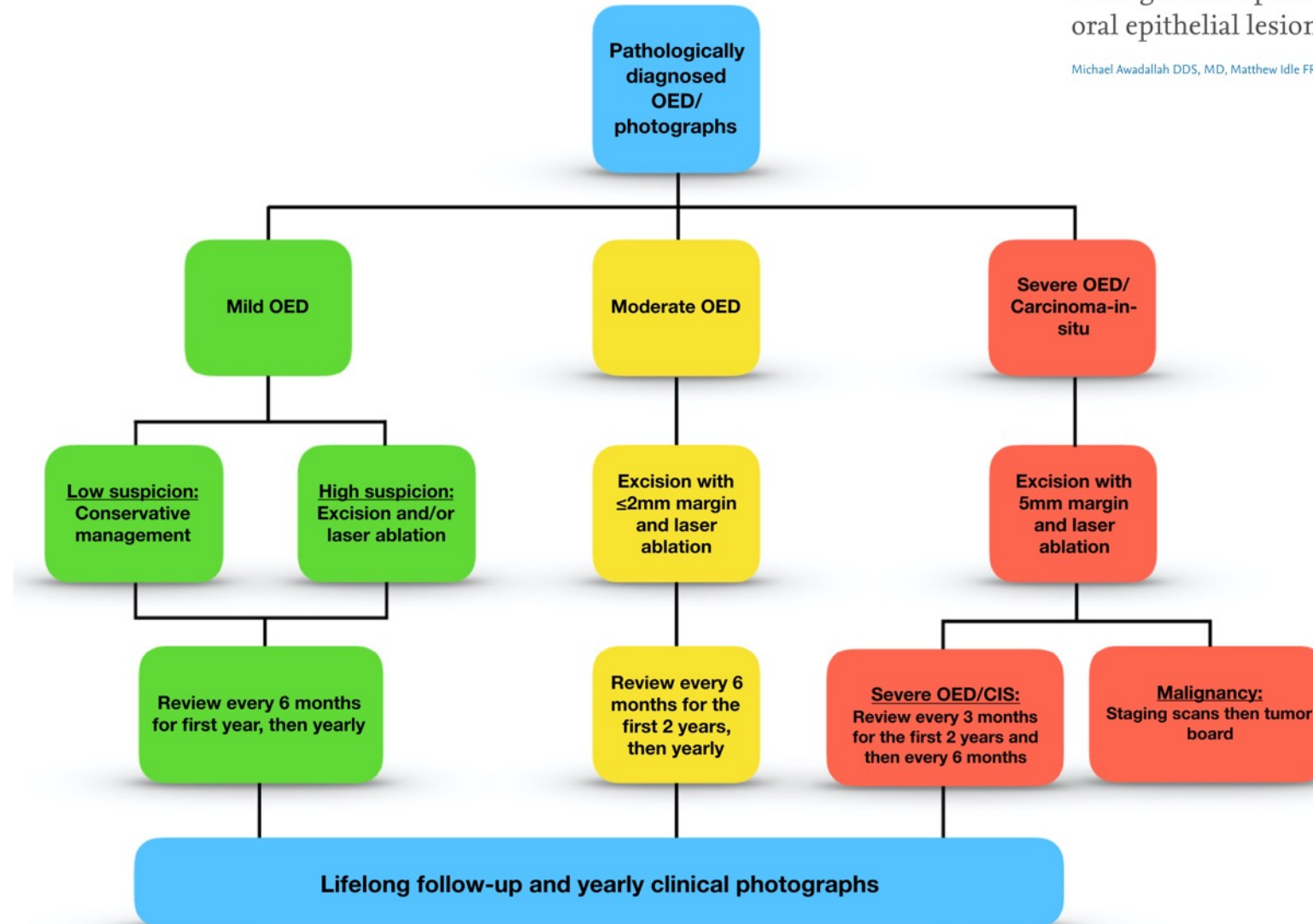
- Chirurgie
- Surveillance (3 / 6mois)

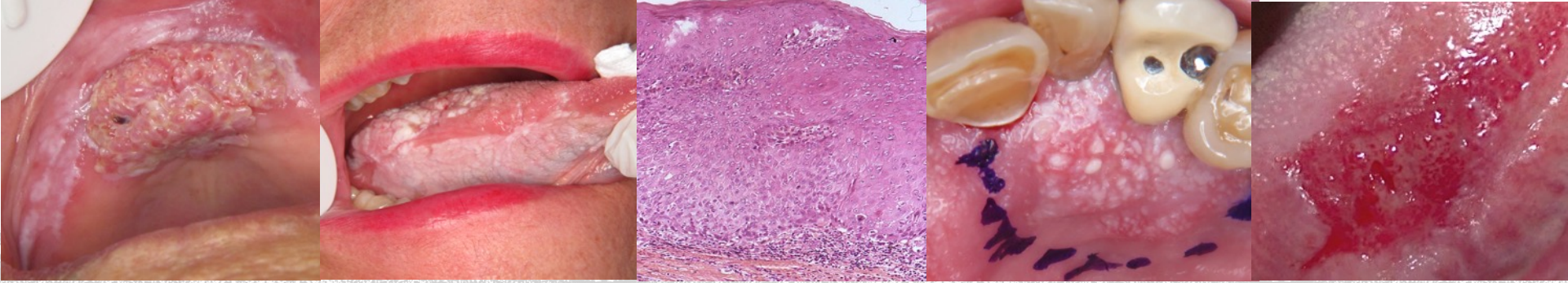


Conduite à tenir face à une dysplasie



Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions





AFFECTIONS A POTENTIEL MALIN DE LA CAVITE ORALE

*secondaires à un facteur de
risque évitable*



Pr Jean-Christophe Fricain

Affections a potentiel malin de la cavite orale

secondaires à un facteur de risque évitable

- Leucoplasie
- Leucoplasie proliférative verruqueuse
- Erythroopsie
- Lésion palatine du fumeur à rétro
- Fibrose orale sous muqueuse
- Chéilite actinique



CLINICAL REVIEW

Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype


Oreste Iocca MD, DDS^{1,2}  | Thomas P. Sollecito DMD, FDSRCSEd³ |
 Faizan Alawi DDS⁴ | Gregory S. Weinstein MD⁵ | Jason G. Newman MD⁵ |
 Armando De Virgilio MD, PhD^{1,2} | Pasquale Di Maio MD⁶ |
 Giuseppe Spriano MD^{1,2} | Simón Pardiñas López DDS, MS⁷ |

TABLE 2 Results of cumulative meta-analysis by subgroup and overall

Subgroup	Cumulative MT rate (99% confidence interval) Arcsine square root transformed data, random effects method restricted maximum likelihood	MT rate per year
Lichen planus	1.4% (0.9%-1.9%)	0.28%
Oral lichenoid lesions	3.8% (1.6%-7.0%)	0.57%
Leukoplakia	8.6% (5.1%-13.0%)	1.56%
Erythroplakia	33.1% (13.6%-56.2%)	2.7%
Proliferative verrucous leukoplakia	49.5% (26.7%-72.4%)	9.3%
Oral submucous fibrosis	5.2% (2.9%-8.0%)	0.98%
Overall	7.9% (4.9%-11.5%)	NA

Abbreviation: NA, not applicable.



Leucoplasies

Les « key points »

- **Lésions kératosique homogène ou inhomogène** (verruqueuse, rouge et blanche)
- **Facteurs de risque de transformation:** idiopathique, sexe féminin, bord de langue et plancher de la bouche, ancienneté, taille (>200mm²), dysplasie
- **Signes cliniques évocateurs de la transformation d'une leucoplasie:** apparition d'une érythroplasie ou d'une ulcération associées, douleur, adénopathie, induration, tuméfaction
- **Traitement des leucoplasies:** non codifié mais repose sur:
 - l'éviction des facteurs de risque de survenue (tabacs fumés et non fumés) dans un premier temps et,
 - chirurgie associée à une surveillance si persistance lésions après sevrage ou absence facteur de risque identifiable



Leucoplasies

*Carcinome épidermoïde sur
leucoplasie*



Leucoplasies prolifératives verruqueuse

Les « key points »

- kératose multifocale et progressive souvent secondaire à un lichen
- Touche les plus de 60 ans
- Pas d'aspect histologique spécifique
- taux élevé de transformation maligne
- Traitement difficile en raison de l'étendue des lésions
- Réaliser une surveillance tous les 3 à 6 mois



Leucoplasies prolifératives verruqueuse

Carcinome épidermoïde sur LPV



Hyperplasie verruqueuse/POF/PVL...?

Synonymes

- **Papillomatose Orale Floride**
(Rock JA; Fisher ER. Florid papillomatosis of the oral cavity and larynx. *Arch Otolaryngol* 1960; 72 : 593-8)
- **Carcinome Verruqueux**
(Ackerman LV. Verrucous Carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948; 23 : 670-8)



POF = Carcinome Verruqueux

Même cadre nosologique

- **Hyperplasie verruqueuse** (Shear M and pindborg JJ Verrucous hyperplasia of the oral mucosa *Cancer* 1980 ; 46 : 1855-62)
- **Leucoplasie Verruqueuse Proliférative** (Hansen LS et al Proliferative verrucous leukoplakia. A long term study of thirty patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1985;60 :285-98)
- **carcinoma cuniculatum** (Stella Lysitsa, Seeman Abi Najm, Tommaso Lombardi, Jacky Samson *MbCb* 2007 ; 13 : 5-18)



Hyperplasie verruqueuse



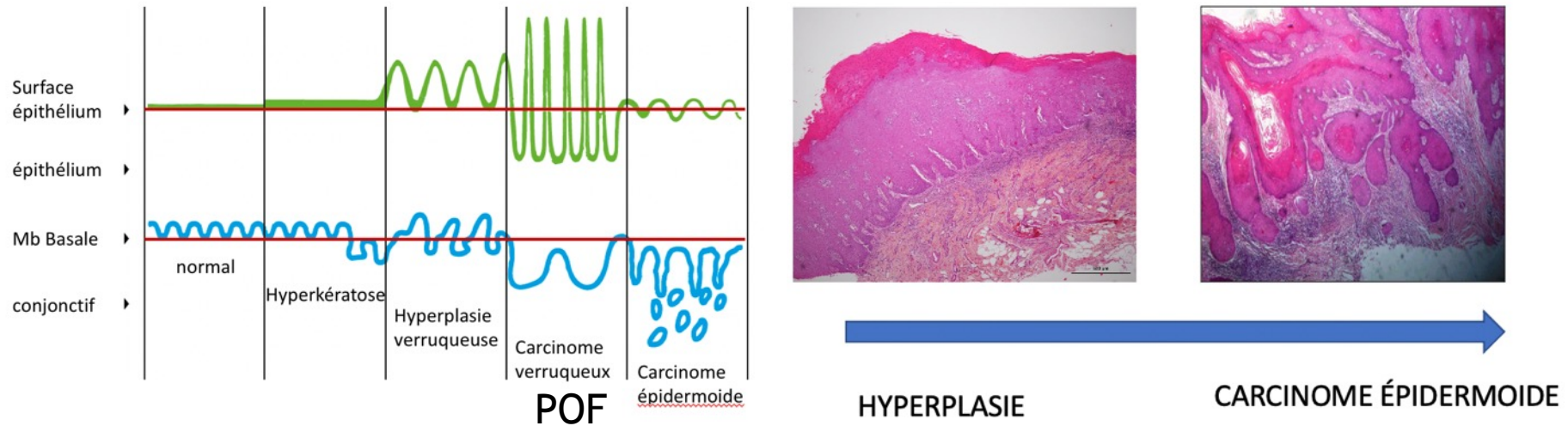
Leucoplasie Verruqueuse Proliférative



Carcinoma cuniculatum



Un continuum histopathologique...



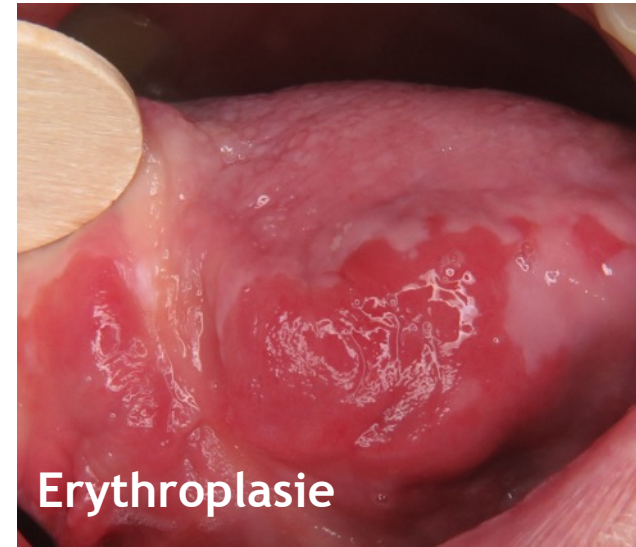
carcinome de bas grade de malignité d'évolution très progressive, même si aux stades précoces, l'histologie est d'apparence bénigne = APM obligatoire

(Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 : 1-21, Grispan D, Abulafia J. Oral florid papillomatosis (verrucous carcinoma). *Int J Dermatol* 1979; 18 : 608-22)



Erythroplasie

- **Plage/Plaque rouge bien limitée** ne pouvant pas être assimilée à une autre pathologie.
- L'erythroplasie peut être associée à la leucoplasie
- **Diagnostic d'exclusion** basé sur **l'examen clinique** et la **biopsie**.
- **Facteurs de risques:** tabac, alcool, noix d'arec
- **Faible prevalence:** 0,2%



Mia Hashibe, Babu Mathew, Binu Kuruvilla,
Gigi Thomas, Rengaswamy Sankaranarayanan,
Donald Maxwell Parkin, and Zuo-Feng Zhang²

Department of Epidemiology, University of California-Los Angeles School of Public Health, Los Angeles, California 90095-1772 [M. H., Z-F. Z.]; Regional Cancer Centre, Trivandrum 695011, India [B. M., B. K., G. T.]; and Unit of Descriptive Epidemiology, IARC, 69372, Lyon Cedex 08, France [R. S., D. M. P.]



Chewing Tobacco, Alcohol, and the Risk of Erythroplakia¹

Table 2 Chewing tobacco habits and risk of erythroplakia (ORs and 95% CIs)

	Cases	Controls	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)	Further adjusted OR ^b (95% CI)
Chewing tobacco					
No chewing	9	34,373	1.0	1.0	1.0
Ever chewing	91	13,400	25.9 (13.1–51.5)	20.6 (10.2–41.5)	19.8 (9.8–40.0)
Chewing tobacco					
No chewing	9	34,373	1.0	1.0	1.0
Past	10	1,276	29.9 (12.1–13.5)	26.8 (13.1–54.7)	25.8 (12.6–52.8)
Occasional	2	2,625	2.9 (0.6–13.5)	2.4 (0.5–11.1)	2.3 (0.5–10.9)
Current	79	9,499	31.7 (15.9–63.3)	29.4 (11.6–74.6)	27.6 (10.8–70.4)
Frequency of chewing (times per day)					
Continuous			1.05 (1.03–1.07)	1.04 (1.02–1.06)	1.04 (1.02–1.06)
No chewing	9	34,373	1.0	1.0	1.0
1–10	60	8,991	25.5 (12.6–51.4)	23.8 (11.5–49.3)	28.6 (14.0–58.7)
11–20	18	1,443	47.6 (21.4–106.2)	39.1 (17.0–90.1)	49.8 (22.0–113.1)
≥20	11	271	155.0 (63.7–377.1)	100.4 (39.3–256.8)	130.8 (52.5–326.3)
Missing	2	2,695			
<i>P</i> for trend			0.0001	0.0001	0.0001
Duration of chewing (yr)					
Continuous			1.01 (0.99–1.02)	1.02 (1.00–1.04)	1.01 (0.99–1.03)
No chewing	9	34,373	1.0	1.0	1.0
1–20	42	5,971	26.9 (13.1–55.2)	23.7 (11.3–49.6)	29.3 (14.2–60.8)
21–40	38	3,470	41.8 (20.2–86.6)	41.4 (19.0–90.1)	53.3 (24.7–114.8)
≥40	9	1,217	28.2 (11.2–71.3)	40.6 (14.0–117.4)	52.8 (18.3–152.6)
Missing	2	2,742			
<i>P</i> for trend			0.0001	0.0001	0.0001



Mia Hashibe, Babu Mathew, Binu Kuruvilla,
Gigi Thomas, Rengaswamy Sankaranarayanan,
Donald Maxwell Parkin, and Zuo-Feng Zhang²

Department of Epidemiology, University of California-Los Angeles School of Public Health, Los Angeles, California 90095-1772 [M. H., Z-F. Z.]; Regional Cancer Centre, Trivandrum 695011, India [B. M., B. K., G. T.]; and Unit of Descriptive Epidemiology, IARC, 69372, Lyon Cedex 08, France [R. S., D. M. P.]



Chewing Tobacco, Alcohol, and the Risk of Erythroplakia¹

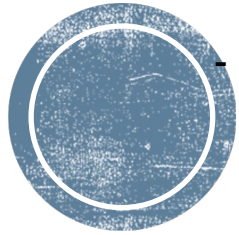
Table 4 Risk of erythroplakia and interactions between chewing, smoking, and drinking

	Cases	Controls	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)	Further adjusted OR ^b (95% CI)
Chewing/Smoking					
No/No	3	26,731	1.0	1.0	1.0
No/Yes	6	7,642	7.0 (1.7–28.0)	5.6 (1.3–24.0)	5.8 (1.3–25.3)
Yes/No	54	8,836	54.5 (17.0–174.2)	43.0 (13.2–140.0)	43.3 (13.3–141.1)
Yes/Yes	37	4,564	72.2 (22.3–234.4)	53.6 (15.2–188.5)	50.1 (14.1–178.4)
Chewing/Drinking					
No/No	6	30,566	1.0	1.0	1.0
No/Yes	3	3,807	4.0 (1.0–16.1)	3.8 (0.9–16.3)	3.7 (0.9–16.1)
Yes/No	56	10,235	27.9 (12.0–64.7)	22.6 (9.6–53.5)	22.7 (9.6–53.7)
Yes/Yes	35	3,165	56.3 (23.7–134.0)	43.6 (16.4–116.1)	43.1 (16.1–115.3)
Drinking/Smoking					
No/No	48	34,472	1.0	1.0	1.0
No/Yes	14	6,329	1.6 (0.9–2.9)	2.2 (1.0–4.8)	2.1 (1.0–4.4)
Yes/No	9	1,095	5.9 (2.9–12.1)	8.1 (3.0–21.9)	4.8 (1.8–13.1)
Yes/Yes	29	5,877	3.5 (2.2–5.6)	5.9 (2.5–13.7)	4.7 (2.0–10.6)

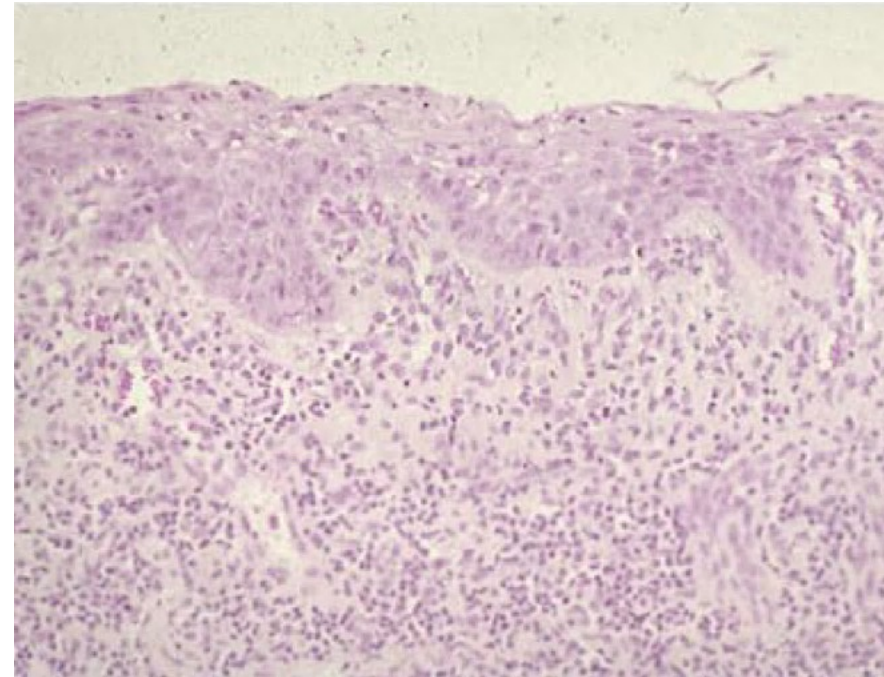


Erythroplasie

Histopathologie



- Amincissement de l'épithélium, absence de kératine en surface et augmentation du nombre des vaisseaux qui expliquent la couleur rouge de l'érythroplasie
- dysplasie (légère à sévère), carcinome in situ ou un carcinome épidermoïde dans 60 à 90 % des cas.
- La présence de dysplasie est le principal facteur de risque de transformation maligne



Received: 27 June 2017 | Accepted: 29 June 2017
DOI: 10.1111/odi.12709

PROF SCULLY MEMORIAL ISSUE

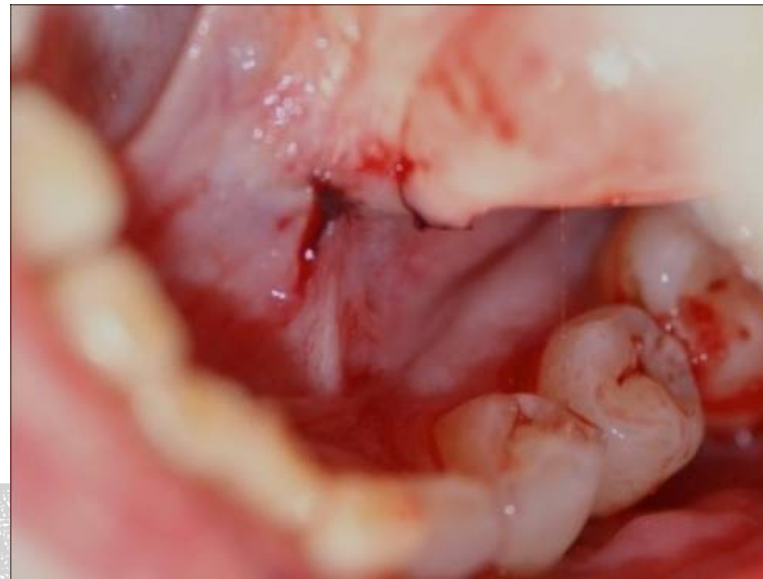
WILEY **ORAL DISEASES**

Oral erythroplakia—What is it?

P Holmstrup

Erythroplasie

Conduite à tenir



Biopsie et excérèse chirurgicale

Erythroplasie

Conduite à tenir



2019 (dysplasie haut grade)



2021



Erythroplasie

suivi



2022 : carcinome épidermoïde



LESION PALATINE FUMEUR A RETRO

- Lésions secondaires à tabac + chaleur
- Colombie, Venezuela, Panama, Inde, Sardaigne
- Dépigmentation et hyperpigmentation muqueuse
- Stomatite nicotinique
- Leucoplasie
- Ulcération (Brulure)



LESION PALATINE FUMEUR A RETRO

Conduite à tenir

- Réaliser une biopsie
- Proposer sevrage tabagique
- Traitement chirurgical en fonction du stade histologique
- Suivi



FIBROSE ORALE SOUS MUQUEUSE

Asie et inde +++ (prévalence 30%)

Étiologie: noix AREC

Diagnostic:

- Vésicules
- Sensation brulure
- Blancheur muqueuse buccale
- Bandes fibreuses palpable
- Leucoplasie associée
- Trismus

Localisation:

- Cavité buccale
- Oropharynx
- Œsophage

Évolution:

- Transformation maligne (1-9%)
- Fibrose non réversible à arrêt du bétel



FIBROSE ORALE SOUS MUQUEUSE

Conduite à tenir

- Arrêt consommation noix d'AREC
- Biopsie lésions suspectes et traitement chirurgical fonction résultat histologique
- Surveillance
- Trismus: Physiothérapie, injection de corticoides locaux, chirurgie (brides, muscles masticateurs avec mainteneurs d'ouverture buccale et rééducation)



Chéilite actinique

Les « key points »

Touche la lèvre inférieure qui est photo-exposée préférentiellement chez les patients de phototype clair dans les régions où le rayonnement UV est important

Manifestations cliniques: Kératose rendant difficile l'appréciation de la limite entre lèvre rouge et blanche, ulcérations, croûtes

Aspect histologique typique avec présence d'élastose

Traitement fonction du stage histologique et de l'étendue:

- Photoprotection (chapeau, crèmes, diminution temps exposition)
- Traitement médical (5FU, Imiquimod)
- Traitement chirurgical (laser, lame)

Suivi: tous les 6 mois à 1 an



Chéilite actinique

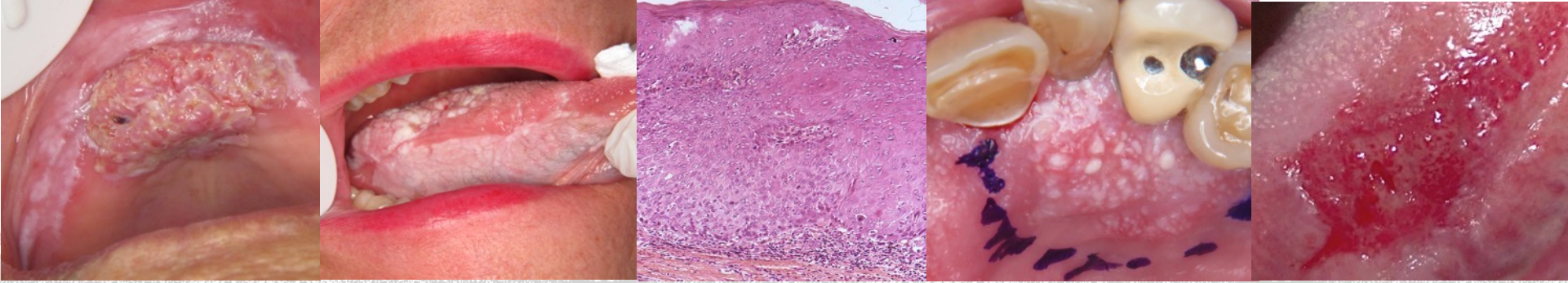
Transformation maligne



CONCLUSION

- Toutes ces affections à potentiel malin présentent le plus souvent un ou plusieurs facteurs de risque évitables
- Prévention de l'exposition aux facteurs de risque
- Favoriser le sevrage
- Réaliser une biopsie
- Proposer un traitement chirurgical en fonction du stade de dysplasie





**AFFECTIONS A POTENTIEL MALIN
DE LA CAVITE ORALE**
*Sans facteur de risque
évitable*



Pr Jean-Christophe Fricain

Affections a potentiel malin de la cavite orale

Sans facteur de risque évitable

- Lichen plan
- Lésions lichénoïdes
- GVH Lupus discoïde
- Dyskératose congénitale



Lichen Plan et lesions lichénoïdes

Malignant Transformation of OLP and OLLs			
Articles	Malignant transformation rate% (confidence interval)		
	OLP	OLLs	Difference (p)
Fitzpatrick et al. (2014)	1.8%	3.2%	
Aghbari et al. (2017)	0.9% (-)	2.5% (-)	
González-Moles et al. (2019)	1.14% (0.84–1.49)	1.88 (0.15–4.95)	0.561
González-Moles et al. (2020) (let-ter)	1.21% (0.89–1.56)	2.02% (0.30–4.789)	0.375
González-Moles et al. (2020)*	2.28 (1.49–3.20)		
Giuliani et al. (2019)	1.37% (-)	2.43 (-)	
Idrees et al. (2020)	1.2% 0.44%*		
Ioca et al. (2020)	1.4 (0.9–1.9)	3.8 (1.6–7.0)	

* After applying stricter selection criteria

Table 4.1. Systematic Reviews of the Malignant Transformation Potential of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions Conducted in the Past 10 Years.



Lichen Plan et lésions lichénoïdes

Facteurs de risque de transformations malignes

Oral Oncology 96 (2019) 121–130



Review

Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis



Miguel Ángel González-Moles^{a,b,*}, Isabel Ruiz-Ávila^{b,c}, Lucía González-Ruiz^d, Ángela Ayén^e,
José Antonio Gil-Montoya^{a,b}, Pablo Ramos-García^a

Le risque maximal de développer un cancer de la cavité buccale se situe entre 3 et 6 ans après le premier diagnostic de LPO.

Les patients atteints de LPO et de LLO peuvent développer de multiples lésions malignes, qui ne se développent pas toujours sur le site de lésions préexistantes.

Les carcinomes épidermoïdes qui se développent chez les patients atteints de LPO et de LLO présentent des paramètres pronostiques favorables, notamment en termes de taux de mortalité.



Lichen Plan et lesions lichénoïdes

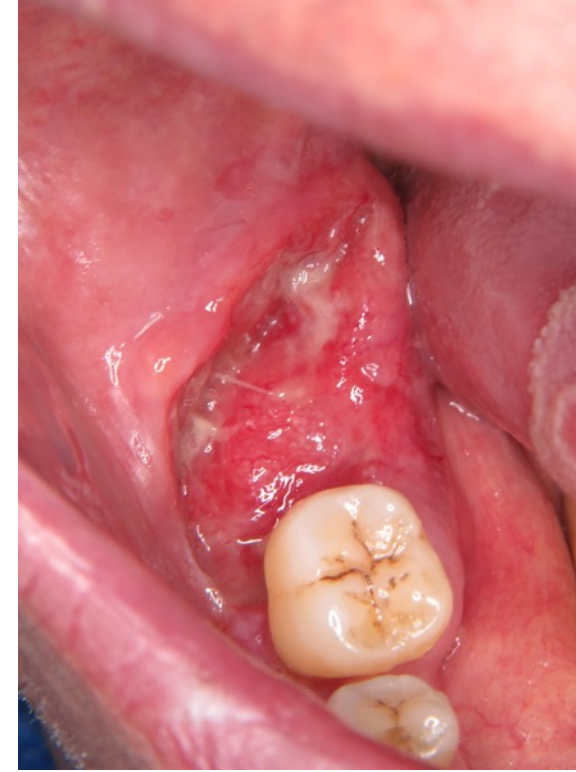
Transformations malignes



2014



2017



2018



Lichen Plan et lésions lichénoides

Transformations malignes

Oral Oncology 96 (2019) 121–130



Review

Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis



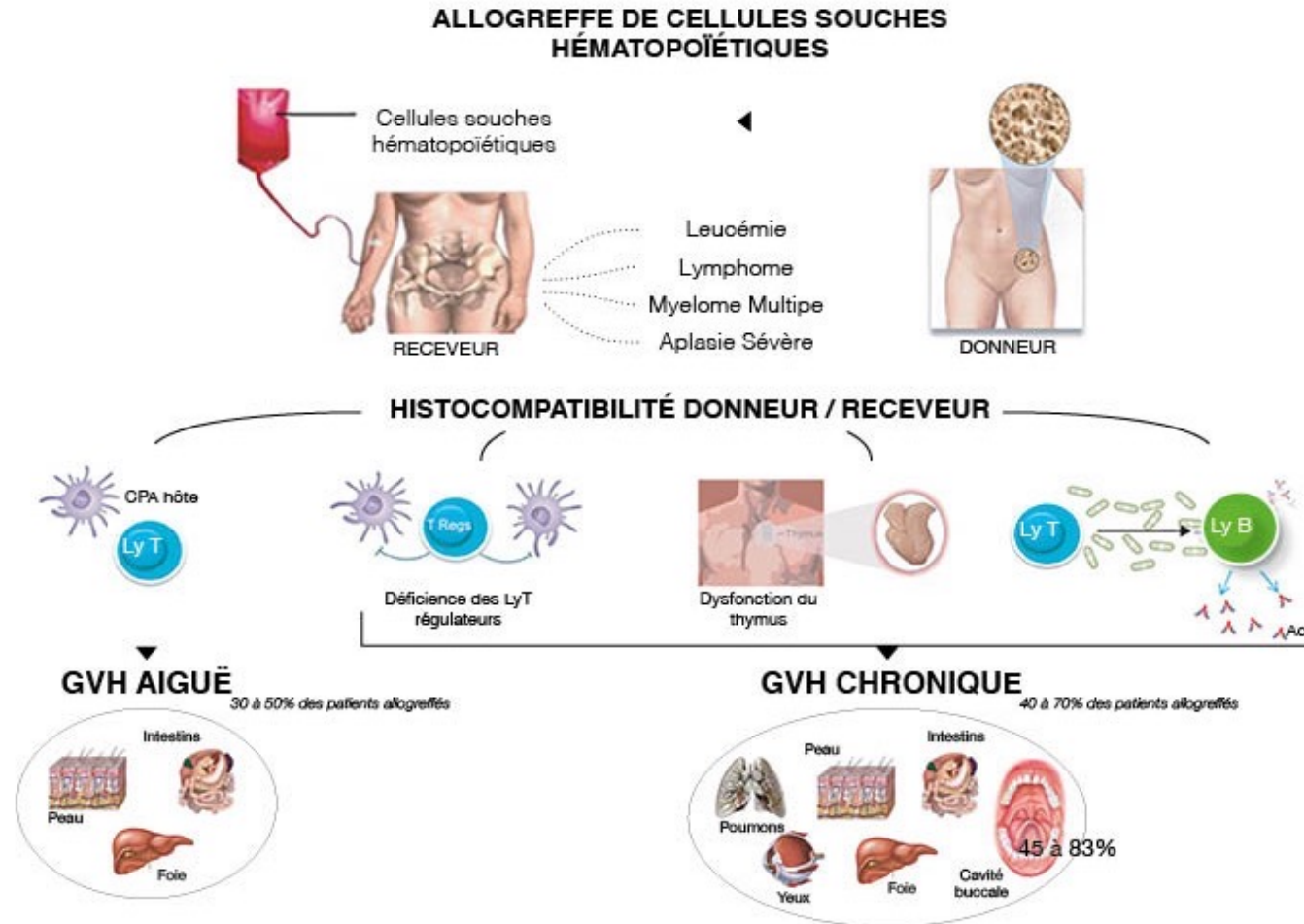
Miguel Ángel González-Moles^{a,b,*}, Isabel Ruiz-Ávila^{b,c}, Lucía González-Ruiz^d, Ángela Ayén^e, José Antonio Gil-Montoya^{a,b}, Pablo Ramos-García^a

Facteurs de risques de transformation:

- Dysplasie
- Localisation linguale
- Présence de lésions atrophiques/érosives
- Intoxication alcoolo-tabagique
- Virus de l'hépatite C (VHC)
- Présence d'une aneuploïdie



Maladie du greffon contre l'hôte



Maladie du greffon contre l'hôte



Maladie du greffon contre l'hôte

Manifestations orales Sjogr n like



Maladie du greffon contre l'hôte



Mucocèles superficiels
récurrents



Granulome



Sclérose



Maladie du greffon contre l'hôte

Transformations malignes

- Délai moyen apparition cancer ou dysplasie 6-8 ans
- Les patients qui développent un cancer dans un contexte de GVH ne présentent pas ou peu d'exposition au tabac et à l'alcool
- Les lésions dysplasiques de GVH présentent un risque d'évolution 2 fois plus important que les lésions de dysplasies ordinaires de se transformer
- Un patient qui développe un carcinome épidermoïde dans un contexte de GVH présente un sur risque important de développer une deuxième localisation
- Malgré un diagnostic précoce la survie à 5 ans est inférieure de 20 % à la population générale



Maladie du greffon contre l'hôte

Transformations malignes



kératose homogène
correspondant à une dysplasie
modérée sur le plan
histologique



6 mois plus tard la lésion s'est
transformée en carcinome
épidermoïde invasif



Lupus Discoïde

- Transformation maligne rare
- Concerne les lésions lupiques de la lèvre inférieure
- L'exposition prolongée aux ultraviolets, les ulcères chroniques, l'infection par le VPH, les traitements immunosuppresseurs au long court peuvent être des facteurs prédisposant au développement de carcinomes épidermoïdes en lien avec le lupus
- Délais d'apparition des cancers varie entre 10 et 20 ans après diagnostic de lupus



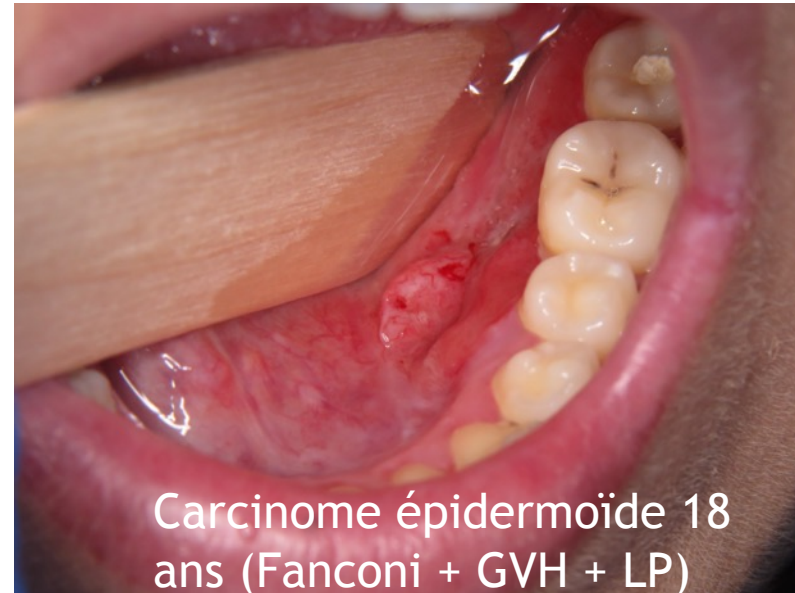
Dyskératose congénitale

- Leucoplasies, ulcérations, érythroplasies.
- Taux de transformation des lésions orales en cancer est d'environ 30% entre 10 et 30 ans.
- Surveillance tous les 6 mois.



Autres désordres génétiques prédisposant aux cancers oraux

- Anémie de Fanconi,
- xeroderma pigmentosum,
- syndrome de Li Fraumeni,
- syndrome de Blooms,
- Ataxie télangiectasie et
- syndrome de Cowden.



CONCLUSION

<https://opmdcare.com/resources/oral-potentially-malignant-disorders-healthcare-professional-training-book-2022/>

Développement d'un outil de formation en ligne pour les professionnels de santé sur les lésions à potentiel malin de la cavité buccale.

université
de BORDEAUX

C Herbert,¹ B Carey,¹ Giovanni Lodi,² L Monteiro,³ R Cook,¹ M Escudier,¹ M Freitas,⁴ J Limeres,⁴ L Silva,¹ JC Fricain,⁵ M Fénelon,⁵ S Catros,⁵ N Lombardi,² V Braïlo,⁶ R Albuquerque¹

Affiliations
1. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, King's College London, United Kingdom
2. Government College Hospital, Lahore, Pakistan
3. CESPU University, Portugal
4. University Santiago de Compostela, Spain
5. University of Bordeaux, France
6. University of Zagreb, Croatia

OPMDcare
Healthcare Professional Training



Introduction

Malgré les progrès réalisés en matière de détection et de traitement, le carcinome épidermoïde oral reste un problème de santé mondial important, avec des taux de survie faibles. Les lésions à potentiel malin de la cavité buccale (LPM) constituent un groupe d'affections qui exposent les personnes concernées à un risque accru de développer un cancer. Ce groupe d'affections diffère par sa nature, sa présentation clinique, son mode de diagnostic et sa prise en charge. Pour certaines de ces lésions, les preuves de leur potentiel malin sont encore limitées.

Pour améliorer la prise en charge des patients atteints de LPM, il est impératif que les professionnels de santé acquièrent les connaissances de base liées à ces pathologies. Un précédent projet visant à former les professionnels de santé au sevrage tabagique a eu un impact éducatif significatif, touchant plus de 40 000 professionnels de santé.

Objectifs

Grâce à un projet financé par l'Union européenne via Erasmus+, les unités de médecine orale basées au Guy's Hospital, King's College London (coordonnateur, Royaume-Uni), à l'université CESPU (Porto), à l'université de Bordeaux (France), à l'université Santiago de Compostela (Espagne), à l'université de Milan (Italie) et à l'université de Zagreb (Croatie), ont pour objectif de parvenir à un consensus sur la gestion des LPM.

En tenant compte des expériences de plusieurs centres, nous allons développer un outil d'apprentissage en ligne pour les professionnels de santé couvrant la détection, l'investigation, le diagnostic et la gestion des patients présentant des LPM. Afin de contribuer à l'élaboration d'un modèle complet incluant les pratiques de référence dans la gestion des LPM, cet outil s'appuiera sur les connaissances et des expériences cliniques locales, nationales et internationales. La ressource en ligne sera disponible gratuitement et accessible en plusieurs langues.

En utilisant une plateforme en ligne d'accès libre, nous garantissons une accessibilité à l'échelle européenne. Nous avons pour objectif de fournir un outil d'apprentissage en ligne pour diffuser les connaissances sur les LPM. Cet outil sera accessible aux professionnels de santé de l'Union européenne et traduit en plusieurs langues.

Retombées attendues et impact

1. Développement d'une plateforme de formation en ligne
2. Réalisation d'un livre électronique résumant les résultats des consensus
3. Production de 6 posters pour des présentations nationales
4. Impact éducatif – Mise en place d'une formation accessible sur les LPM
5. Impact économique: réduction des dépenses de santé grâce à l'amélioration du diagnostic et du traitement des LPM.

DETAILS DU PROJET

Profil des partenaires
Réunion du Projet
Dissémination et formation continue
Formulaire de recueil des commentaires
Ressources téléchargeables

CONTENTS

- Leucoplasie
- Leucoplasie Proliférative Verruqueuse
- Erythroplasie
- Fibrose Orale sous Muqueuse
- Lichen Plan Oral
- Cheilite Actinique
- Lésions palatines des fumeurs a retro
- Lupus Erythémateux Oral
- Dyskeratose Congénitale
- Lésions lichénoïdes Orales
- Maladie du greffon contre l'hôte

ATLAS

Commentaires

Evaluation

Question à Choix Multiple: validation si >70% justes

CERTIFICAT de Formation

Table 1: Contenu de la plateforme de formation

Méthodes

La ressource en ligne (www.OPMDcare.com) sera gérée en collaboration entre toutes les institutions. Une structure de développement et de mise en œuvre en 5 phases sera mise en place pour aboutir au site internet.

La méthode sera similaire au développement du projet précédent (www.smokingcessationtraining.com) qui a eu une portée éducative importante et a donné lieu à de nombreux articles, e-book et posters. D'autres projets européens avec une méthodologie similaire concernant la prévention du cancer de la bouche ont donné lieu à plus de 8000 téléchargements et ont été adoptés dans le programme d'études universitaires de plusieurs facultés dentaires.

Etapes de la mise en Oeuvre

Phase 1 : Recherche d'un compromis sur les informations à inclure dans la formation. Le consensus passera en revue les investigations pour les LPM, l'histopathologie, le diagnostic et la prise en charge. Ces informations seront utilisées pour le développement d'un livre électronique qui contribuera au développement ultérieur de la plateforme d'apprentissage en ligne.

Phase 2 : Les modules et le contenu du projet seront distribués au groupe consultatif d'experts pour évaluation et corrections.

Phase 3 : Première ébauche du site d'apprentissage en ligne. L'information sera incorporée, évaluée et un retour d'information sera donné par tous les partenaires. Une version préliminaire du site Web sera présentée aux professionnels de santé afin d'obtenir un retour d'expérience préalable au lancement. Sur la base de ce retour, les modules seront révisés.

Phase 4 : Le contenu du site web et le livre électronique seront distribués au groupe d'experts pour évaluation. Sur la base du contenu développé sur le site web, un article de synthèse sur les LPM ainsi qu'un poster seront réalisés, afin de préciser le diagnostic et le traitement de ces lésions.

Phase 5 : La stratégie de diffusion sera présentée, ce qui permettra d'évaluer le nombre de participants, la qualité des posters et présentations, des articles et le nombre de visites sur le site web.

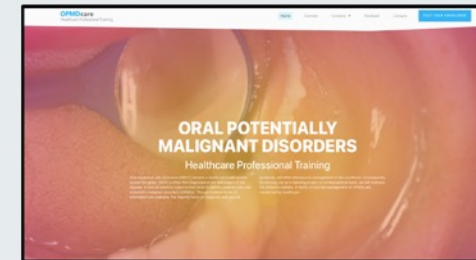


Figure 1: Page d'accueil du site internet

References

Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71: 209-249.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

This project is co-funded by the European Union's Erasmus+ programme "Oral Potentially Malignant Disorders: Training of Healthcare Professionals", grant number 2020-1-UK01-KA202-078917.

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.



Lichen oral et cancer

6° journée nationale du GEMUB

5 décembre 2023

Dr Sabine Marès - de Metz,
Service du Pr Bertolus, unité de la Pathologie de la muqueuse buccale, Hopital Pitié Salpétrière



- Lichen oral lésion précancéreuse
- dans nos services
- Incidence du Lichen et du Cancer
- Cancers mais surtout Carcinome Epidermoïde
- 2 études
- Discussion



Lichen oral

- Lichen oral fait partie des lésions à risque de transformation maligne
- consensus de travail réaffirmé en 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé

Saman Warnakulasuriya et al, Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer, Oral Diseases, Vol 27, Issue 8, October 2020



2010

Potentiel malin du Lichen oral

- recueil rétrospectif
- 1995-97: 182 primo-consultants pour lichen
- 65 inclus car ayant une biopsie
- recueil en mai 2010, 32 patients
- suivi moyen de 164 mois
- classification en LL (24) ou LPB (8)
- age moyen 54 (37-72)
- 2 patients avec un cancer, à 45 et 143 mois de suivi (LL)
- 2 carcinomes épidermoïdes



Rappel des Incidences

- incidence du Lichen dans la population 0,5 à 3%, (ratio F/H 1,5 à 3/1)
- risque transformation de 0,2% à 0,71% / an voir plus (0 à 12,5%)
- **4500** nouveaux cas de carcinomes épidermoïdes oraux / an
- tous les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale seraient développés sur des Lichens oraux

Camille Frances 2020



Cancer de la cavité buccale

le carcinome épidermoïde pour son association avec le lichen

Facteur de risques:

- Tabac
- Alcool
- Immunodépression
- Inflammation chronique
- certains virus
- mutations génétiques
- peu de légumes et de fruits

Le traitement dépend

- du TNM
- du terrain (co morbidités et pathologie inflammatoire sous jacente)



Carcinome épidermoïde, Lichen oral

1. revue de la littérature

- Actuellement les études orientent vers l'augmentation de la prolifération des cellules de la couches basales consécutifs à des médiateurs de l'infiltrat inflammatoire.
- 27 études, 10 505 patients avec du Lichen, 205 ont développés des carcinomes épidermoïdes (CE) pour un total de 247 CE. González-Moles MÁ (2020)
- La mortalité à 5 ans est de 15,48% for OLP-OSCC, moins que les 34.70 à 50% de mortalité pour les Cancers oraux.
- 14.67% N+ chez les Lichen contre 47% chez les sans Lichen.
- 81 à 95% de stade I et II au moment du diagnostic contre 50% chez les sans Lichen.
- 11.21% ont développés plusieurs cancers oraux.
- Sur des lésions de lichen oral, il y aurait plus de récurrence comparativement aux carcinomes oraux primaires (patients sans lichen).

González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, Ruiz-Ávila I, Ramos-García P. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020 Jul;106

Bombeccari G. P., Guzzi G., Tettamanti M., et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2011;112(3):328–334

Muñoz A. A., Haddad R. I., Woo S. B., Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery.* 2016;136(3):401–404.



Cancer et lichen

2. Revue de la littérature

En 2023 une étude rétrospective (Tenore G, 2023) OLP de 2015 à 2022, et l'évaluation de facteurs de risque dans le même département, à la fois diagnostic clinique et histologique 100 patients (59 femmes et 41 hommes) avec un âge moyen de 64.03 années. 1.6% diagnostiqué pour un Lichen oral, et 0.18% de transformation en carcinomes épidermoïdes chez les Lichens.

Facteurs de risque retrouvés:

âge ($p = 0.038$), **tabagisme actif** ($p = 0.022$), **la radiothérapie** ($p = 0.041$).

Un risque significatif chez les **ex-fumeurs** (>20 paquets années); la consommation d'alcool; chez les ex fumeur consommateurs d'alcool; et les patients qui ont eu une radiothérapie

Possible association entre l'âge, le tabac, la consommation d'alcool et la radiothérapie.

Demander de se faire suivre et d'arrêter de fumer et de boire

Pas de sur-risque avec les nombres d'année de suivie, ni avec la durée de la corticothérapie topique.



Lichen oral et cancer

Discussion

- reprise d'une note éditorial Dr Dante Migliari.
Migliari D. Will there be a critical review on the malignant transformation of oral lichen planus? Clinics (Sao Paulo). 2022 Dec 3;78
- Quand arriverons-nous à trouver une vraie étude sur les cancers développés sur un Lichen oral?
- Absence de consensus de diagnostic (clinique +/- histologique, études hétérogènes, surveillance, suivi et traitement)
- pour une étude: seule la clinique compte-t-elle pour inclure les patients? Diagnostic initial, Diagnostic de transformation
- Lichen oral: four-tout (GVH, lichénoïde, induite?, spontanée)



référence biblio

- Cochrane database of systemic reviews 2019
- WHO 2023
- Dante Migliari Clinics, vol 78, 2023
- Tenore G, et al. Cancers (Basel) 2023 May 31;15(11)
- González-Moles MÁ, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. Oral Oncol. 2020 Jul;106
- Bombeccari G. P., Guzzi G., Tettamanti M., et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2011;112(3):328–334
- Muñoz A. et al., Otolaryngology—Head and Neck Surgery. 2016;136(3):401–404.
- Tenore G et al, Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma in One Hundred Patients with Oral Lichen Planus: A Follow-Up Study of Umberto I University Hospital of Rome. Cancers (Basel). 2023 May 31;15(11):3004
- Warnakulasuriya S Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer, Oral Diseases, Vol 27, Issue 8, October 2020



Carcinome Verruqueux Oral (CVO)

versus

Leucoplasie Verruqueuse Proliférative (LVP)

Gemub 5 Décembre 2023
François le Pelletier _ Praxea-Massy-unilabs _
APHP/Pitié-Salpêtrière _ Cochin



Susan muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou



K. Czarnya,b , et al ann dermato 2022

DEFINITION

CVO

Variante de **carcinome**
épidermoïde oral (CEO)

Ackerman LV (1948) Verrucous carcinoma of the oral cavity. Surgery 23:670–678

Unique

bien différencié sans atypie

Pronostic favorable

OMS tête et cou 2017 4^{ème} ed

LVP

Variante de **leucoplasie**
orale

(Shear and Pindborg 1980 Hansen 1985)

Multifocale, persistante,
progressive

Récidive 71%

transformation maligne
fréquente



EVOLUTION

CVO

évolution lente

Localement infiltrante

Destructrice

sans métastase

OMS 2017 tête et cou

20% des CVO contiennent du CEOC
concomitant

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

LVP

LPV vs CVO : 3.8 fois plus de risque de CEOC (OR 3.75, 95% CI 1.75–8.06)

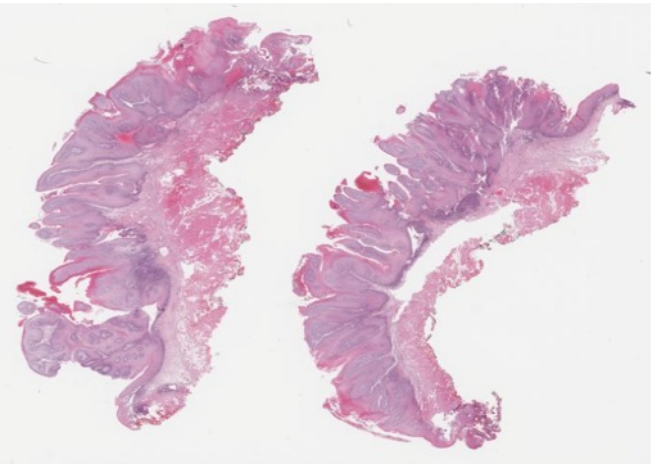
FEM LPV vs HOM : 1.7 fois plus de risque de cancer (OR 0.57, 95% CI 0.35–0.93)

FEM LPV vs HOM : 3 fois plus de risque de CEOC (OR 0.33, 95% CI 0.18–0.59)

Gaspare Palaia, *Cancers (Basel)*. 2021

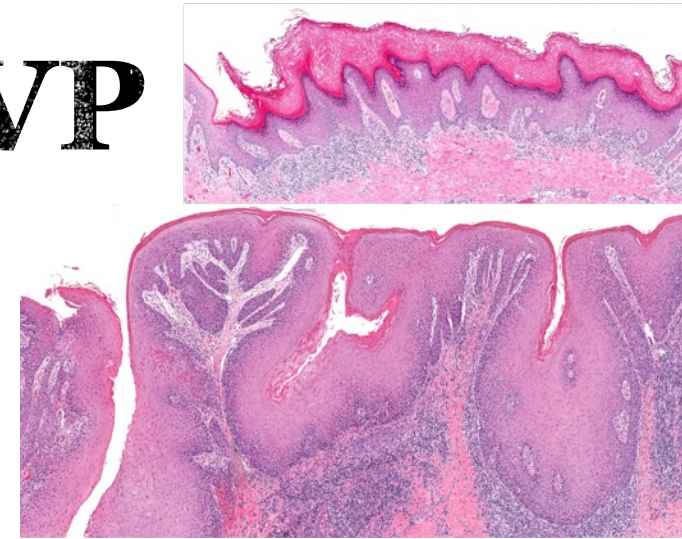
Systematic Review and Meta-Analysis





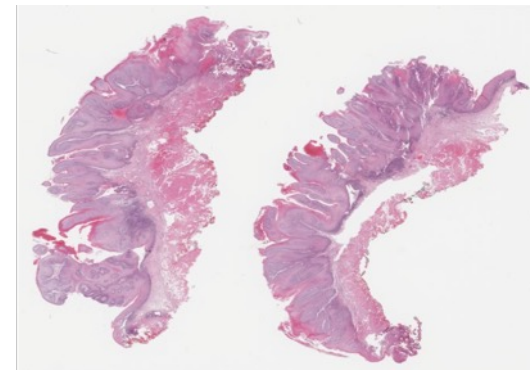
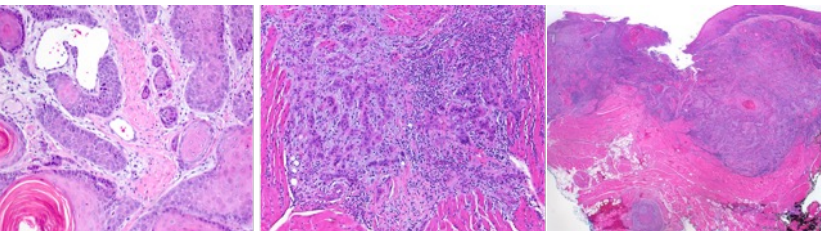
CVO

LVP



CEOC sur CVO ou LVP

CVO sur LVP



EPIDEMIOLOGIE

CVO

LVP

Rare

0.024/100 000, USA 2000-2011

6^{ème} 7^{ème} décade

Hommes

ref OMS 2017 tête et cou

Rare

Plus rare que les leucoplasies
orales habituelles

>60 ans

ref OMS 2017 tête et cou

Femmes 64%

Mise à jour OMS 2022 tête et cou



PUBMED meta-analyse CVO CVO VS LVP

The screenshot shows a PubMed search interface. At the top, the search bar contains the text "verrucous carcinoma AND META-ANALYSIS" with a search button. Below the search bar are links for "Advanced", "Create alert", "Create RSS", and "User Guide". The results section shows "9 results" and a pagination control for "Page 1 of 1". Two results are visible:

- 1 **Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia: Progression to Malignancy and Clinical Implications. Systematic Review and Meta-Analysis.**
Cite Palaia G, Bellisario A, Pampena R, Pippi R, Romeo U.
Cancers (Basel). 2021 Aug 13;13(16):4085. doi: 10.3390/cancers13164085.
- 2 **Protocol for Treatment of Oral Verrucous Carcinoma - A Systematic Review and Meta-Analysis.**
Cite Pal US, Maurya H, Yadav SK, Kumar V, Sowmya MV, Singh R.
Ann Maxillofac Surg. 2023 Jan-Jun;13(1):88-94. doi: 10.4103/ams.ams_65_23. Epub 2023 Jul 31.
PMID: 37711531 [Free PMC article.](#) [Review.](#)
BACKGROUND: The objective of this study is to provide a structured protocol for the treatment of **verrucous carcinoma** (VC) based on size, bone invasion, recurrence and whether neck dissection is necessary or not. ...STUDY APPRAISAL AND SYNTHESIS METHODS: Patients tre ...



ETIOLOGIE

CVO

Pas HPV

OMS 2017 tête et cou

Tabac mâché ou prisé

Noix d'arec

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

LVP

Inconnue

Mise à jour OMS tête et cou 2022 5^{ème} ed en ligne



LOCALISATIONS

CVO

Gencives

Muqueuse orale

Langue

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

LVP

Gencive/Muqueuse
alvéolaire 39%

Muqueuse orale 21%

dos langue
Palais dur

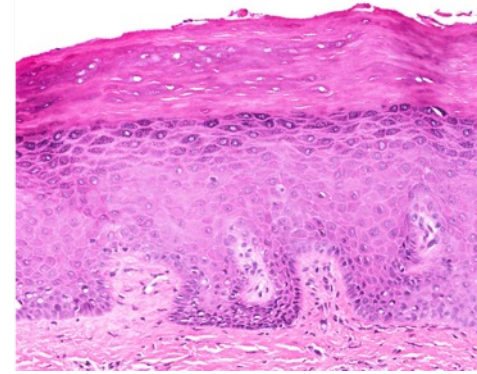
Mise à jour OMS 2022 tête et cou



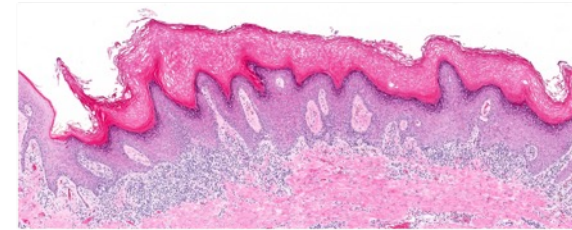
HISTOLOGIE INITIALE

sans hyperplasie

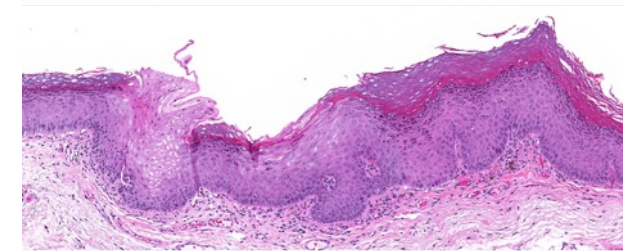
CVO LVP



Hyperkératose excessive



Ondulation



Dyskératose

Marges latérales nettes

Peu ou pas d'atypies
Keratinocytaires

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

NP

Mise à jour OMS 2022 tête
et cou



HISTOLOGIE INITIALE

sans hyperplasie de LVP

hyperkératose ondulée

hyperkératose en marelle

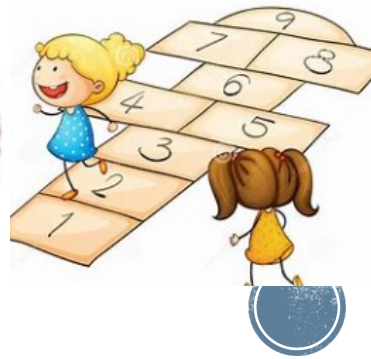
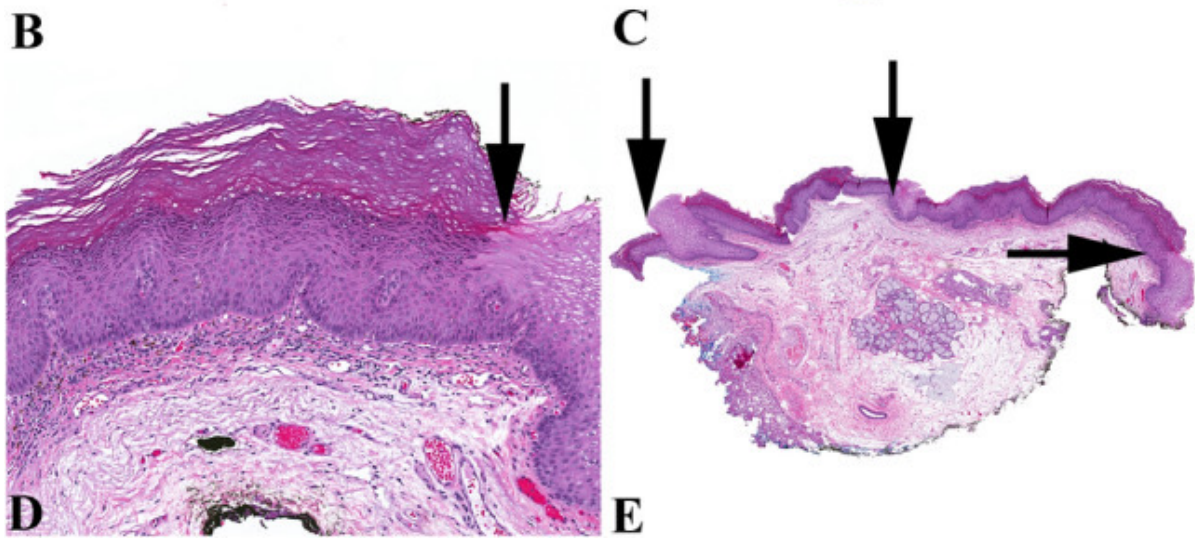
non réactionnel, bénin,

[Lester D R Thompson #1](#), [Sarah G Fitzpatrick #2](#), [Susan Müller et al](#) [Head n neck path 2021](#)
consensus for assessment and reporting by pathologists diagnosing PVL lesions.

299 biopsies from 84 PVL from 6 institutions
oral and maxillofacial and head and neck pathologists



Corrugated orthohyperkeratosis
Disproportionate orthokeratosis
Corrugated epithelium and/or surface keratosis
Skip keratosis
Loss of rete pegs
Sharp, abrupt transition
Architectural distortion greater than cytologic atypia



DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS STADE INITIAL sans hyperplasie

CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES

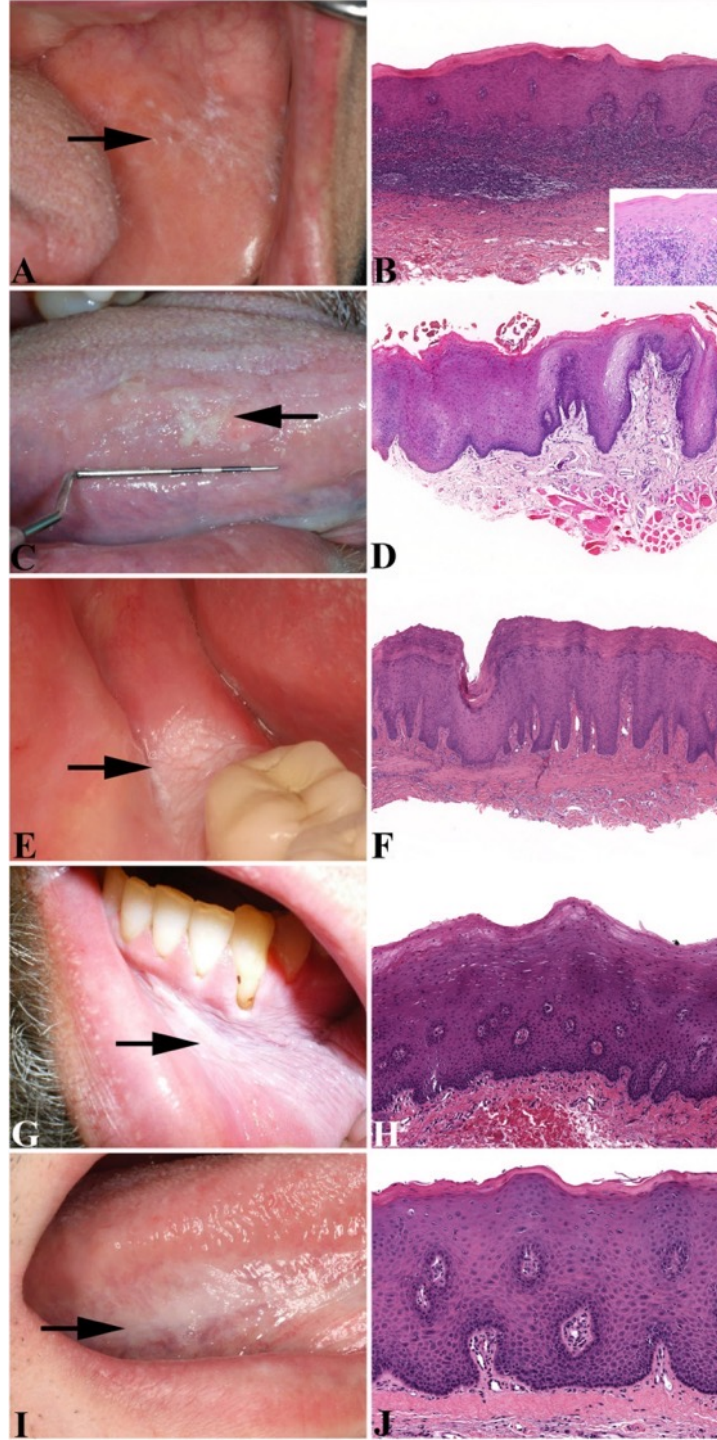
DE LVP

LPO, KERATOSES REACTIONNELLES et dysplasie

[Lester D R Thompson #1](#), [Sarah G Fitzpatrick #2](#), [Susan Müller et al](#)
[Head n neck path 2021](#)

consensus for assessment and reporting by pathologists diagnosing
PVL lesions.

299 biopsies from 84 PVL from 6 institutions
oral and maxillofacial and head and neck pathologists



A B : LPO et LOL

C D : mécaniques
mordillement, brosse à dent, appareils
Marges floues

E F : Kératose Alvéolaire Bénigne
Marges floues

G H : kératose tabagique
Marges floues

I J : dysplasie unifocale conventionnelle

Langue plancher *Gillenwater H n N2014*

Transformation maligne 10%

Iocca O et al meta-analysis .

Head and Neck. 2020



HISTOLOGIE de LVP avec hyperplasie 2x l'épaisseur de l'épithélium sain

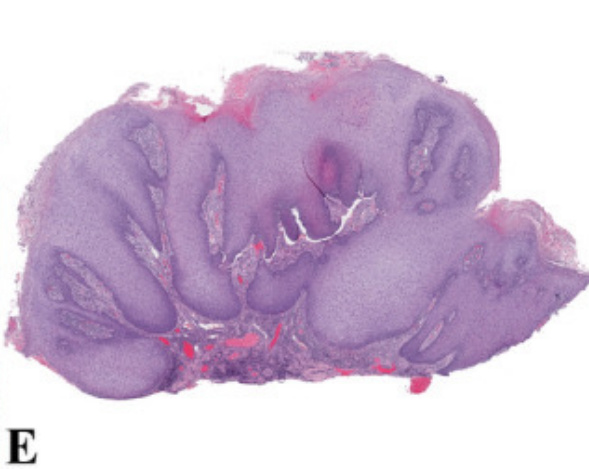
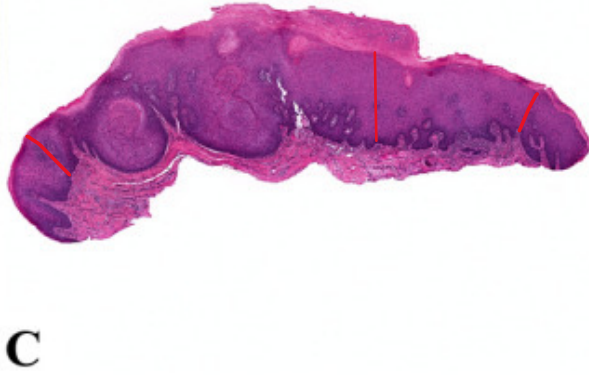
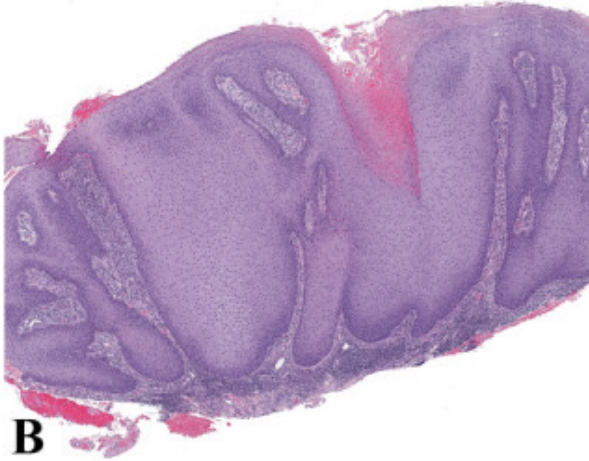
prolifération
épithéliale
bénigne
hyperkératosique
encombrante

1 des entités de LVP

Étape vers CVO?



**Bulky hyperkeratotic
epithelial proliferation**
Bulky epithelial proliferation in
excess of hyperkeratosis
Verrucous, exophytic, warty
hyperplasia without dysplasia
Proliferation thicker than adjacent
epithelium
Bulbous rete, sometimes fused
Risky sites: gingiva > soft palate



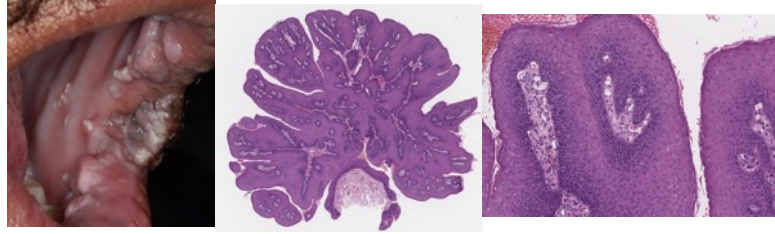
[Lester D R Thompson #4](#), [Sarah G Fitzpatrick #4](#), [Susan Müller et al](#) [Head n neck path 2021](#)
consensus for assessment and reporting by pathologists diagnosing PVL lesions.
299 biopsies from 84 PVL from 6 institutions
oral and maxillofacial and head and neck pathologists



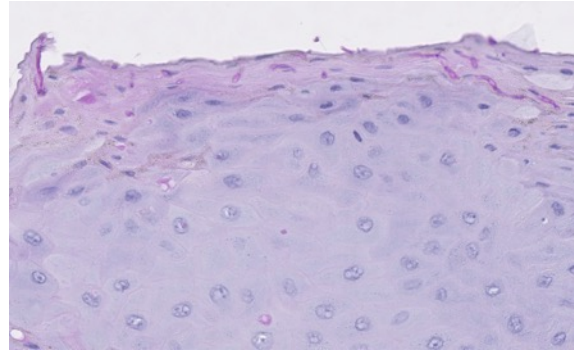
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LVP

hyperlasique
2x l'épaisseur de
l'épithélium sain

CLINIQUES
ET
HISTOLOGIQUES



Papillome, Pédiculé, <1cm,



candidose chronique

LPO/LOL



HISTOLOGIE

CVO

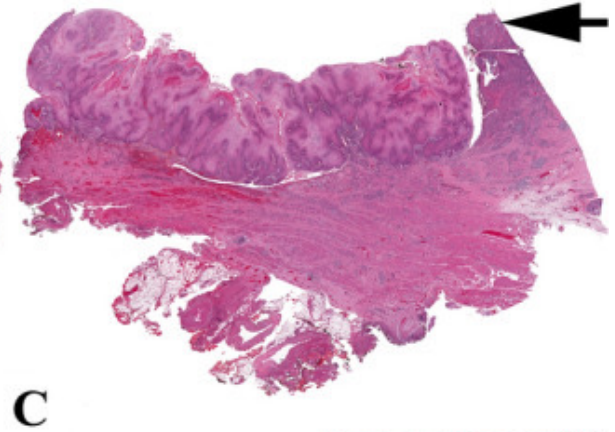
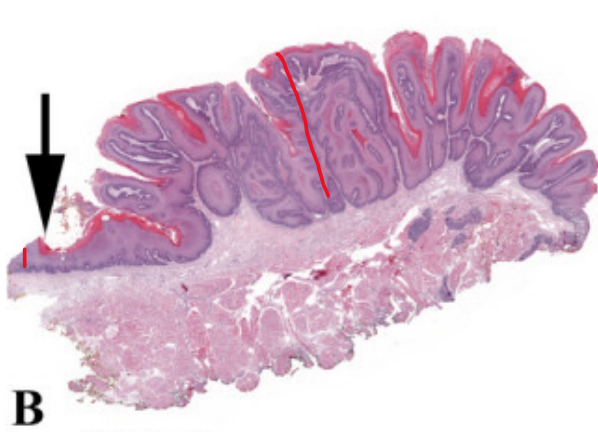
et

CEOC

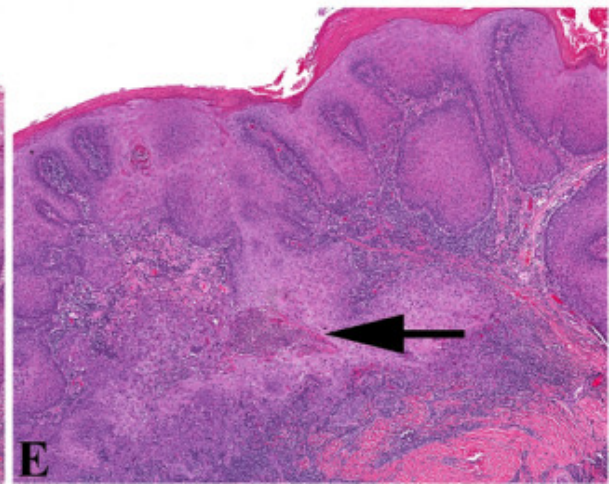


Squamous cell carcinoma

Substantial, convoluted, complex epithelial proliferation
>3-4x thickness of uninvolved adjacent epithelium
Thick, clubby, blunt projections
Focal dysplasia may be present
Intraepithelial microabscesses, increased intraepithelial eosinophils



B C D : CVO



E : CEOC More than x 3-4 adjacent uninvolved epithelial thickness

Parakeratotic crypting

eosinophils



[Lester D R Thompson #1](#), [Sarah G Fitzpatrick #2](#), [Susan Müller et al](#) *Head n neck path* 2021 consensus for assessment and reporting by pathologists diagnosing PVL lesions. 299 biopsies from 84 PVL from 6 institutions oral and maxillofacial and head and neck pathologists

CVO en bernique

sur

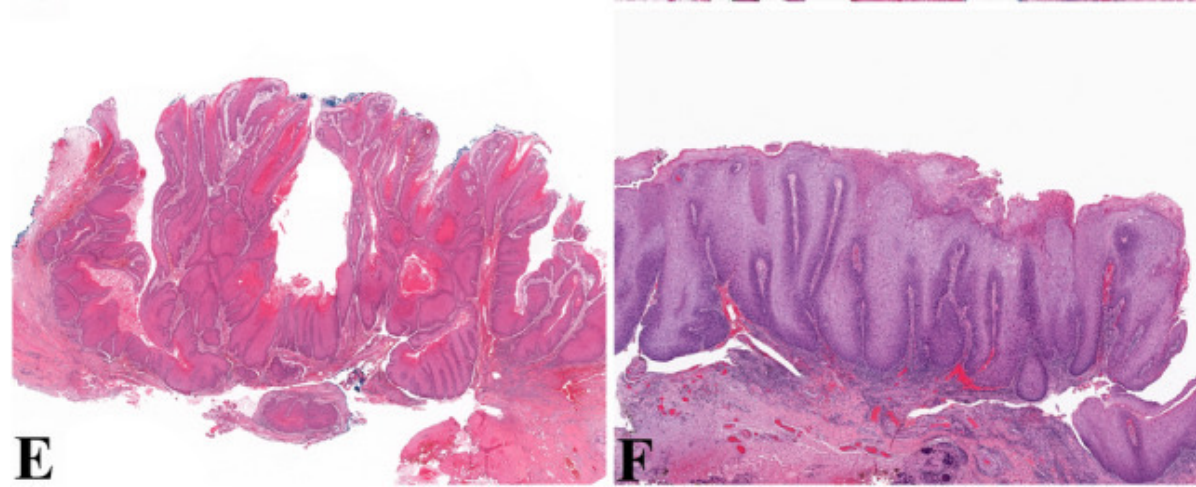
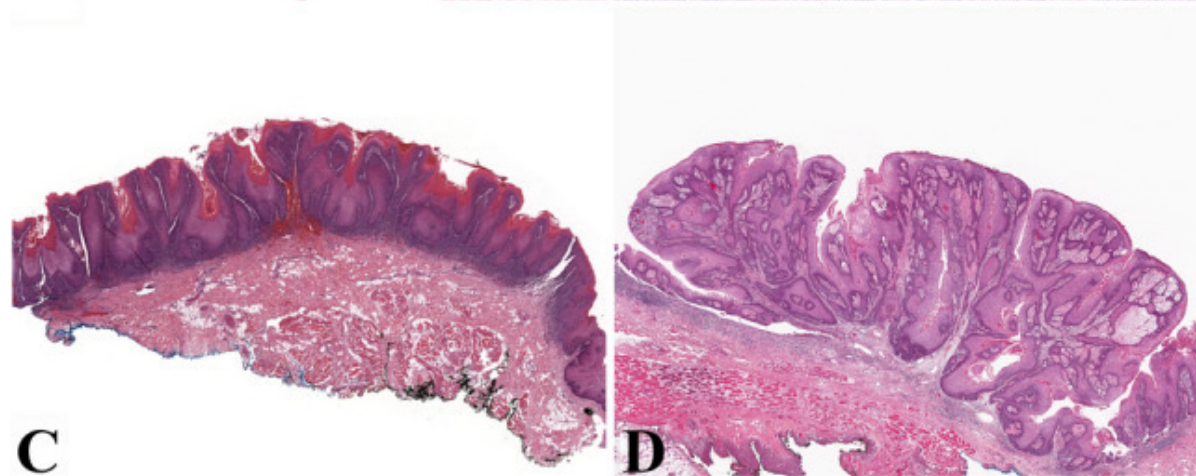
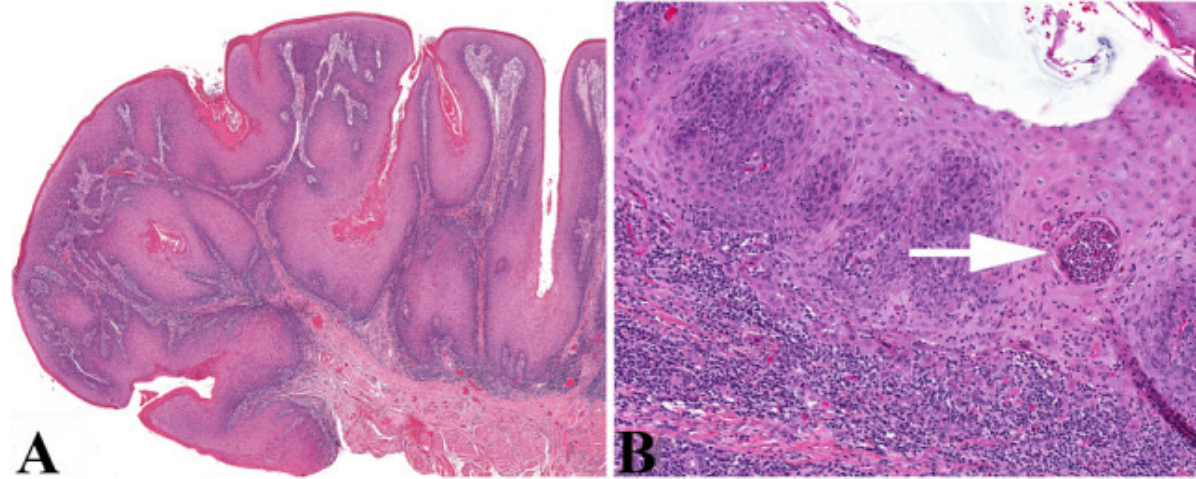
LVP

non métastatique, lié aux LVP

[Lester D R Thompson #1](#), [Sarah G Fitzpatrick #2](#), [Susan Müller et al Head n neck path 2021](#)

consensus for assessment and reporting by pathologists diagnosing PVL lesions.

299 biopsies from 84 PVL from 6 institutions oral and maxillofacial and head and neck pathologists



HISTOLOGIE EVOLUEE

CVO LVP

Hyperplasie malpighienne franche
sous le niveau de l'épithélium sain

Clochers d'église,

Vallée (s) kératosique (s) et amas arrondis

Keratinocytes peu/pas atypiques

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Épaisseur lésion = **x4-5** l'épithélium sain

Parakératose

[LD R Thompson](#) Head n neck path 2021

Hyperplasie malpighienne franche
sous le niveau de l'épithélium sain

Clochers d'église,

Vallée (s) kératosique (s) et amas arrondis

Keratinocytes peu/pas atypiques

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Épaisseur lésion **<= x2** l'épithélium sain

Orthokératose > parakératose

[LD R Thompson](#) Head n neck path 2021

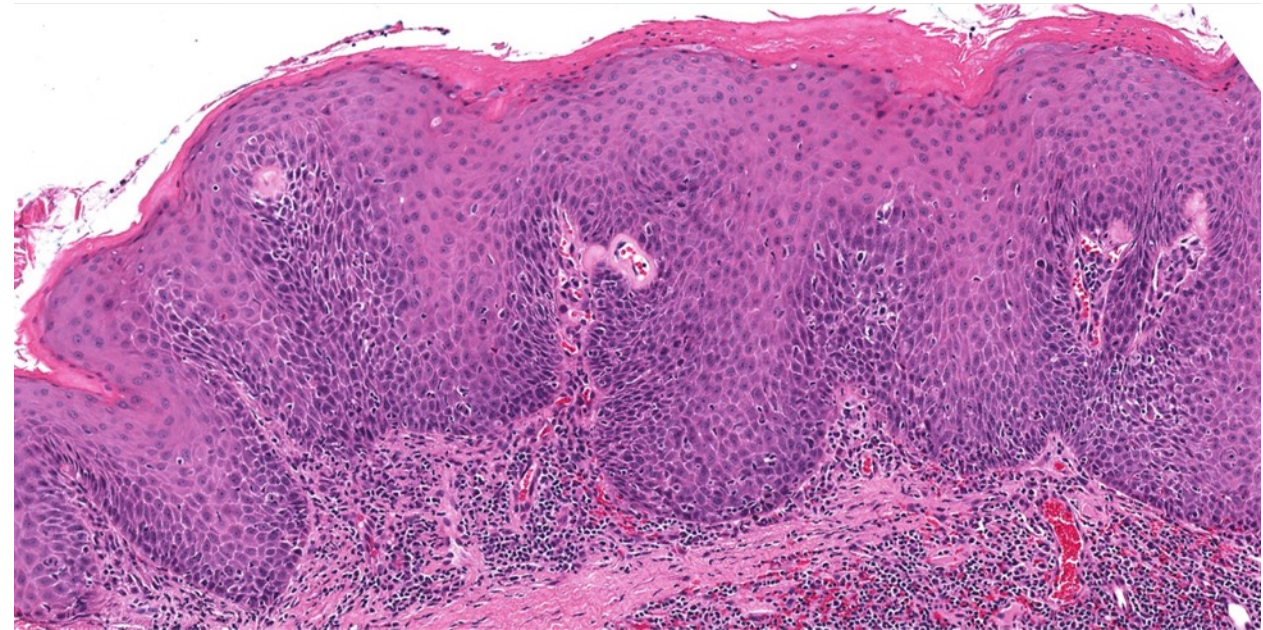


HISTOLOGIE EVOLUEE

CVO



LVP



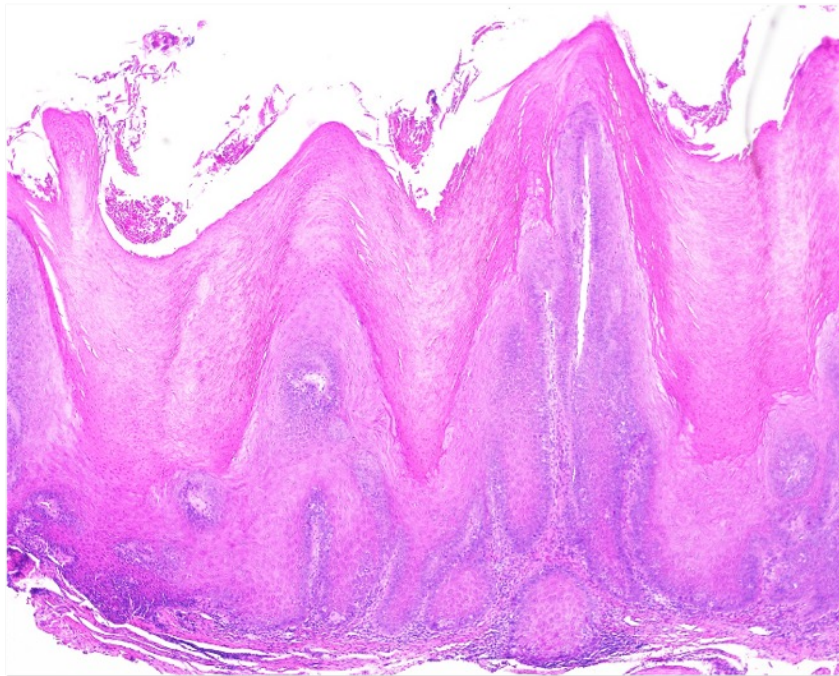
Susan Muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Susan Muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou

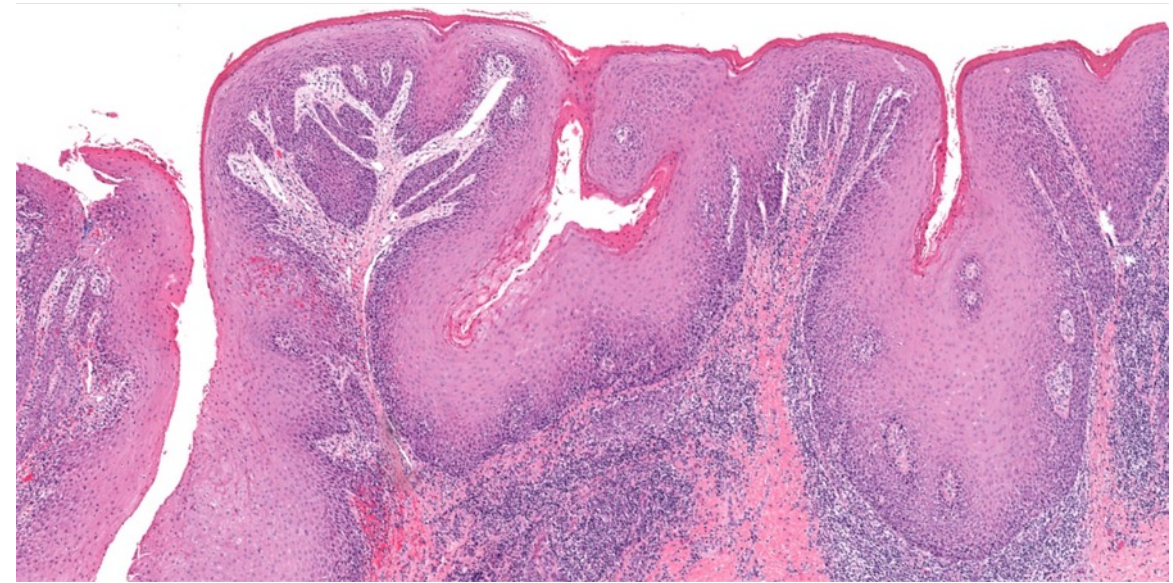


HISTOLOGIE EVOLUEE

CVO



LVP



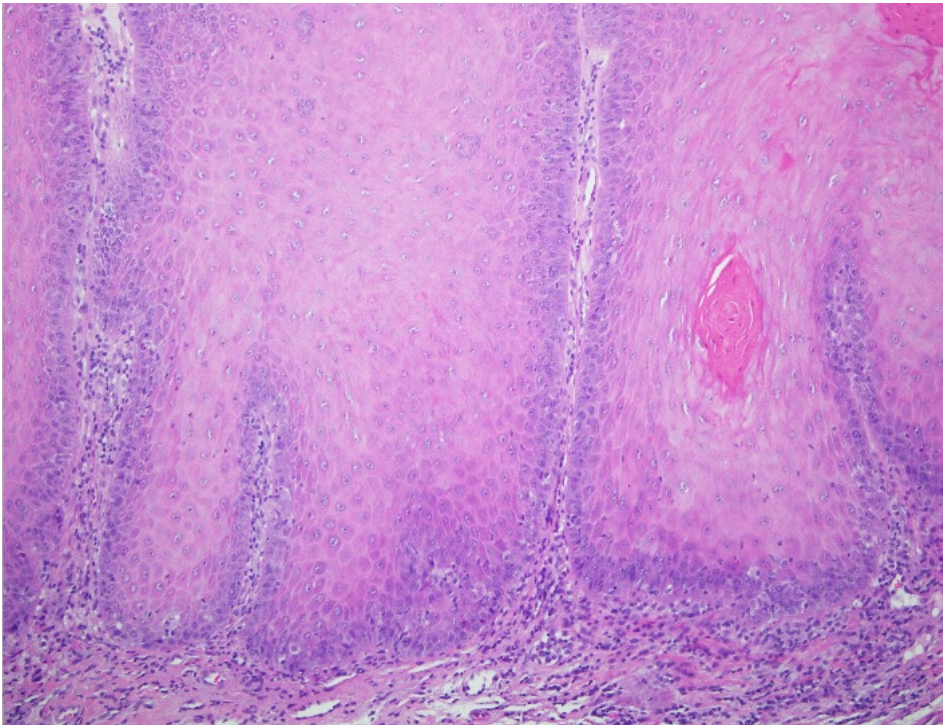
Susan Muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Susan Muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou



HISTOLOGIE EVOLUEE

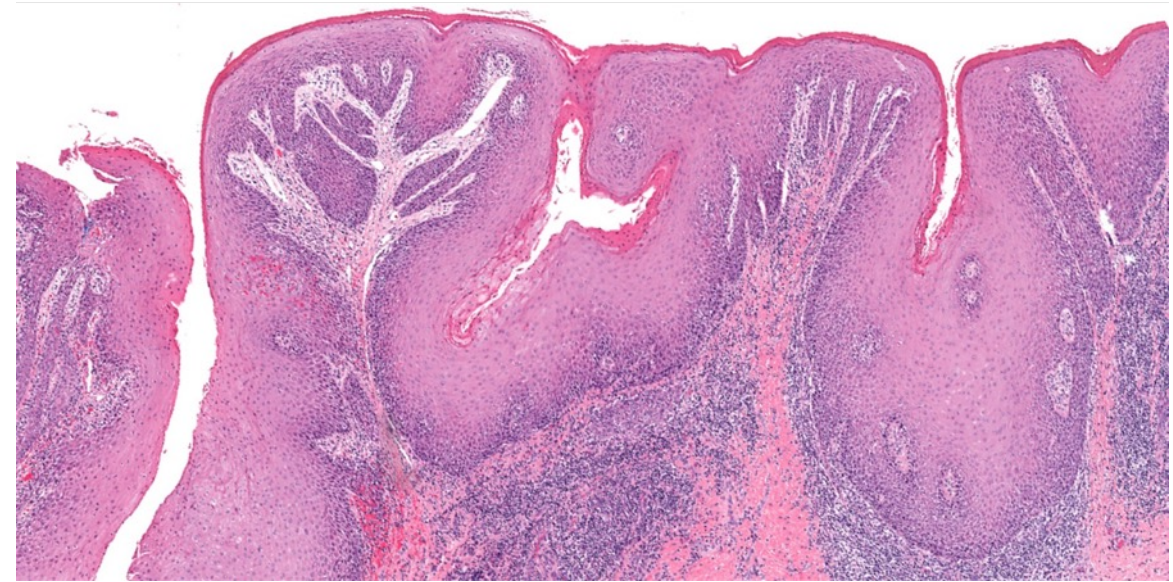
CVO



Susan Muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Gemub 5 Décembre 2023_François le Pelletier_ Praxea-Massy-unilabs _ AHPH/Pitié-Salpêtrière _
Cochin

LVP

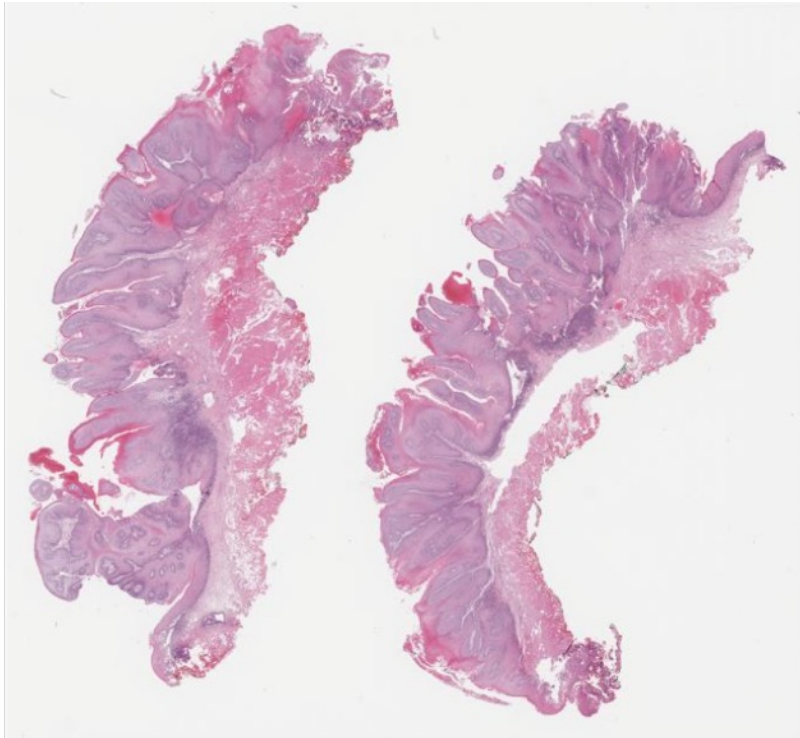


Susan Muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou



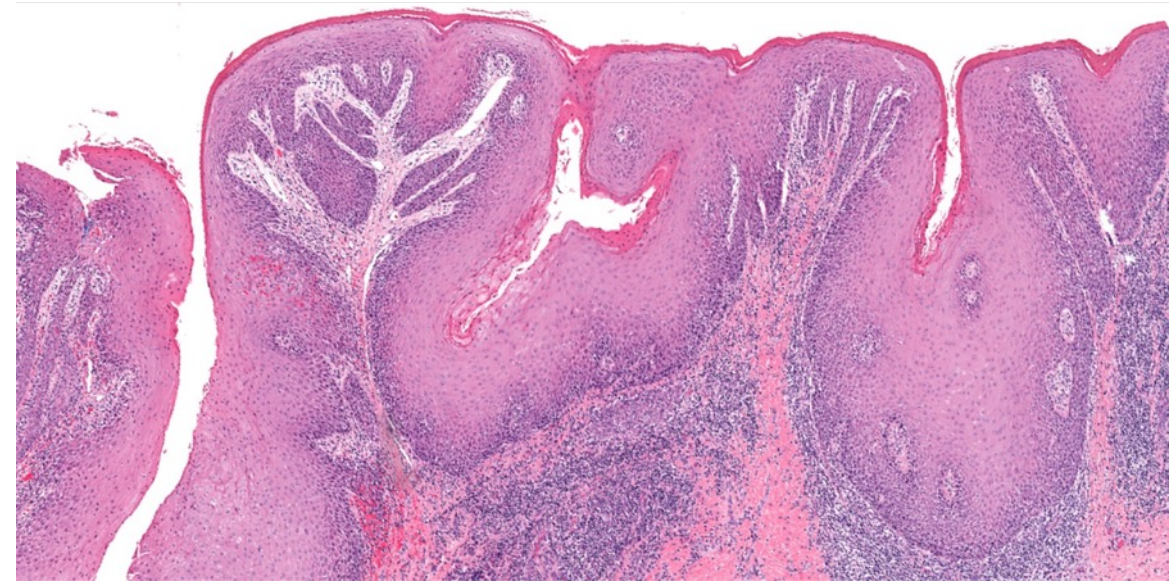
HISTOLOGIE EVOLUEE

CVO



Lester D.R. Thompson Mise à jour OMS 2022 tête et cou

LVP



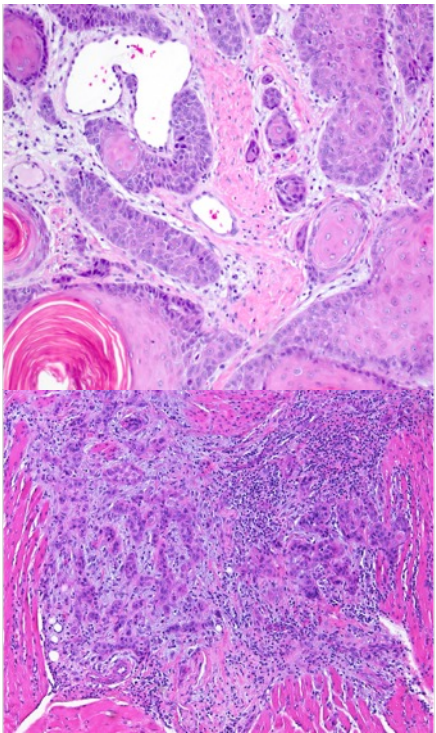
Susan Muller Mise à jour OMS 2022 tête et cou



DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS HISTOLOGIQUES des CVO et LVP

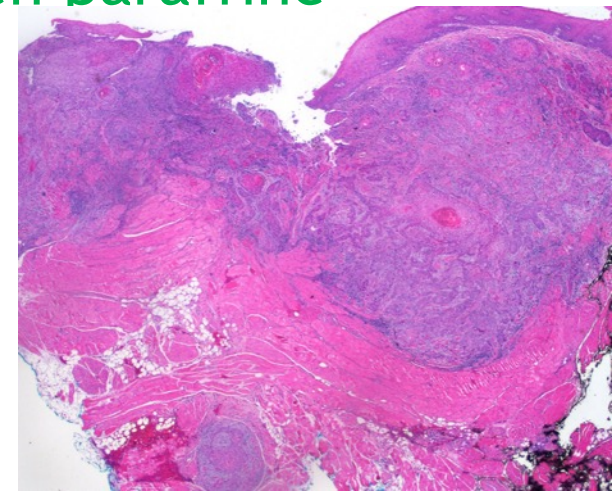
Stade Initial : LPO, et LOL ni hyperplasique ni dysplasique

Stade Évolué : LOL hyperplasique et/ou dysplasique
dysplasie



CEOC né sur CVO, découvert à l'inclusion totale en paraffine

Mise à jour OMS 2022 tête et cou



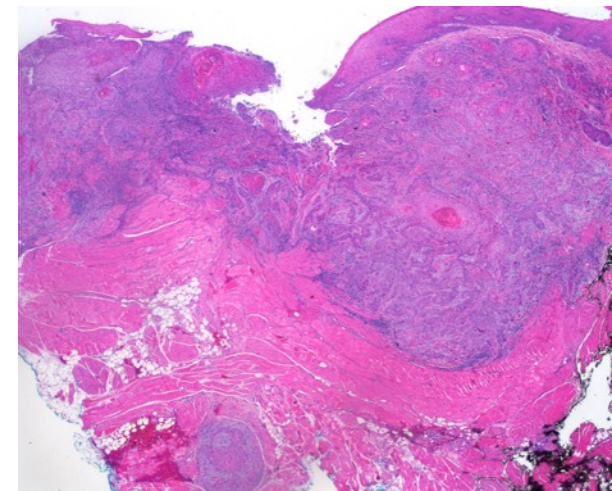
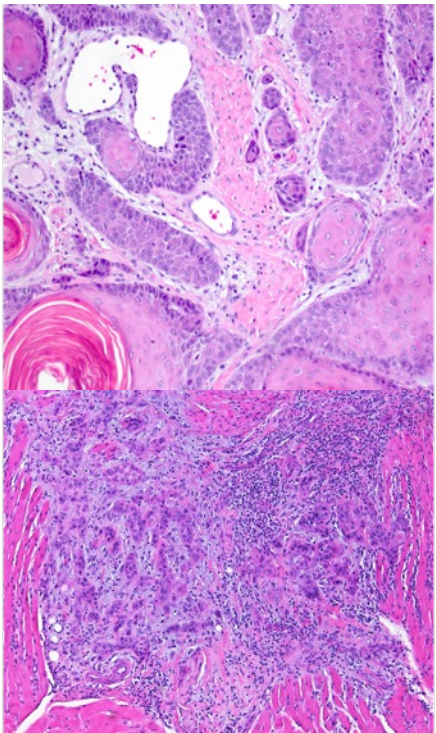
DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS CLINIQUES des CVO et LVP

Initial : LPO et LOL, réseau bilatéral et symétrique

Évolué : CEOC qui n'est pas né sur CVO ni LVP ,
bord ou face ventrale de langue
plancher ou palais

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Gemub 5 Décembre 2023_François le Pelletier_ Praxea-Massy-unilabs _ APHP/Pitié-Salpêtrière _
Cochin



CRITERES DIAGNOSTIQUES

CVO

LVP

Lésion unique

L'anapath doit inclure
la pièce en totalité
pour exclure CEOC

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Clinique compatible avec LVP
Histologie compatible avec LVP

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

Corrélation anatomoclinique

X biopsies/x années

[Thompson](#) Head n neck path 2021

Biopsie allongée _ Profonde – “à inclure sans recouper”



DIAGNOSTIC FACILE ? REPRODUCTIBLE ?

CVO

diagnostic initial
souvent erroné

Mise à jour OMS 2022 tête et cou

LVP

Consensus inter-observateurs
Hyperkératose ondulée initiale (p = 0.015)

prolif épithéliale hyperkerat non réac (p élevé)
Hyp verruc, hyperkerat verruc/ verruco-pap

CVO - suspicions de CVO (p = 0.015)

[Lester D R Thompson](#)^{#1}, [Sarah G Fitzpatrick](#)^{#2}, [Susan Müller](#) et al [Head n neck path 2021](#)
consensus for assessment and reporting by pathologists diagnosing PVL
lesions.

299 biopsies from 84 PVL from 6 institutions
oral and maxillofacial and head and neck pathologists



CVO

PRONOSTIC

VS

LVP

CVO avec CEOC \leq 2 mm d'épaisseur
et/ou dysplasie focale
a le pronostic d'un CVO

Hybride CVO - CEOC
a le pronostique d'un CEOC

Mise à jour OMS 2022 tête et cou



Messages à rapporter CVO et LVP

BIOPSIE EN TRANCHE DE PAIN

LONGUE pour que l'anapath compare l'épithélium sain et la lésion

PROFONDE pour ne pas ignorer un CEOC en profondeur

"INCLURE TEL QUEL SANS RECOUPER" écrit par le prescripteur pour le technicien

CVO

VS

LVP

4-5 x l'épaisseur de
l'épithélium

inclusion totale
par l'anapath
pour exclure un CEOC
> 2 mm d'épaisseur

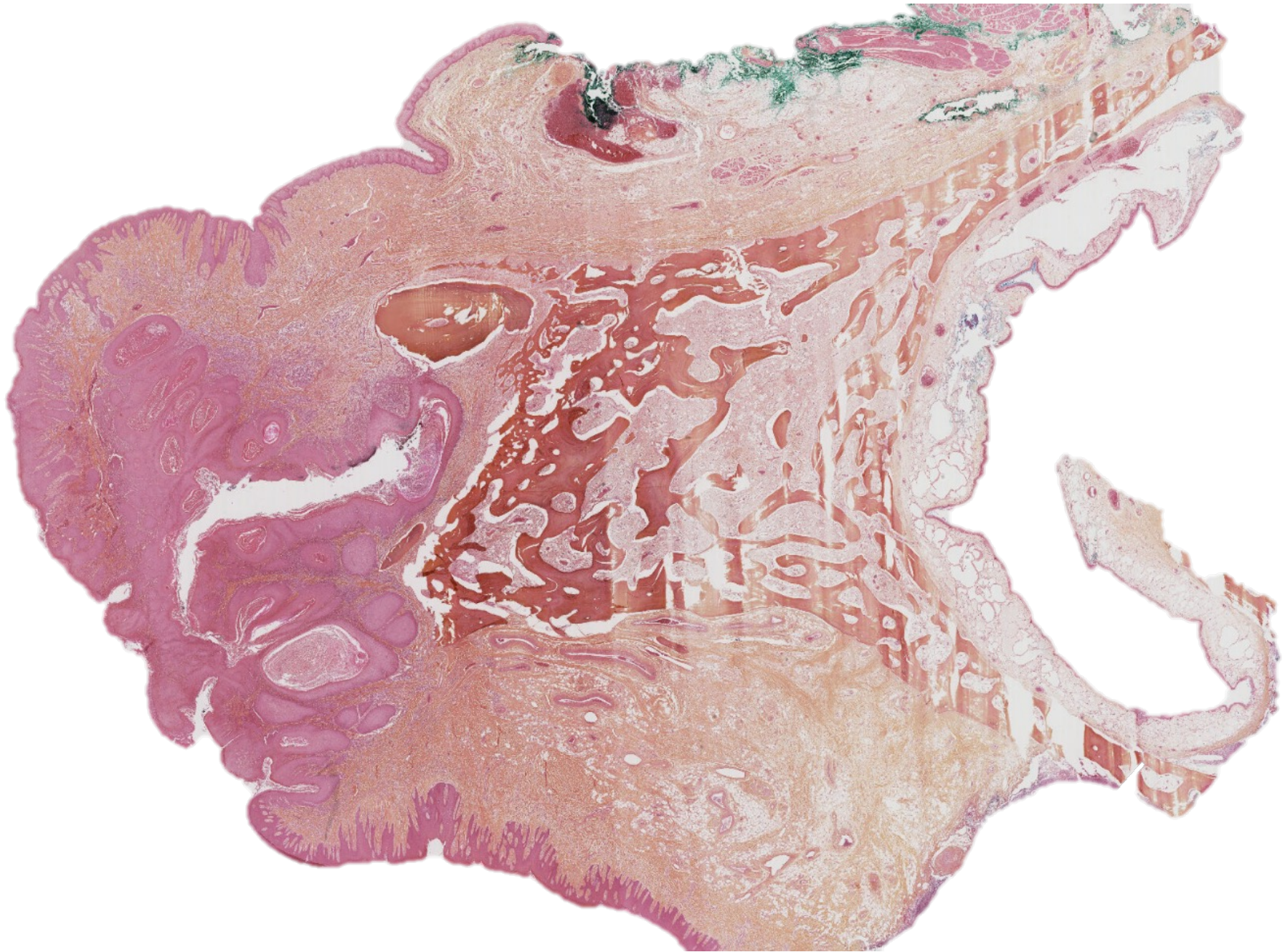
confrontation

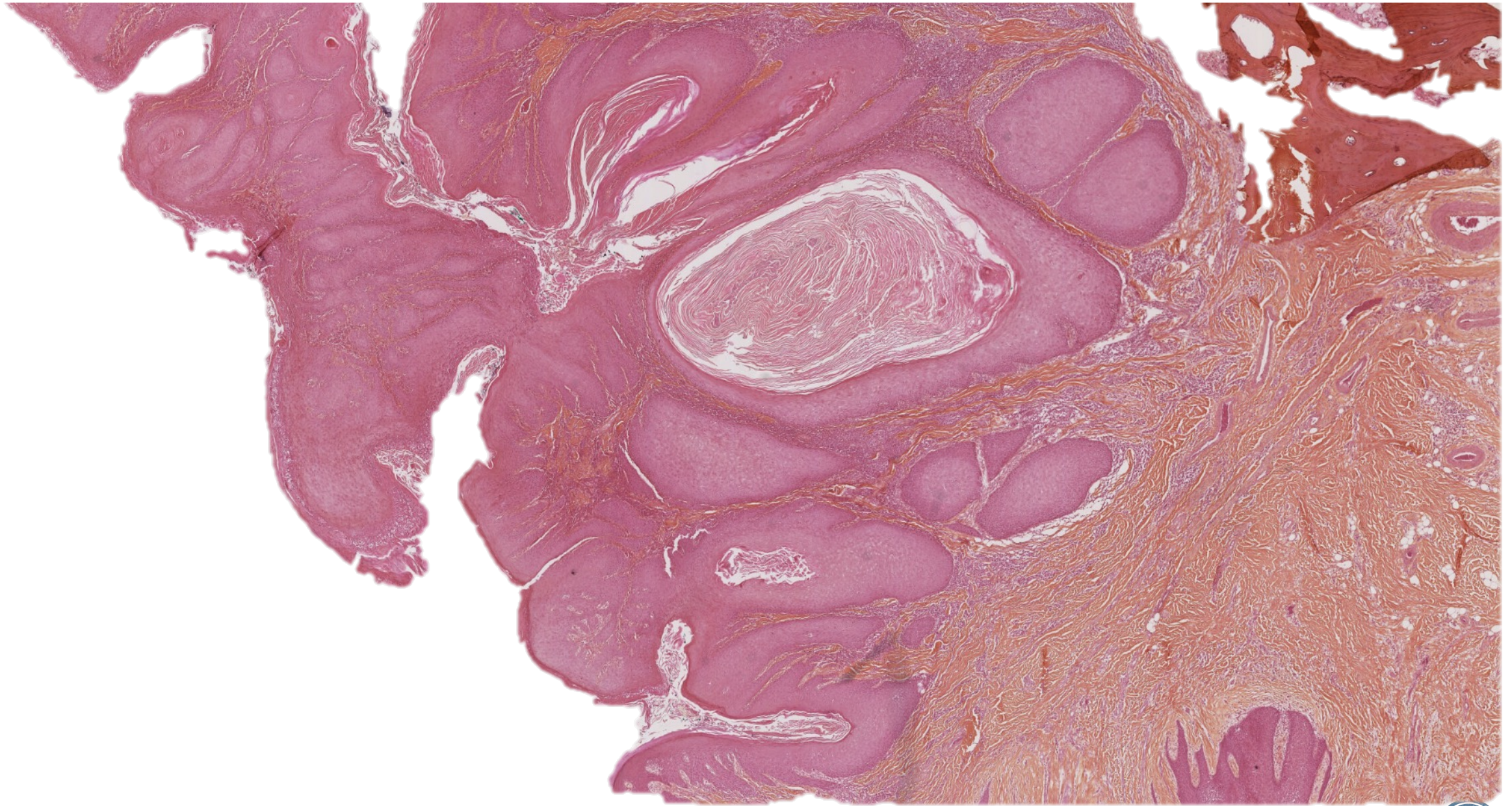
anatomoclinique



Patient de 87 ans, maxillectomie partielle gauche

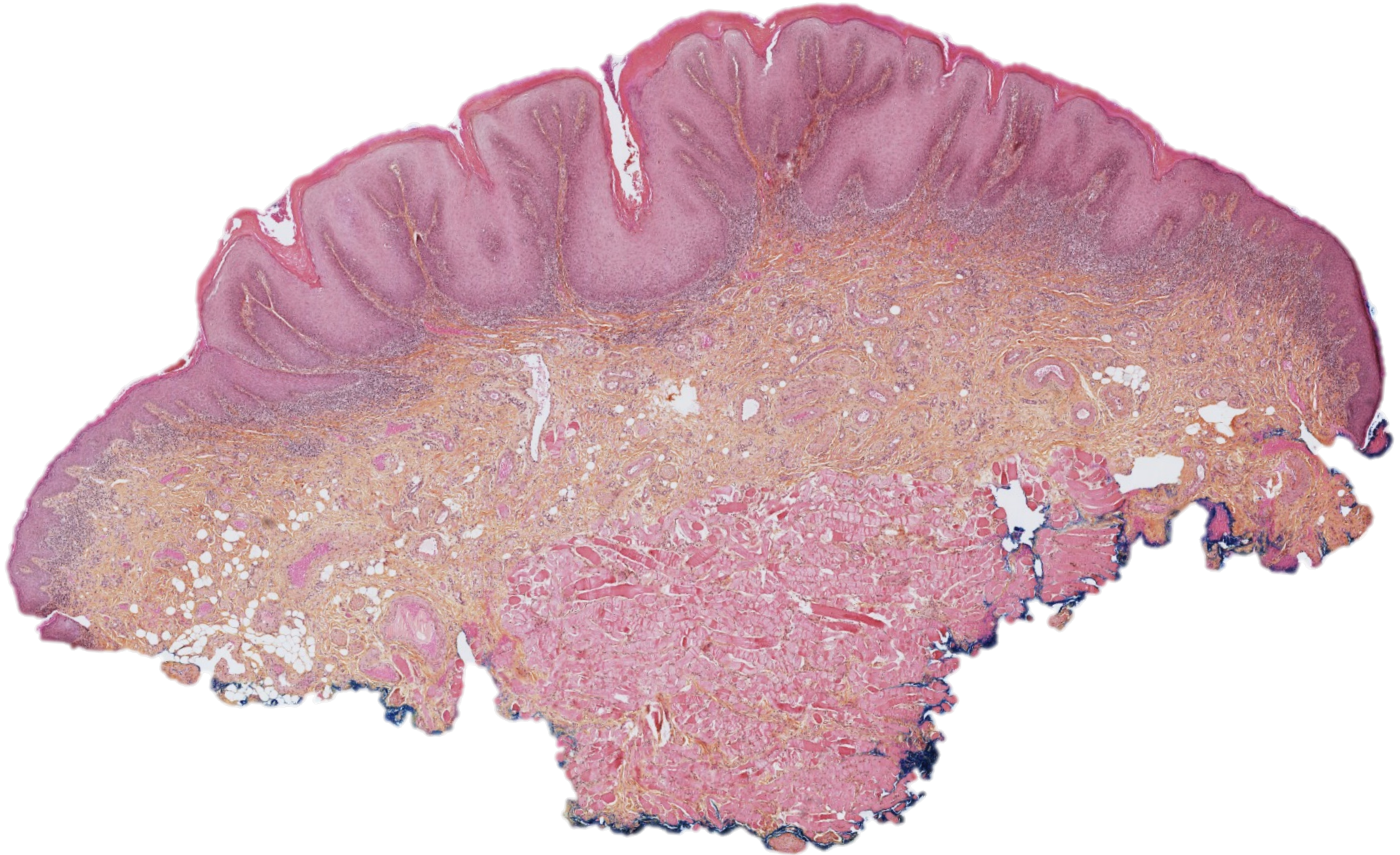


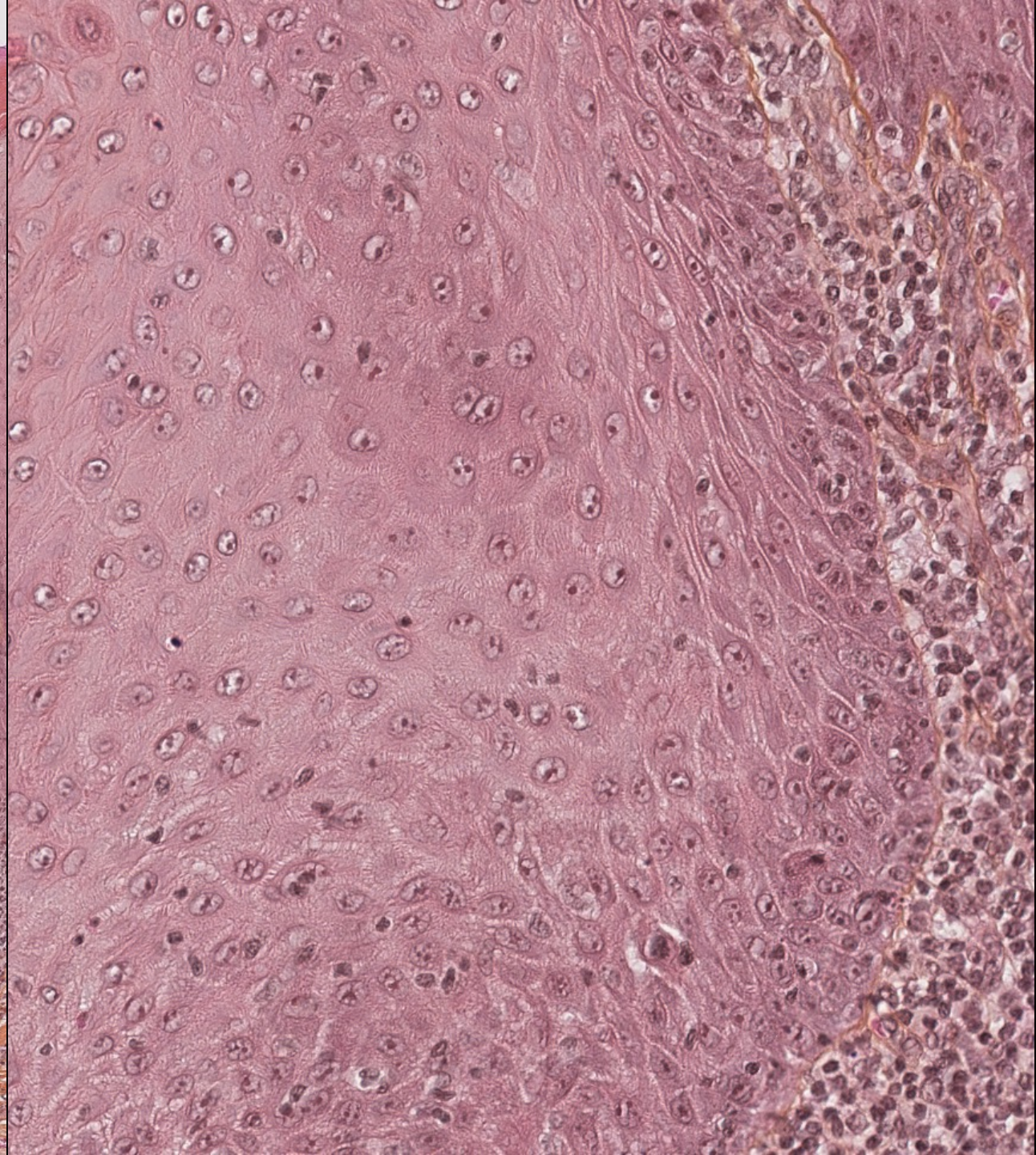
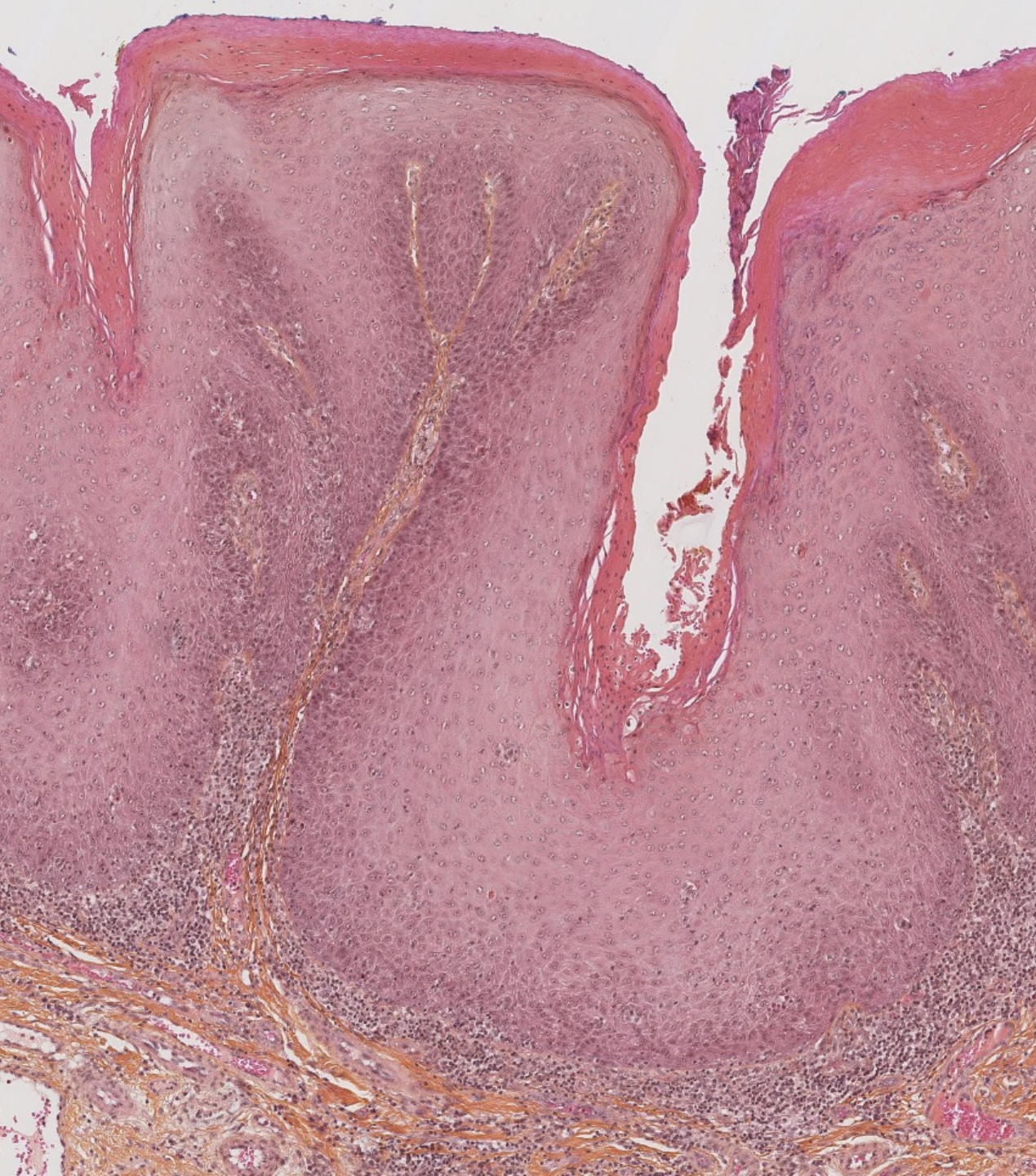




*23PC05872 : Patient 65 ans, GVH buccale chronique.
Lésion bourgeonnante de la lèvre inférieure.*







Conclusion :

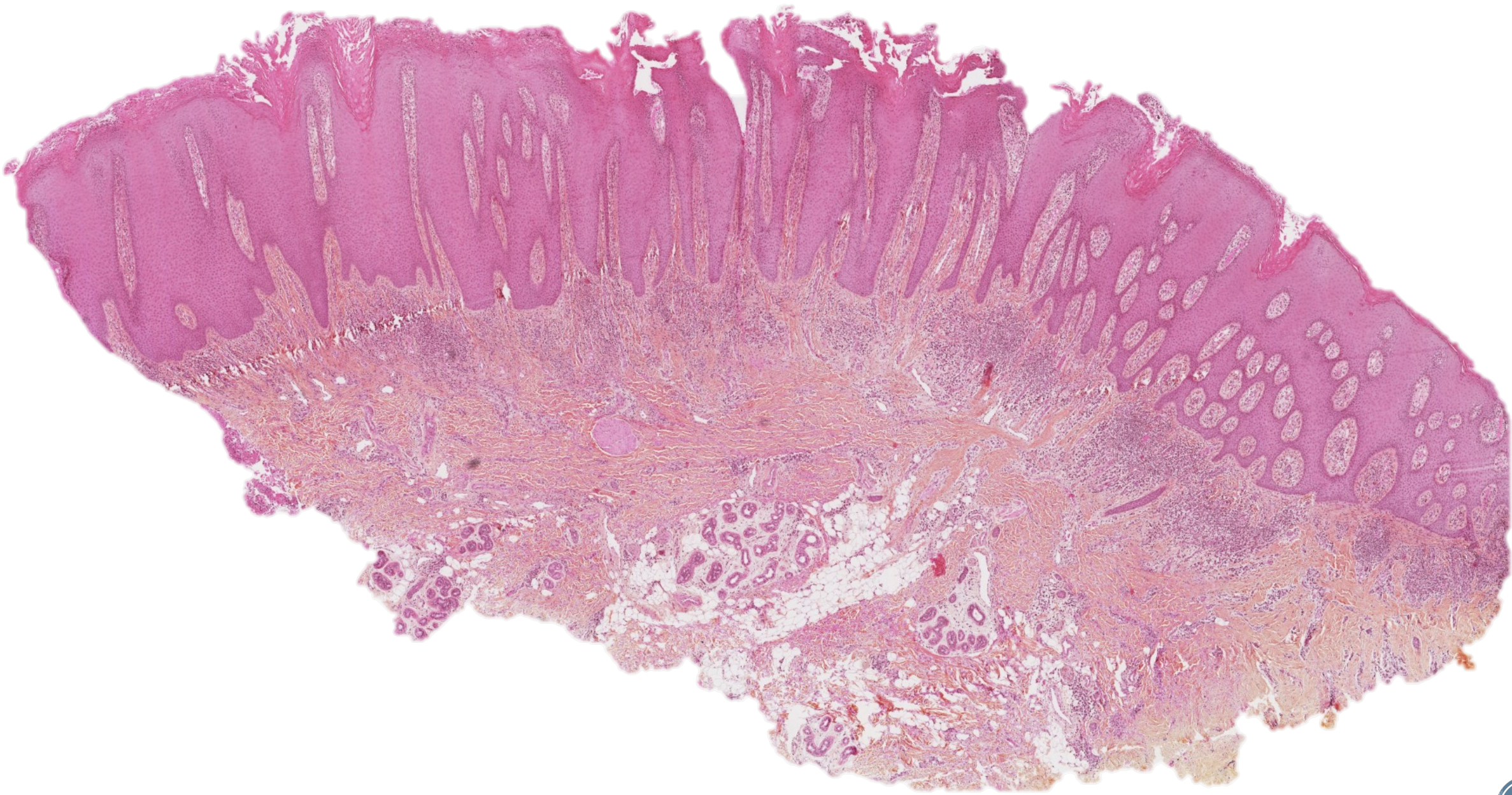
. Carcinome épidermoïde verruqueux sans contingent infiltrant conventionnel associé

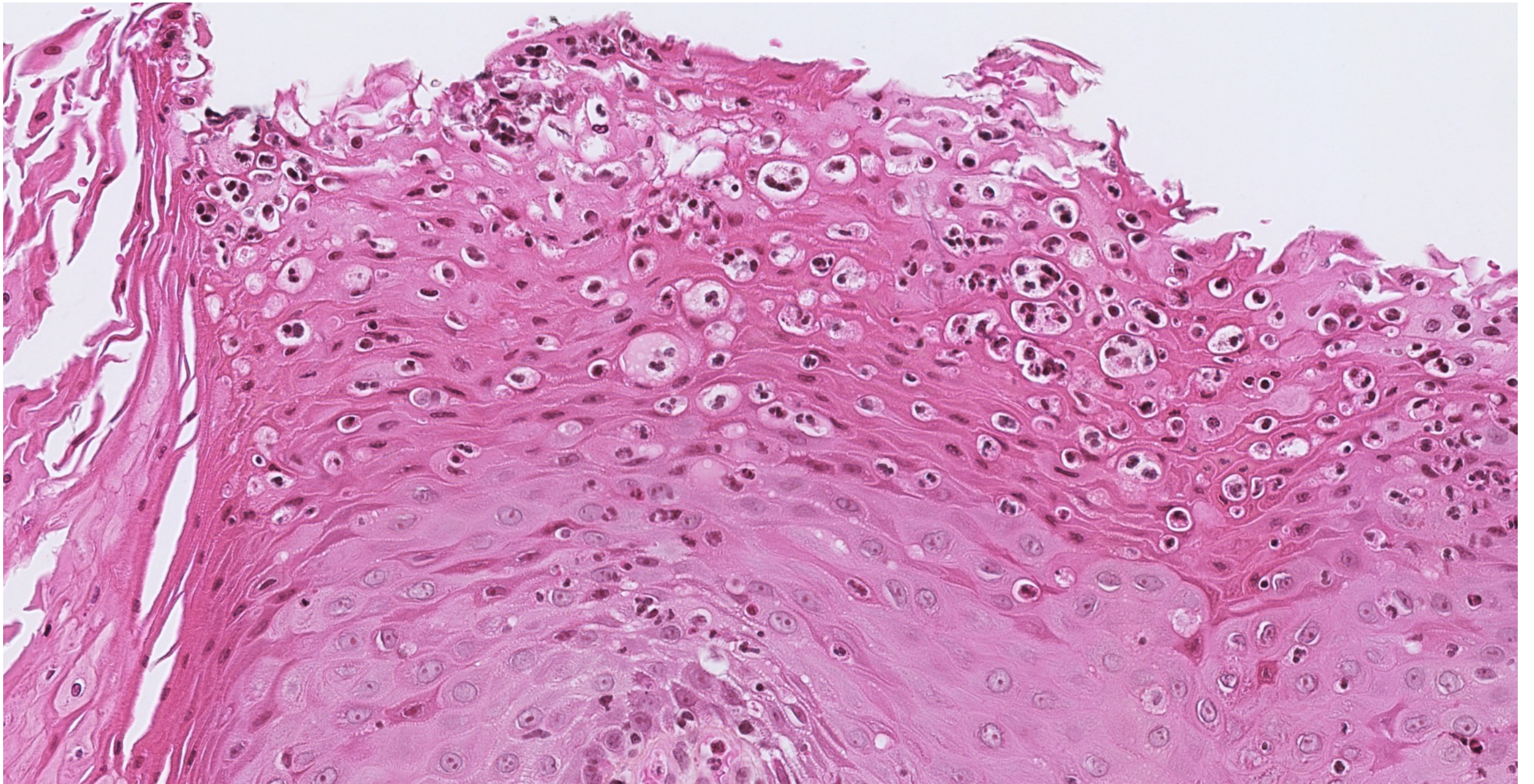


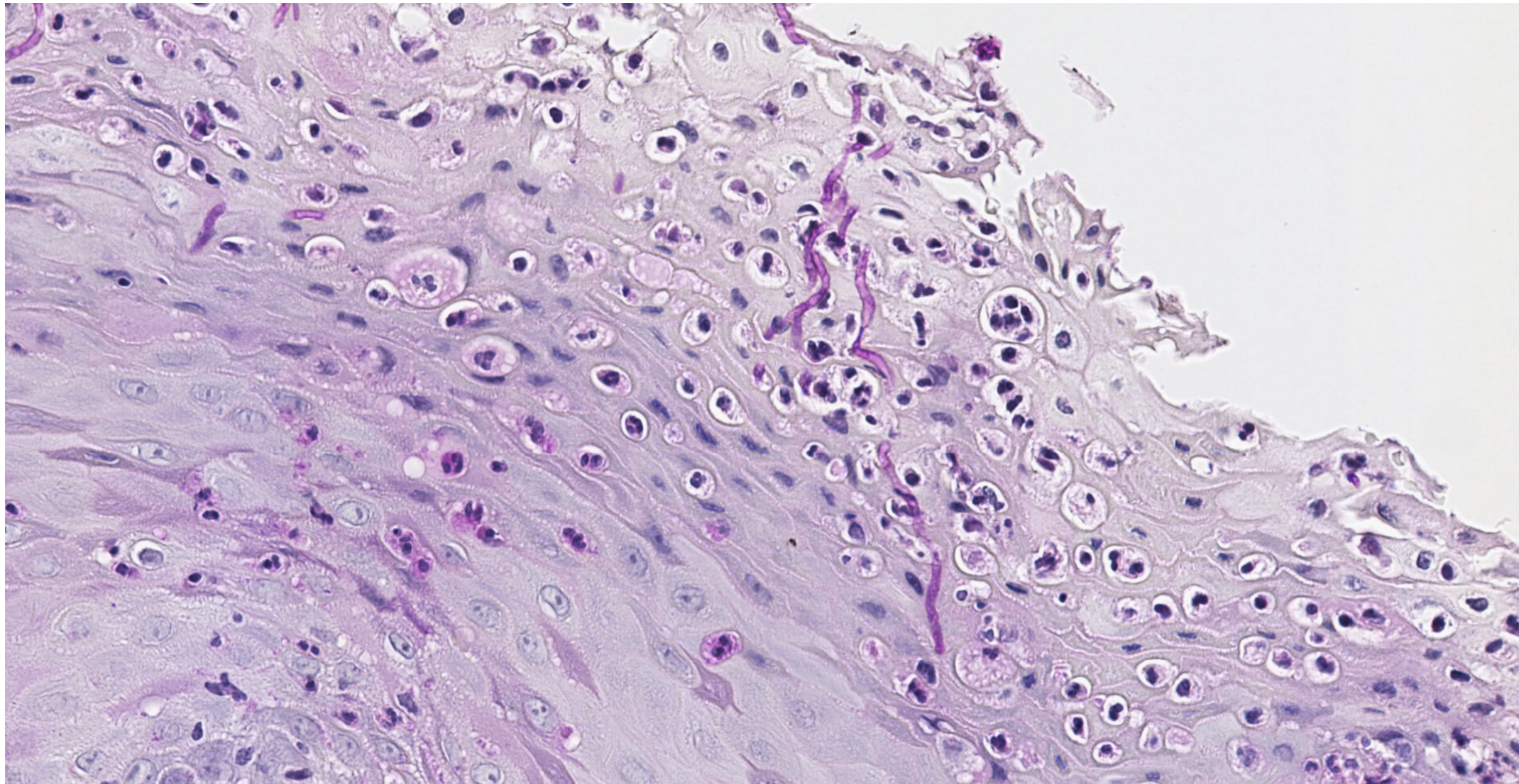
23PC01271 : Patient de 29 ans ayant pour antécédent un ostéosarcome conventionnel de haut grade avec sous type chondroblastique et ostéoblastique d'exérèse complète le 20/07/2017 après chimiothérapie néo adjuvante par 4 API AI (nécrose < 10%).

**Le patient présente actuellement une lésion ulcérobourgeonnante mandibulaire gauche indurée : récidive de l'ostéosarcome ?
Carcinome épidermoïde ?**







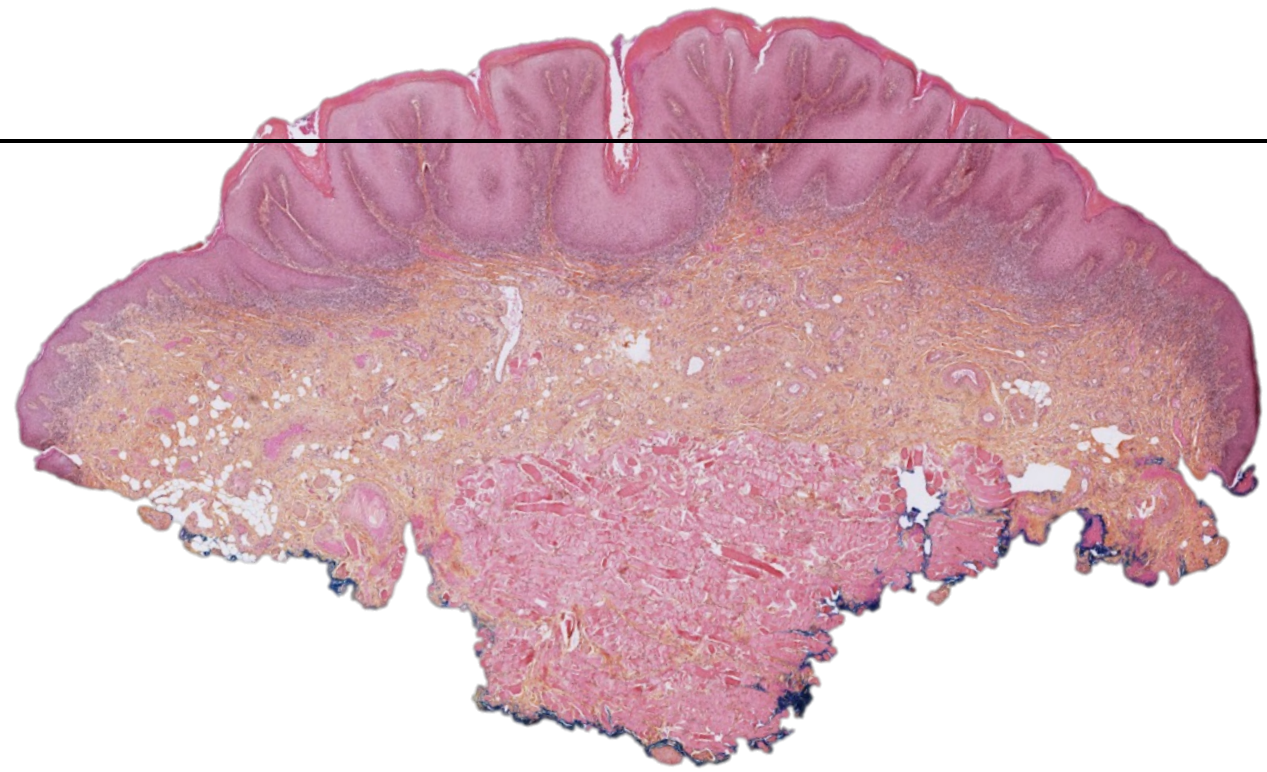
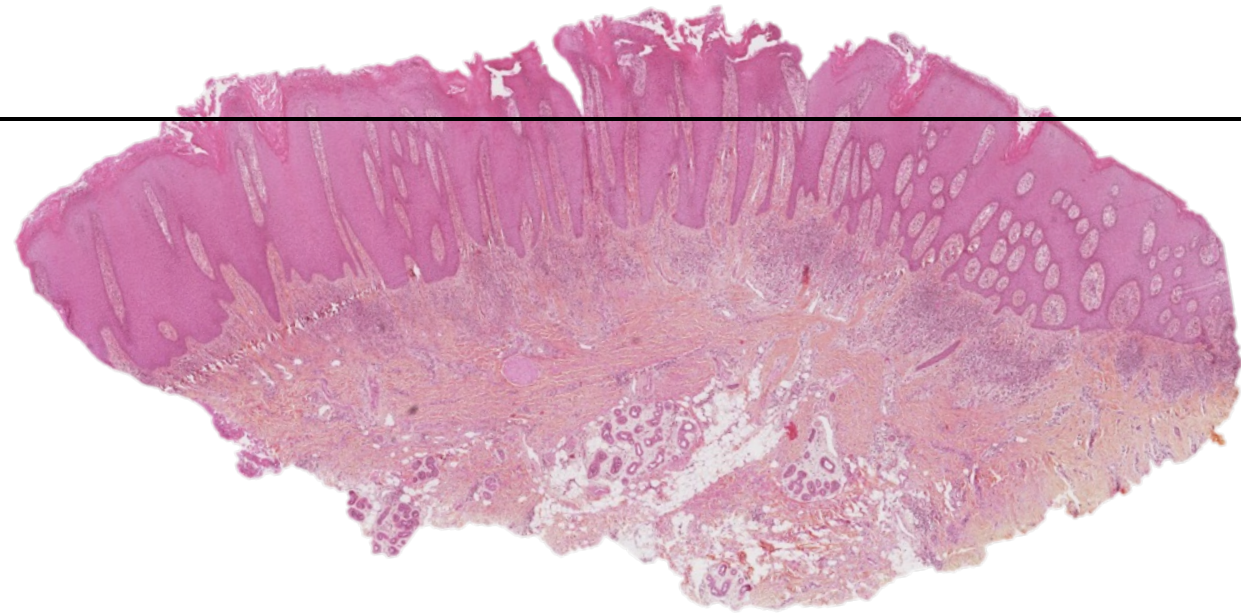


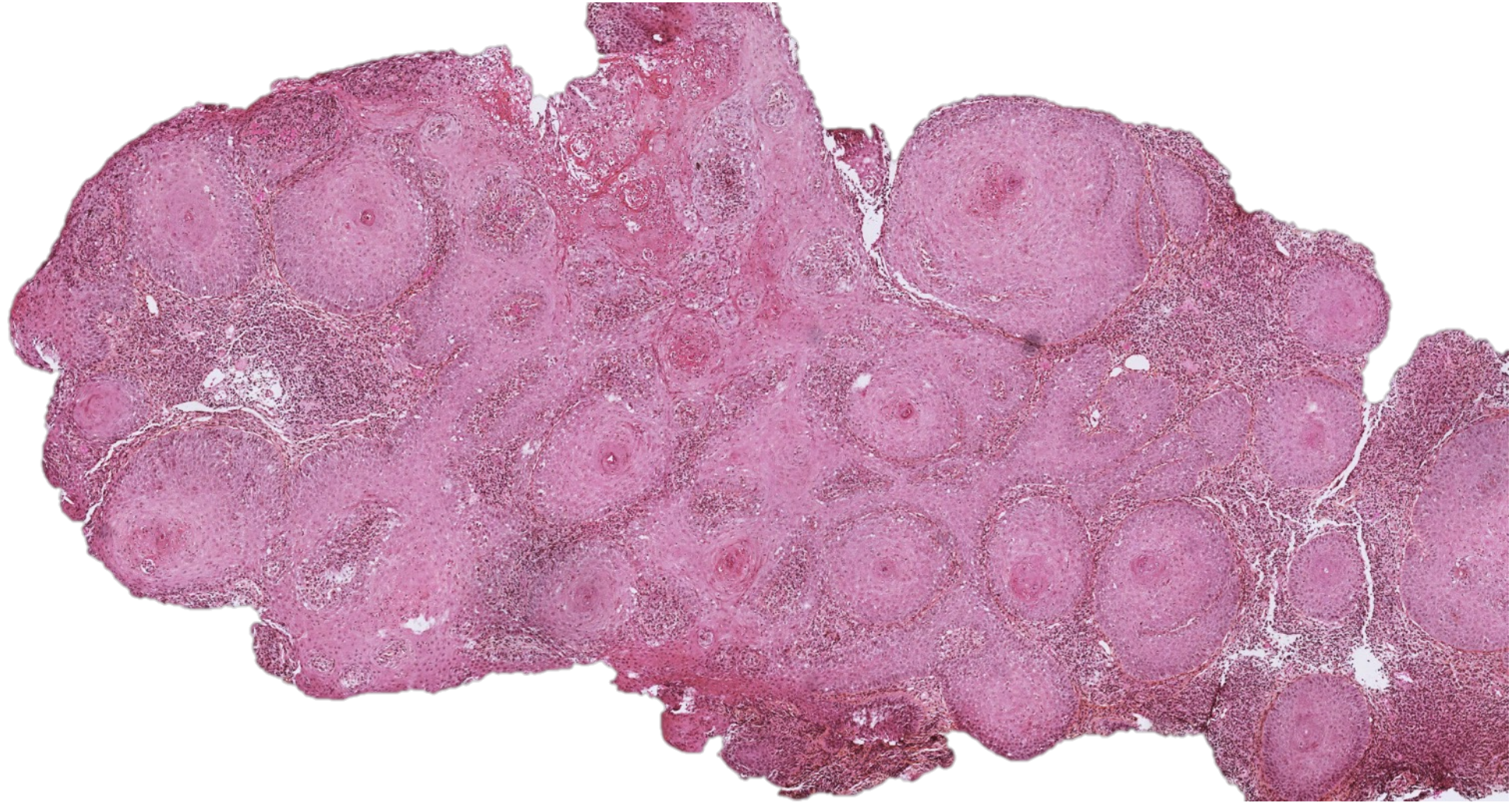
Conclusion :

Lésion ulcéro-bourgeonnante mandibulaire gauche :

- . Ulcération candidosique avec hyperplasie malpighienne verruqueuse réactionnelle.
- . Absence critère de malignité et notamment absence de prolifération carcinomateuse ou sarcomateuse



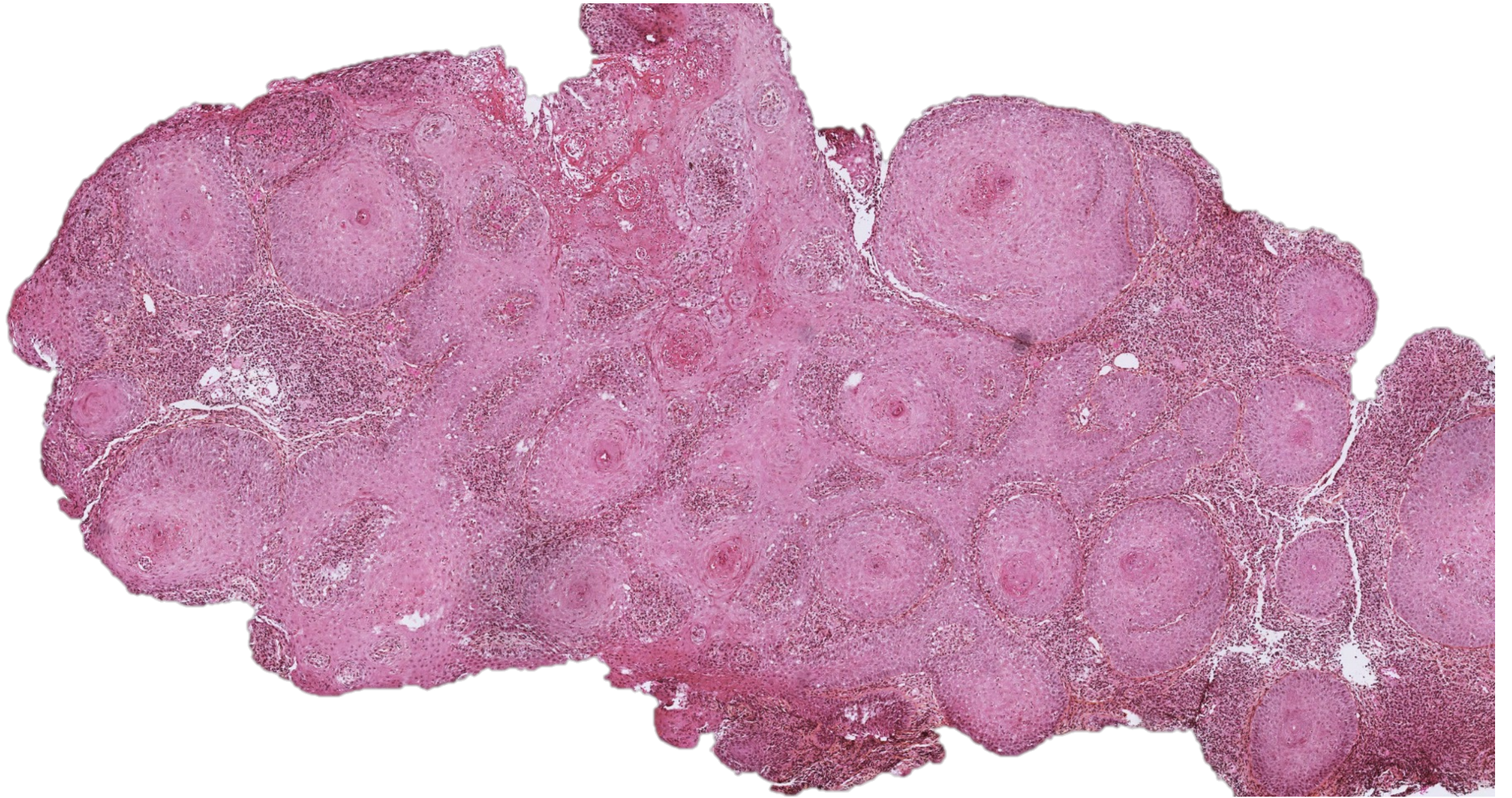


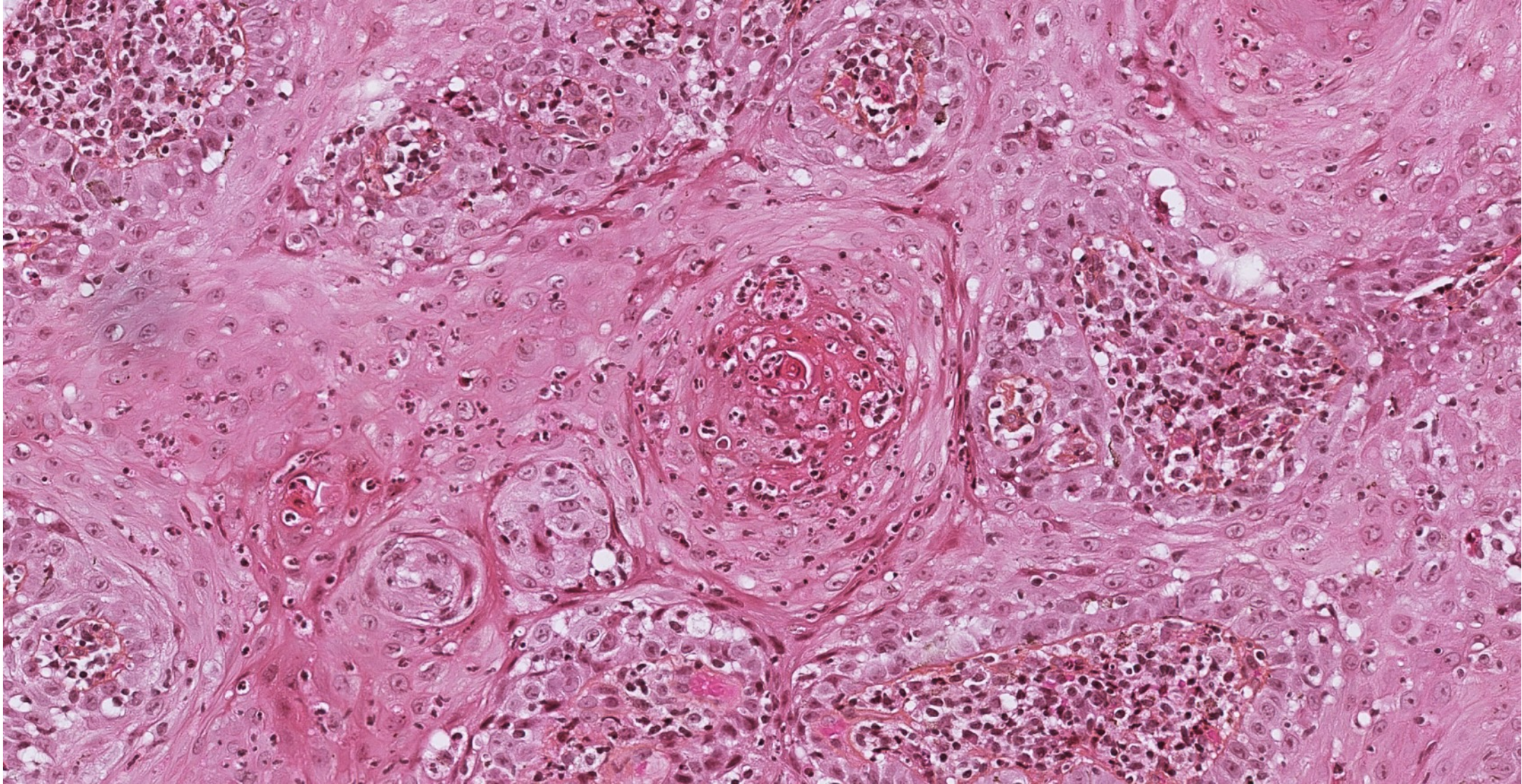


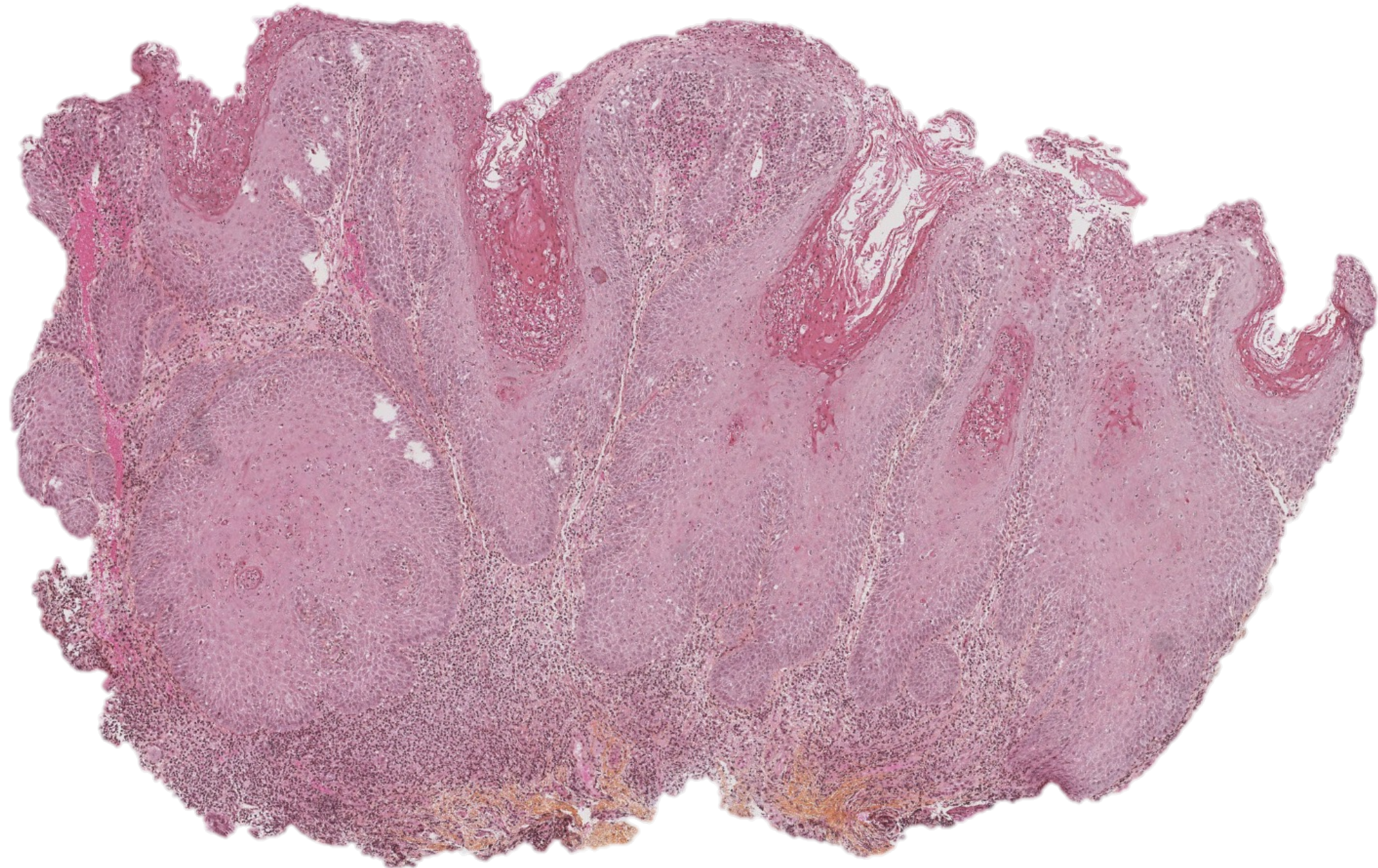
23PC09939 : Patiente de 52 ans avec lésion bourgeonnante oropharynx gauche

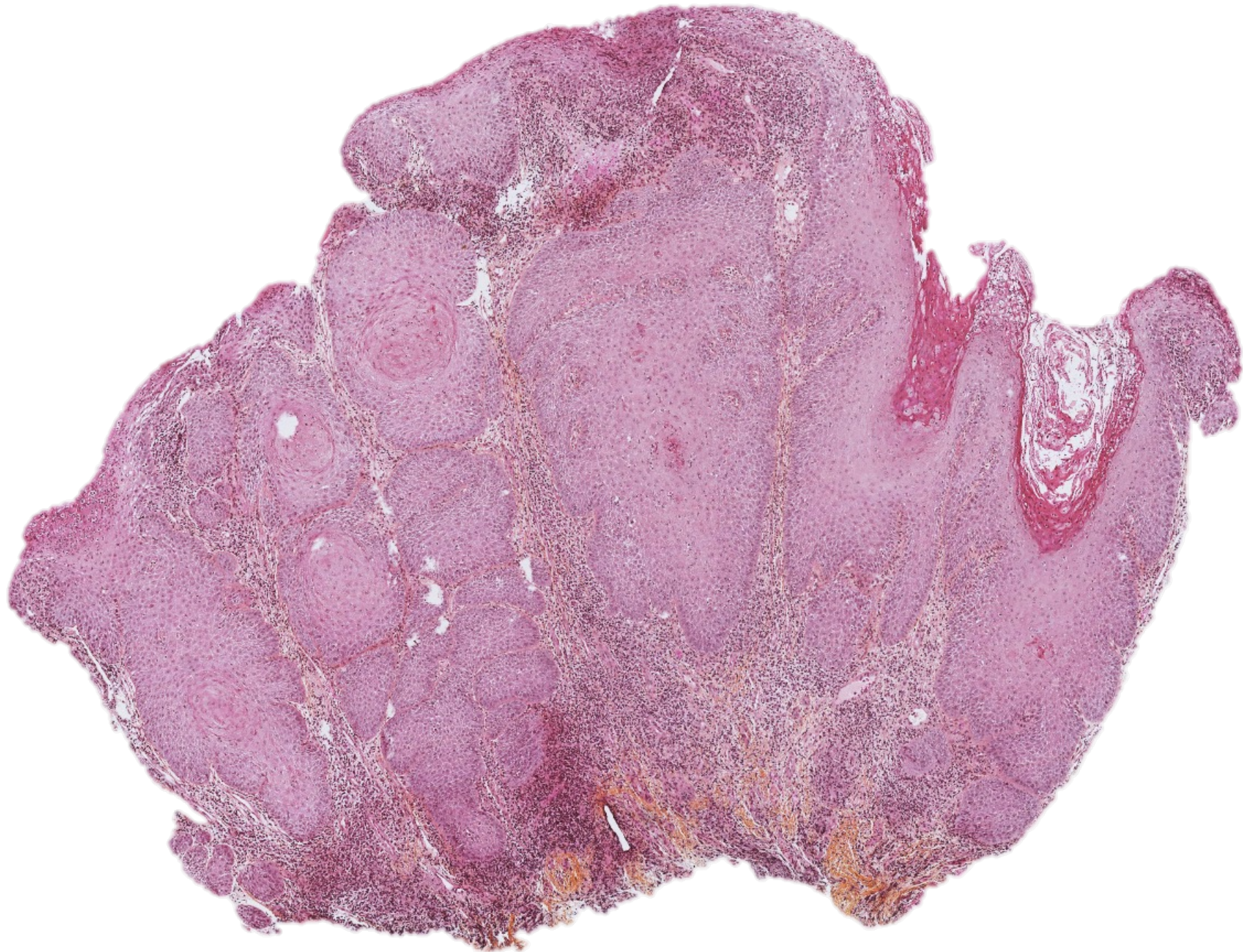












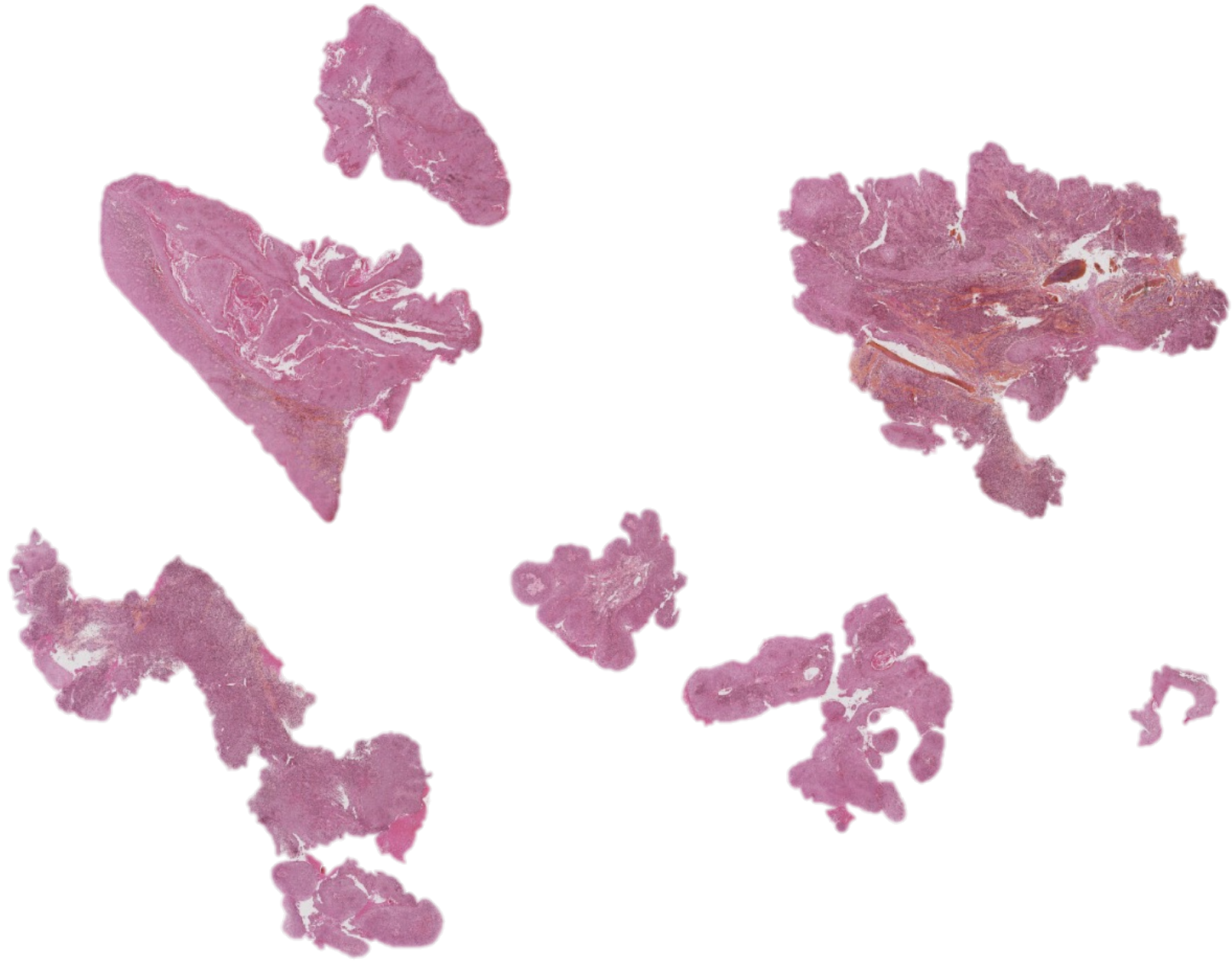
Biopsie de l'oropharynx gauche :

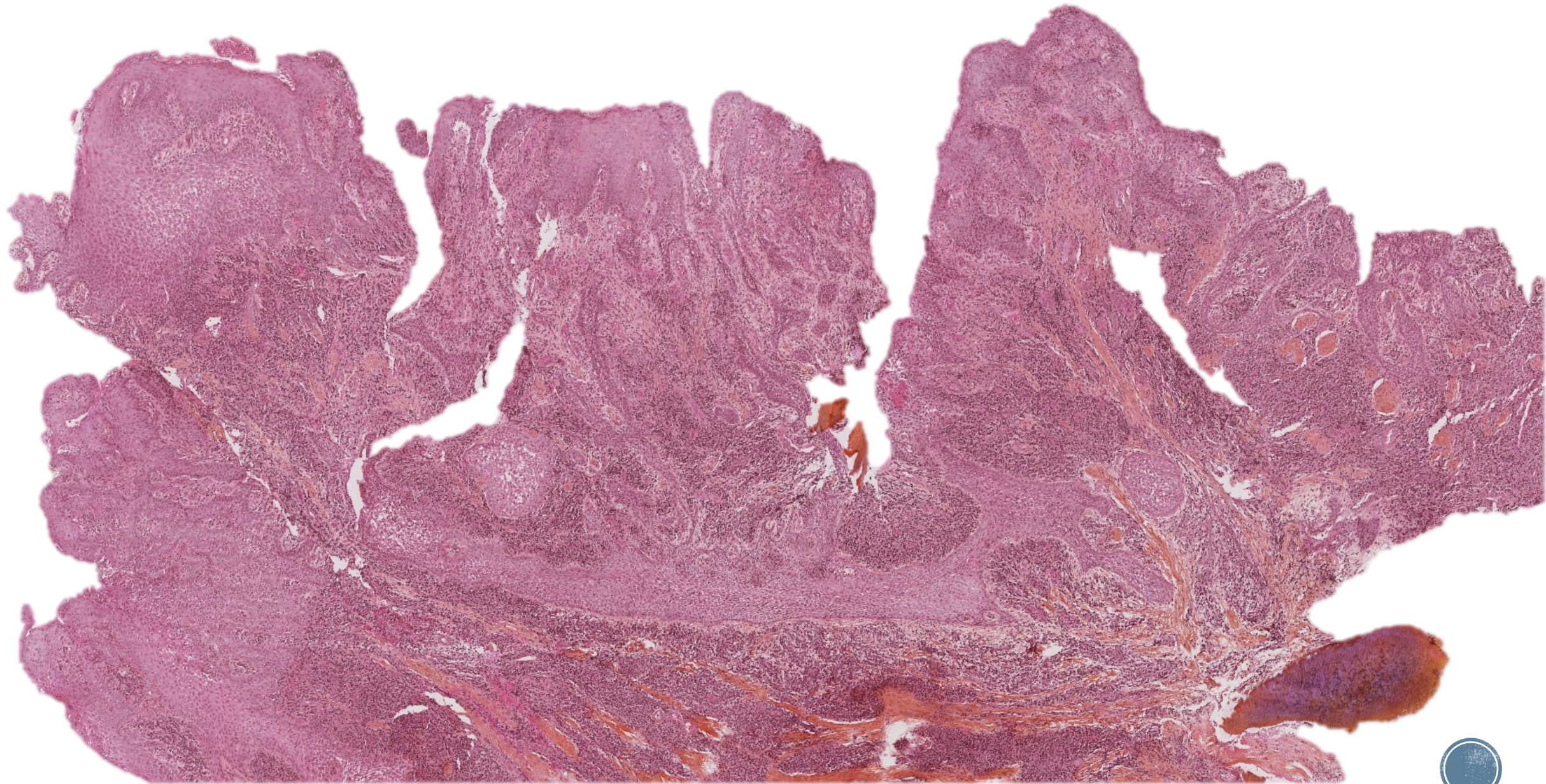
- . Hyperplasie malpighienne papillomateuse endophytique hyperkératosique avec vallées kératosiques faisant évoquer un carcinome verruqueux, de diagnostic difficile sur biopsie.**
- . On ne peut pas éliminer formellement un carcinome épidermoïde infiltrant très bien différencié.**

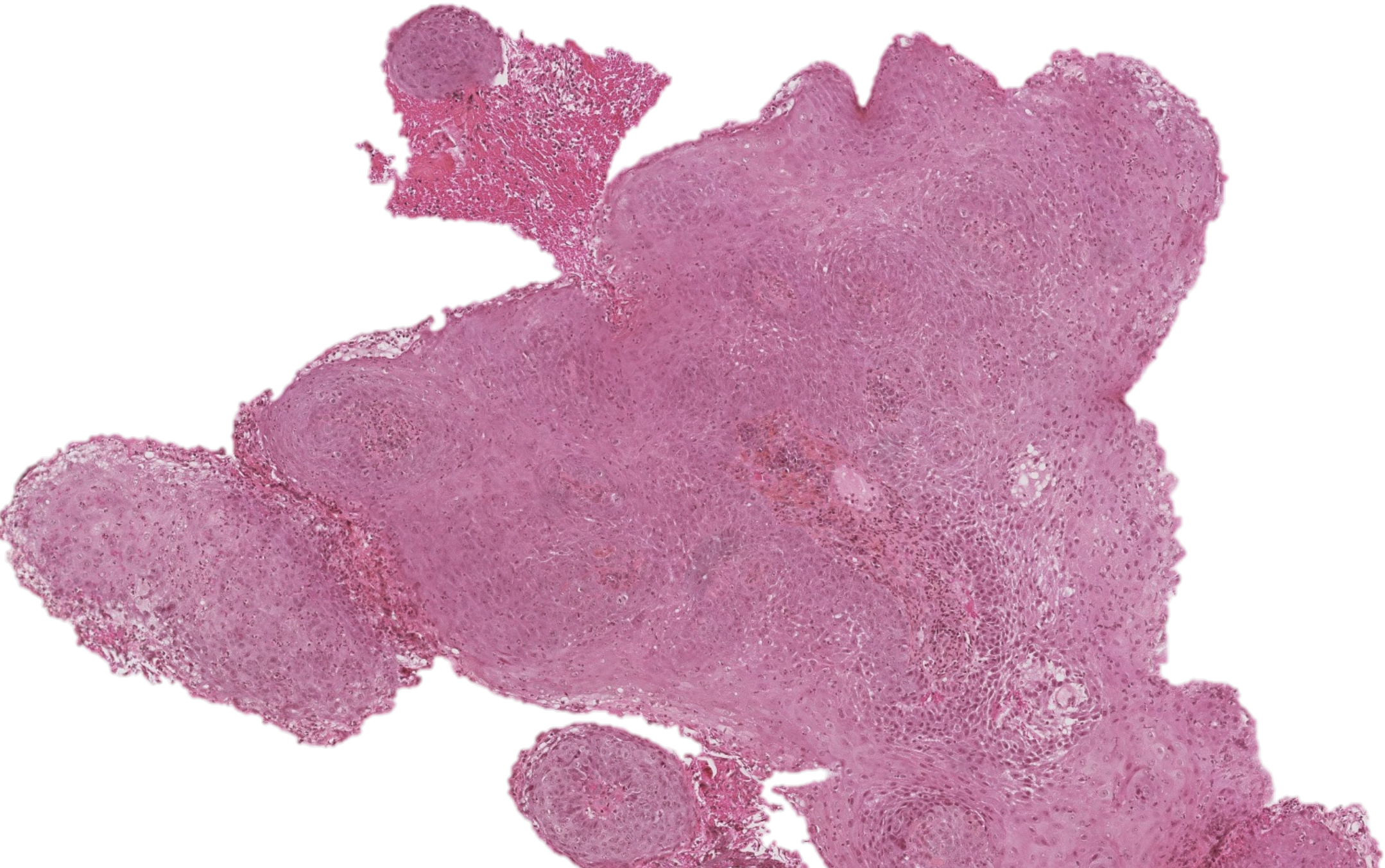


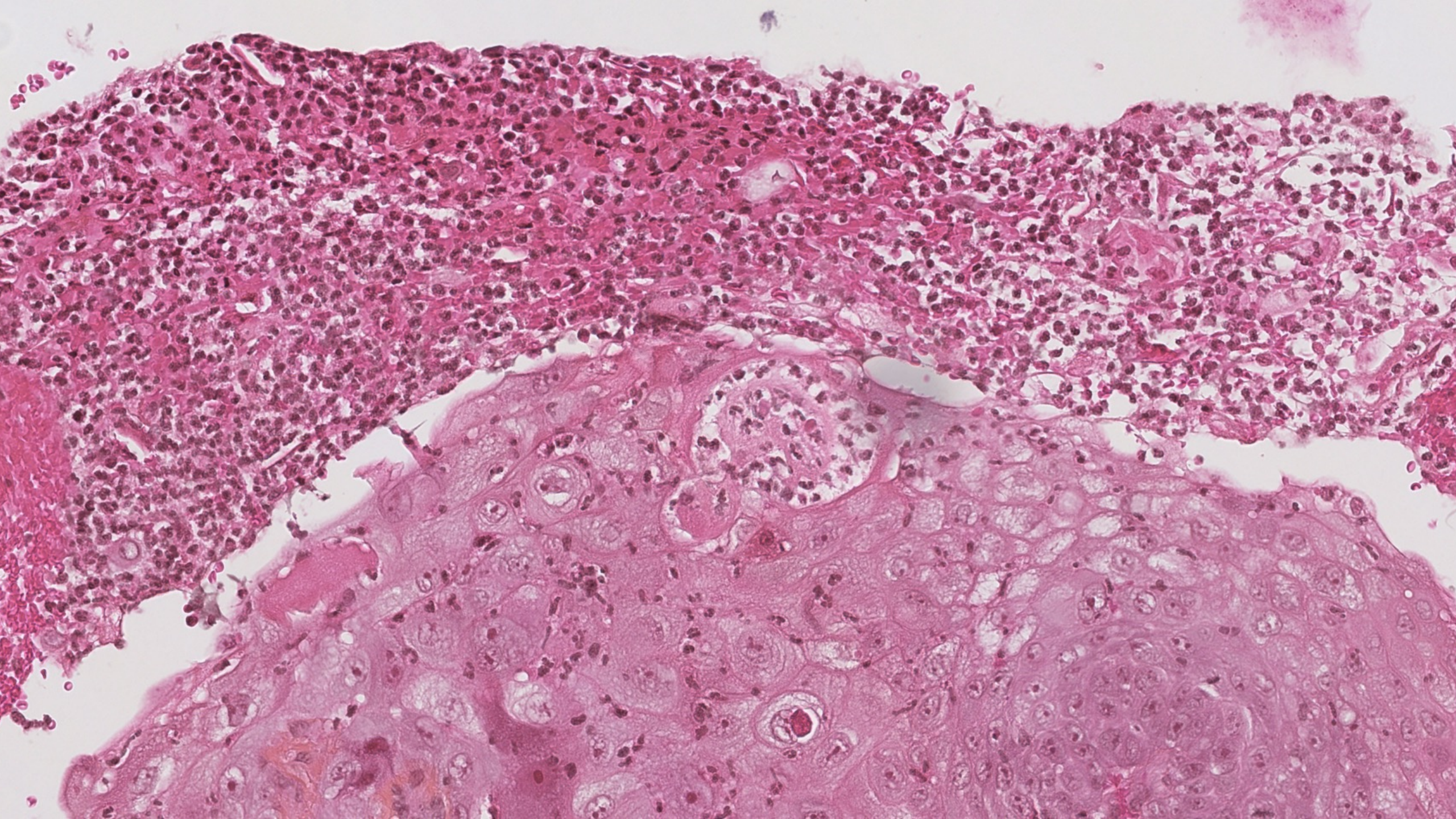
23PC10653 : Patiente de 53 ans avec ulcération centimétrique sur nodule gingival avec lyse osseuse des dents 34 à 36.

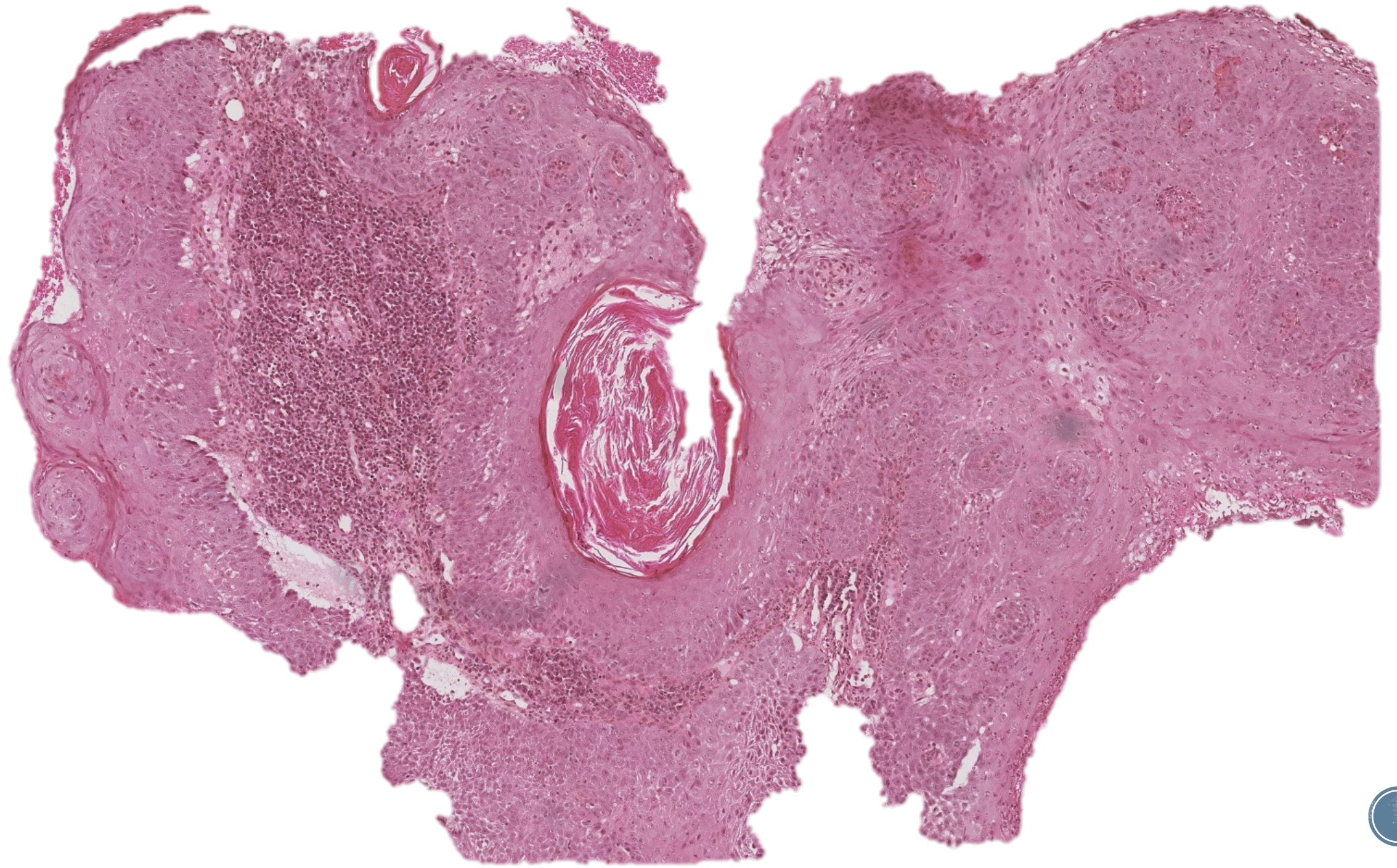


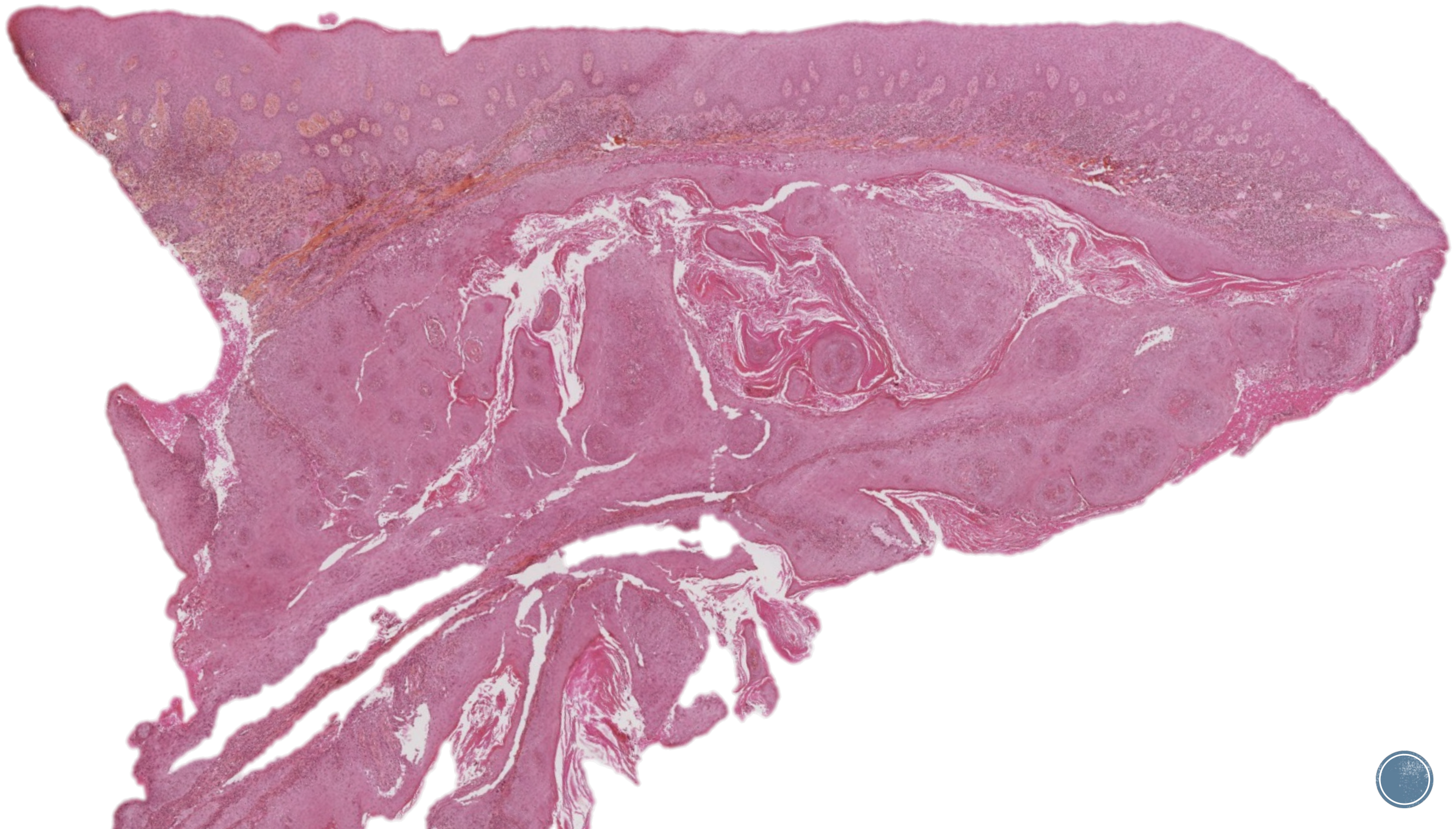










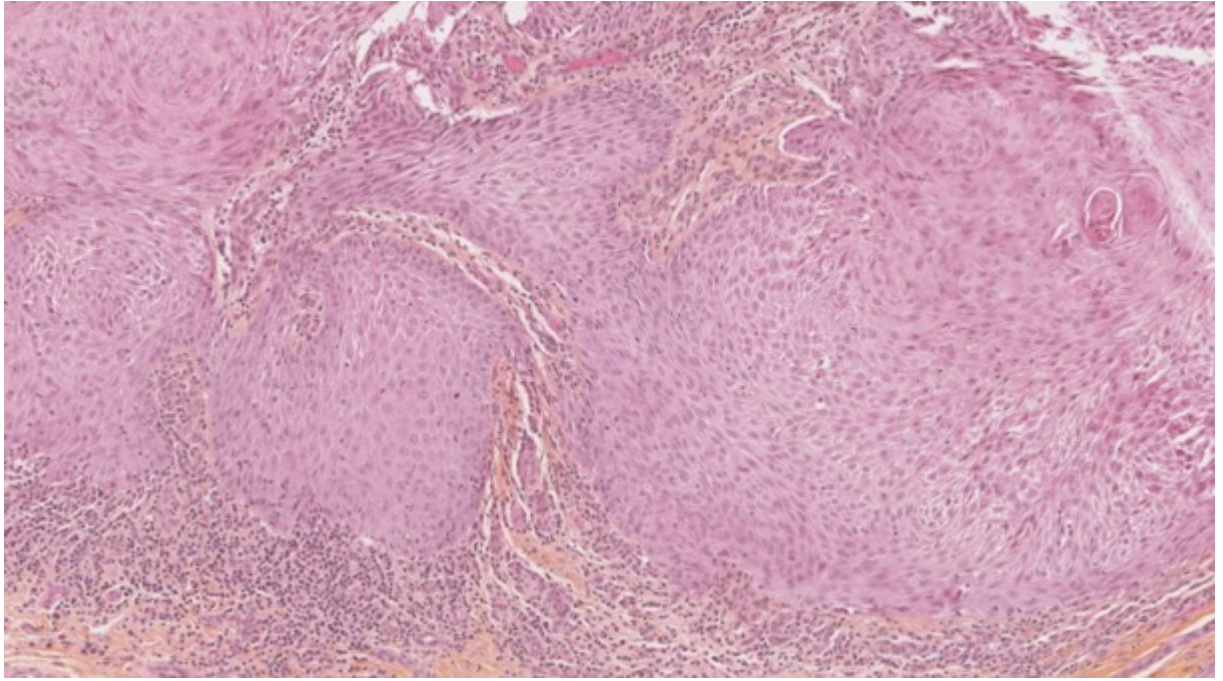
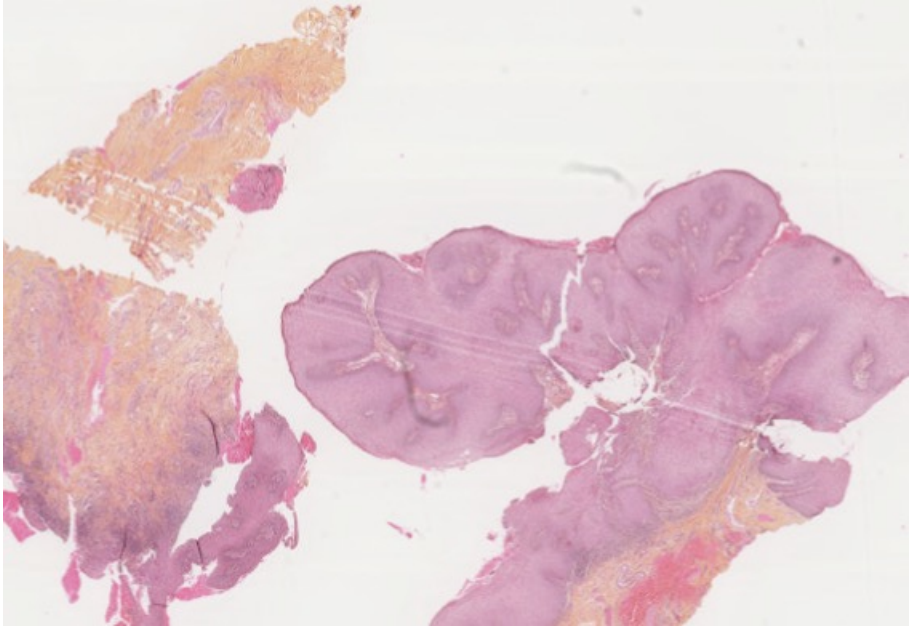


Conclusion :

- . Prélèvements fragmentés et souvent inclus tangentiellement rendant l'interprétation difficile.
- . Ulcération et hyperplasie malpighienne avec atypie d'allure réactionnelle dans un contexte inflammatoire aigu et chronique non spécifique.
- . A noter la présence sur un fragment d'un aspect suspect d'invagination de l'épithélium sous la forme d'une galerie remplie de kératine. Incidence de coupe ? Lésion verruqueuse ? Par ailleurs, au sein du chorion, présence de séquestres osseux. A confronter à l'imagerie.
- . Absence de signe de malignité dans la limite de ces prélèvements.

Pièce opératoire : carcinome cuniculatum





odile R 80ans suivi LPO _ papillome gencive sect3 _ CV gencive sect2s





INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole



EUROPEAN
ACADEMY OF
DERMATOLOGY &
VENEREOLOGY

Toxicités orales des traitements anti-cancéreux: *radiothérapie cervico-faciale, chimiothérapie et thérapies ciblées*

Emmanuelle VIGARIOS

*Praticien Spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer
Consultation des pathologies de la muqueuse buccale
Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole
vigarios.emmanuelle@iuct-oncopole.fr*

Paris, 5 décembre 2023

Quiz

F/58 ans – cancer VADS localement évolué.

Traitée par radiothérapie, chimiothérapie et thérapie ciblée (cetuximab, anti-EGFR)

*Adressée pour une mucite de **grade 3**.*

Quel est l'agent responsable le plus probable? (1 réponse):



1. chimiothérapie (cisplatine, 5FU)
2. Thérapie ciblée
3. radiothérapie cervico-faciale
4. HSV1

Mucite chimio-induite



- toxicité courante, limitant la dose, symptomatique, **impact QV ++**
- lésions initialement distinctes, **diffuses, mal circonscrites**, érythémateuses ou ulcérées - recouvertes d'une pseudomembrane (débris épithéliaux, leucocytes altérés et fibrine)
- ***muqueuse non kératinisée***
- épargne les zones kératinisées
- mucite **digestive** associée fréquente

Mucite chimio-induite



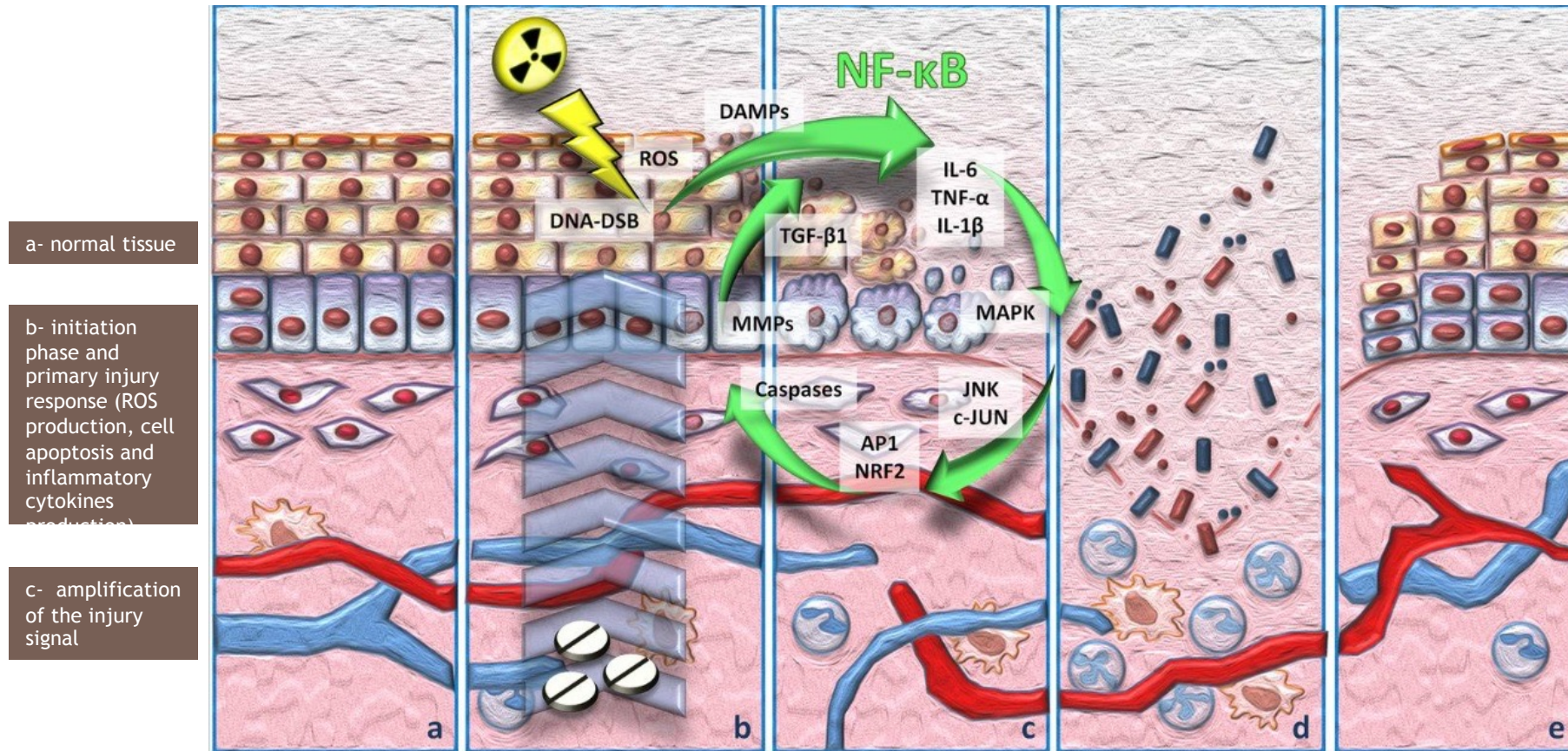
- 4 à 7 jours après le premier cycle
- 20-40% des patients en CT pour un cancer solide
- 80% des patients recevant une CT de conditionnement avant greffe de CSH
- CT les plus mucitogènes: 5FU, cisplatine, cyclophosphamide, méthotrexate, taxane, cytarabine.....*combinaison++*

Mucite radio-induite

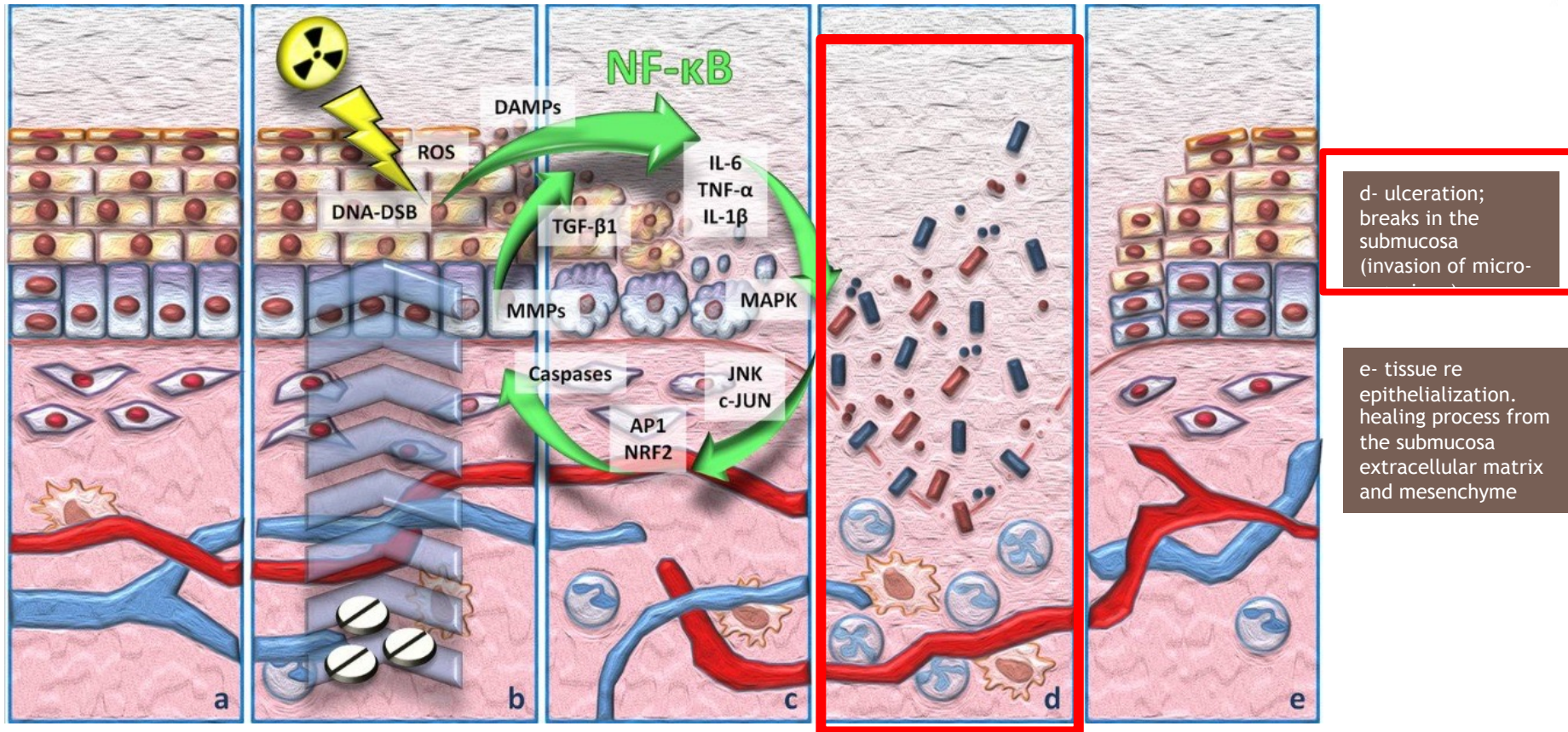


- *près de 90% des patients*
- dans le champ irradié ; muqueuses kératinisées et non kératinisées
- durant la 3^{ème} sem de RT; au-delà de 30 grays
- **toxicité aiguë** la plus pénible et la plus invalidante chez les patients atteints d'un cancer des VADS
- actuellement, **les techniques de radiothérapie tridimensionnelle conformationnelle** et **la radiothérapie à modulation d'intensité** permettent une relative économie des tissus buccaux sains

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCITE



PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCITE



d- ulceration; breaks in the submucosa (invasion of micro-organisms)

e- tissue re-epithelialization. healing process from the submucosa extracellular matrix and mesenchyme

Toxicités orales des *thérapies ciblées*

- moins décrites sauf les mucites des inh mTOR (mTOR inhibitor associated stomatitis)
- le plus souvent rapportées sous le terme générique de « stomatite »

Stomatite : terme général utilisé pour décrire les lésions des muqueuses, les altérations du goût, la sécheresse de la bouche ou la nécrose de la mâchoire

- Toxicités des TC → caractéristiques cliniques très particulières, clairement différentes des lésions buccales classiques observées avec la chimiothérapie ou la radiothérapie des VADS

Lésions aphtoïdes – inh de mTOR (everolimus, temsirolimus)



- superficielles, arrondies, uniques ou multiples, **bien circonscrites**, douloureuses (mIAS)
- muqueuse **non kératinisée**; pas de toxicité digestive associée
- **toxicité la plus fréquente limitant la dose** ; 30 à 50 % de tous les grades, 5 % de grades ≥ 3
- **effet-classe** (everolimus, temsirolimus, sirolimus)
- principalement au cours du **premier cycle (< 8 semaines)**
- **délai median d'apparition : 10 jours**

Rugo HS, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy.

J Clin Oncol 2016; 27: 519-25.

Lésions aphtoïdes – everolimus + exemestane



- **Incidence des mucites de tous grades : 67%** (grade 2= 33%, grade 3= 8%) ;
- **El grave le plus courant entraînant une réduction/interruption de dose**
- **2nde cause la plus fréquente d'interruption**

Lésions aphtoïdes – antiangiogéniques multikinases *; anti HER **



Afatinib**

Sunitinib*



Panitumumab**

Cetuximab**

Mucite sévère - anti-EGFR * + RT cervico-faciale

* *Cetuximab*, ac monoclonal ciblant le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor) – cancer VADS localement évolué



- incidence des mucites de **grade ≥ 3 # 60%**
- **incidence plus importante** par comparaison avec la RT seule
- **défi de prise en charge ++**

Mucite – échelle d'évaluation

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Jejunal ulcer	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, inflammatory and necrotic erosive lesion on the mucosal surface of the jejunum.					
Lip pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort of the lip.					
Lower gastrointestinal hemorrhage	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the lower gastrointestinal tract (small intestine, large intestine, and anus).					
Malabsorption	-	Altered diet; oral intervention indicated	Inability to aliment adequately; TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inadequate absorption of nutrients in the small intestine. Symptoms include abdominal marked discomfort, bloating and diarrhea.					
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.					


PRISE EN CHARGE


toxicités de la CT et RT

INTERVENTIONS	Solid cancer (CT)	H&N	HSCT
Basic oral care			
- <u>MAC oral care protocols</u>	S-LoE3	S-LoE3 (RT)	S-LoE3
- <u>Professional oral care</u>	No guideline- LoE3 EO: <u>pretherapeutic oral and dental screening + treatment</u>	No guideline- LoE3 EO: <u>pretherapeutic oral and dental screening + treatment</u>	No guideline- LoE3 EO: <u>pretherapeutic oral and dental screening + treatment</u>
- <u>Patient education</u>	No guideline- LoE3 EO: <u>benefits of BOC strategies</u>		No guideline- LoE3 EO: <u>benefits of BOC strategies</u>
- <u>Saline or sodium bicarbonate rinses</u>	No guideline- LoE3 / No guideline- LoE3 EO: <u>benefits to improve oral comfort</u>	No guideline-LoE3 / No guideline-LoE3 EO: <u>benefits to improve oral comfort</u>	No guideline- LoE3 / No guideline-LoE3 EO: <u>benefits to improve oral comfort</u>
- CHX		NS- LoE3 (RT)	
Anti inflammatory agents - <u>Benzydamine mouthwash</u>		R- LoE1 (RT <50 grays) R- LoE2 (RT + CT)	
PBM		R- LoE2 (RT) R- LoE1 (RT+CT)	R- LoE1 (high dose CT, with or without TBI)
Oral cryotherapy	R- LoE2 (bolus 5FU)		R- LoE2 (high dose <u>melphalan</u>)

■ prevention ■ treatment MAC : multi agent combinaison

INTERVENTIONS	Solid cancer (CT)	H&N	HSCT
<p>Antimicrobial, coating agents, anesthetics, analgesics</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Topical morphine 0.2% mouthwash</u> - <u>Sucrafalte (topical and systemic)</u> 	NR- LoE2	<p>S-LoE3 (RT + CT)</p> <p>NR- LoE2 (RT) / NR- LoE2 (RT)</p>	
<p>Growth factors and cytokines</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>KGF-1 intra-venous (keratinocyte growth factor)</u> - <u>Topical GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor)</u> 			<p>R-LoE1 (high dose CT + TBI)</p> <p>NS- LoE2</p>
<p>Natural and miscellaneous</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Parenteral glutamine</u> - <u>Oral glutamine</u> - <u>Honey</u> - <u>Chewing gum</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • • • <p>NS- LoE3 (<u>pediatric patients</u>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • S-LoE2 (RT +CT) S- LoE2 (RT or RT+CT) • 	<p>NR- LoE1</p> <ul style="list-style-type: none"> • • <p>NS- LoE3 (<u>pediatric patients</u>)</p>

 prevention

 treatment

PRISE EN CHARGE toxicités des thérapies ciblées

Table 8. Expert opinion recommendations for targeted therapy-associated stomatitis (level of evidence is not applicable for these recommendations from the experts)

Diagnosis	Therapy	Prevention/ treatment	Intervention
Cancer of any kind	All targeted therapy modalities	<p>Prevention</p> <p>Treatment</p>	<p><i>Oral care protocols:</i> Expert opinion suggests that basic oral care protocols be used to prevent stomatitis in all cancer groups and across all targeted therapy modalities</p> <p><i>Sodium bicarbonate containing mouthwash:</i> Expert opinion suggests that patients should rinse their mouth with a bland non-alcoholic, sodium bicarbonate containing mouthwash four to six times a day to prevent stomatitis</p> <p><i>Sodium bicarbonate containing mouthwash:</i> Expert opinion suggests that the frequency of the bland non-alcoholic, sodium bicarbonate containing mouthwash be increased, if necessary, up to each hour to treat stomatitis</p> <p><i>Chewing gum, candy, salivary substitutes or sialogogues:</i> Expert opinion suggests that sugarless chewing gum or candy, salivary substitutes or sialogogues in patients with oral dryness should be considered to treat oral dryness</p> <p><i>Analgesics:</i> Expert opinion suggests that adequate pain management, e.g. anesthetic mouthwashes (viscous lidocaine 2%), coating agents, or systemic analgesics following the WHO pain management ladder may be provided to treat pain from stomatitis. If patients find the mouthwash painful, they should be advised to use one of these approaches beforehand</p> <p><i>Analgesics:</i> Expert opinion suggests that, with moderate pain, a topical NSAID (e.g. amlexanox 5% oral paste) may be considered to treat moderate pain from stomatitis. When NSAIDs are not tolerated, consider acetaminophen (paracetamol) as maintenance therapy in combination with an immediate release oral opioid or fast acting fentanyl preparation (e.g. 50 µg fentanyl nasal spray) to relief pain short term, for instance before dinner. Fast acting fentanyl preparations are registered for patients who are already treated with opioids, they may also be considered in this population because of their short-term pain relief</p> <p><i>Analgesics:</i> Expert opinion suggests that with persistent severe pain more aggressive pain management may be considered to treat severe pain from stomatitis. Since oral complaints can complicate administration of drugs by mouth, one should consider other kinds of administration routes, such as transdermal or intranasal routes</p> <p><i>Other treatments:</i> Expert opinion suggests that other treatments, such as coating agents, topical analgesic or anti-inflammatory agents, topical anesthetics, and alternative mouthwashes may be considered to treat stomatitis</p> <p><i>Steroids, topical:</i> Expert opinion suggests that with ulcers topical high potency corticosteroids should be considered first: dexamethasone mouth rinse (0.1 mg/ml) in case several locations of the oral cavity is involved or difficult to reach ulcerations, clobetasol gel or ointment (0.05%) in case of limited locations and easy to approach ulcers to treat mIAS</p> <p><i>Steroid, intralesional injection:</i> Expert opinion suggests that, with no ulcer resolution, intralesional steroid injection (triamcinolone weekly, total dose 28 mg) in conjunction with oral expert AND topical clobetasol gel or ointment (0.05%) should be considered to treat mIAS</p> <p><i>Steroids, systemic:</i> Expert opinion suggests that for highly symptomatic ulcers and for recurrent ulcers or oesophageal lesions, systemic corticosteroids as initial therapy to bring symptom under control quickly (high-dose pulse 30–60 mg or 1 mg/kg) oral prednisone/prednisolone for 1 week followed by dose tapering over the second week should be considered to treat mIAS</p>

■ SUGGESTIONS IN FAVOR OF AN INTERVENTION: based on expert opinion [17, 18].

- Only suggestions in favor for intervention
- **PREVENTION:** BOC protocols + bicarbonate mouthwashes
- **TREATMENT:**
 - Sodium bicarbonate containing mouthwash
 - Chewing gum, candy, salivary substitutes or sialogogues
 - Analgesics (topic, oral, transdermal or intranasal routes)
 - Corticosteroids (topic, intralesionnel, systemic)

En pratique ...

→ PREVENTION

Basic oral care and oral hygiene recommendations:

- Tooth brushing two or three times a day with an ultra-soft or soft toothbrush with fluoride toothpaste (in case of burning, use minimally flavored toothpaste, e.g., children's toothpaste/gel, dry mouth children's toothpaste/gel)
- Flossing/interdental cleaning after each meal
- Mouth washing with bland solutions four to six times a day (sterile water, normal saline, or sodium bicarbonate)
- Cleaning removable dental prostheses
- Consider oral moisturizers
- To avoid:
 - Alcohol-containing rinses and toothpaste with sodium lauryl sulfate
 - Alcohol or peroxidase containing mouthwash products
 - Antifungal or antimicrobial products without specific indications
 - Spicy, acidic, hard, crunchy and/or high temperature food
 - Alcoholic drinks
 - Tobacco

→ **Patient
education**

Examen BD pré-thérapeutique indispensable :

- dépister et traiter des foyers infectieux dentaires ou parodontaux
- éliminer les sources de traumatismes
- détecter des anomalies muqueuses pré-existantes
- **instaurer un suivi régulier**

En pratique ...

➔ TRAITEMENT : non standardisé

- **soins de bouche de base** (HBD ++)
- **corticothérapie** (topique (clobetasol 0.05% crème; bdb prednisolone), intralésionnelle (triamcinolone))
- **bdb de morphine** (0.2%, seringue préremplie)
- analgésie systémique **morphinomimétique** ou **non morphinomimétique**
- fentanyl sublingual ou pulvérisation nasale (accès douloureux paroxystique)
- **photobiomodulation** (grade 2 ou inf)
- **modification dose** (reduction/interruption)
- **décalage de session de RT**

AUTRES TOXICITES

Anti-angiogéniques

- effet inhibiteur sur la néoangiogénèse des tumeurs;
- **Anticorps monoclonaux:** inhibition du VEGF (vascular endothelial growth factor) (bevacizumab, ramucirumab)
- **Inhibiteurs de tyrosine kinase:** ciblent les récepteurs angiogéniques (*vascular endothelial growth factor receptor-VEGFR*, *platelet-derived growth factor receptor-PDGFR*), et d'autres voies de signalisation (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, cabozantinib).





bevacizumab

Vigarios E, Epstein J, Sibaud V. Oral mucosal changes and mucositis induced by targeted anticancer therapies.
Support Care Cancer 2017; 25: 1713-39.



bevacizumab



2 mois après arrêt

Anti-angiogéniques- hyperkératoses/ hyperplasies muqueuses

sorafenib



Inhibiteur de BRAF* - lésions hyperkératosiques

Mélanome muté BRAF V⁶⁰⁰ ou non résécable

*vemurafenib, dabrafenib, encorafenib en monothérapie



- carcinome épidermoïde, papillomes, kératoacanthome, kératose pilaire-like
- activation paradoxale de la voie MAP-Kinase dans les kératinocytes BRAF non mutés

Inhibiteur de BRAF* - hyperkératoses/hyperplasies muqueuses/carcinome



- asymptomatique, multifocale
- prédomine sur la linea alba et gencive marginale
- muqueuse K et non K
- prise en charge : abstention; surveillance mensuelle et biopsie au moindre doute si lésion atypique

Inhibiteur de BRAF* en combinaison avec inhibiteur de MEK



- Diminution de l'incidence des hyperkératoses cutanéomuqueuses
- BRAFi + MEKi → blocage de la voie de la MAP kinase en aval

Carlos G et al. Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma.
JAMA Dermatol 2015; 151: 1103-9.

Sanlorenzo M et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma.
J Am Acad Dermatol 2014; 71: 1102-9.

Inhibiteur sélectif de pan-FGFR

Target: FGFR 1-4 (selective)

Drugs: Pemigatinib, derazantinib, futibatinib, erdafitinib, rogaratinib

Indications: lung, urothelial and breast cancers; glioblastoma



- xérophtalmie, xérose, modifications capillaires, toxicités unguéales fréquentes
- toxicités unguéales (>35% - 6% grade 3): **onycholyse sévère, onychomadèse, infection**
- **dose-dépendante**

Inhibiteur selectif de pan-FGFR – *Syndrome sec*



- un des EI les plus fréquents rapportés avec ses molécules
- 20% à 45% des patients traités
- dans notre expérience, xérostomie fréquemment de **grade 3**

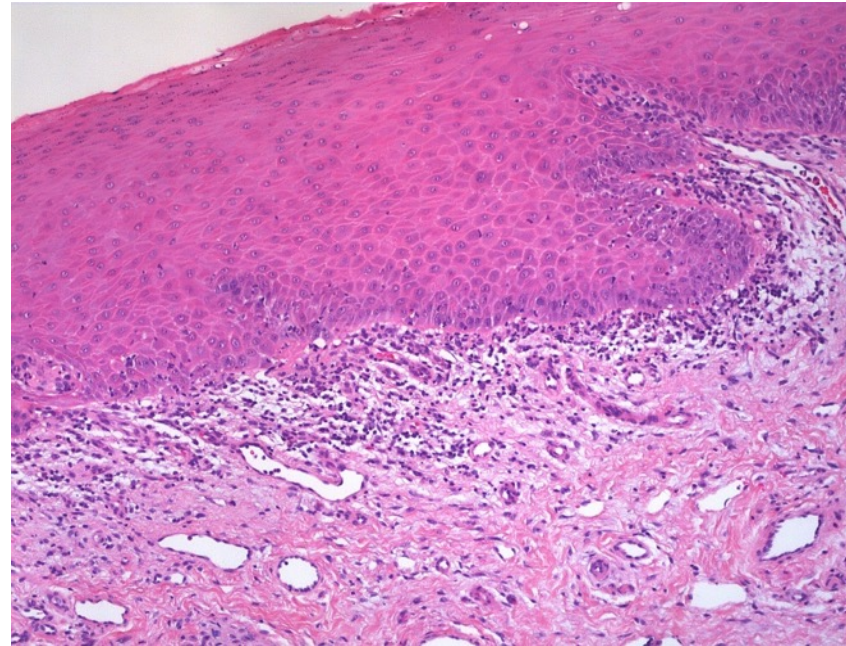
Ibrutinib - stomatite



- cible: tyrosine kinase de **Bruton**
- Indications: LLC, Lymphome du manteau
- toxicités unguéales, ecchymoses, hématome
- toxicité orale peu décrite, **stomatite de Grade 3** nécessitant des adaptations posologiques
- diagnostic différentiel avec réactivation herpétique

crizotinib – réactions lichénoïdes

cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur d'un réarrangement de ROS1



IMATINIB*- lésions lichénoïdes

*inhibition du récepteur à PDGF, c-Kit , BCR-ABL

Leucémie myéloïde chronique



- **El oral le plus fréquent de l'imatinib** - probablement sous-estimé
- isolé ou en association avec une atteinte lichénoïde unguéale, cutanée ou muqueuse génitale
- **combinaison de lésions réticulées, ulcérations, érosions ou lésions atrophiques**
- se produit après **quelques mois** de traitement
- non décrit avec les **inhibiteurs de BCR-ABL de dernières générations** (nilotinib, dasatinib, bosutinib)

IMATINIB - modifications pigmentaires



- hyperpigmentation bleu-gris asymptomatique typique sur le palais dur
- semblable aux pigmentations observées avec les antipaludéens de synthèse

Anti-angiogéniques- modifications pigmentaires

cabozantinib



- coloration bleutée de la muqueuse buccale
- muqueuse kératinisée et/ou non kératinisée
- souvent associée à une dysesthésie

Anti-angiogéniques- modifications pigmentaires

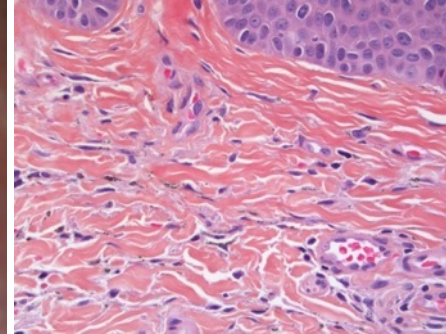
sunitinib



- coloration jaune de la muqueuse buccale
- fréquemment observée sur la peau
- liée à la couleur de la molécule

Anti-angiogéniques- modifications pigmentaires

vandetanib



- pigmentation brune/bleutée du palais dur
- semblable à celle observée avec les APS
- « blue dots » cutanés
- surveillance

Chimiothérapie et modifications pigmentaires



- Toxicité bien connue avec certaines chimiothérapies; après plusieurs cycles et régression en qqes mois à l'arrêt
- Plus fréquent chez les patients de phototype foncé
- **peau**: hyperpigmentation post-inflammatoire; dermatose flagélée (*bléomycine*); “diffuse tan” (hyperpigmentation diffuse donnant un aspect bronzé), hyperpigmentation supraveineuse serpiginieuse (*fluorouracile*), naevi éruptifs (*capécitabine*, *mtx*)...
- **ongle**: mélanonychie longitudinale, transverse, mixte ou totale; leuconychie

Doxorubicine, bléomycine, cyclophosphamide, fluorouracile, capecitabine, taxanes, busulfan, cisplatine, hydroxyurée...

Chimiothérapie et modifications pigmentaires



- macules hyperpigmentées noires à brunâtres, tachetées, linéaires ou diffuses
- muqueuses kératinisées et non kératinisées
- de manière isolée ou en association avec une hyperpigmentation cutanée ou unguéale
- plus fréquent chez les patients de phototype foncé
- aucune prise en charge spécifique; réassurance++ et suivi prospectif

Chimiothérapie et modifications pigmentaires



Capecitabine

Chimiothérapie et modifications pigmentaires



Capecitabine



8 mois après arrêt

Syndrome sec buccal

- très fréquent ++++ avec **chimio** et **RT cervico-faciale**
- également rapportée chez certains patients sous **thérapies ciblées**: *nouvelle génération HER TKI (dacomitinib, 10%), antiangiogéniques multicybles (4-12%), inhibiteurs mTOR (6%)*
- Echelle d'évaluation

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
Definition: A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.					

National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, version 5)

Syndrome sec buccal

Prise en charge:

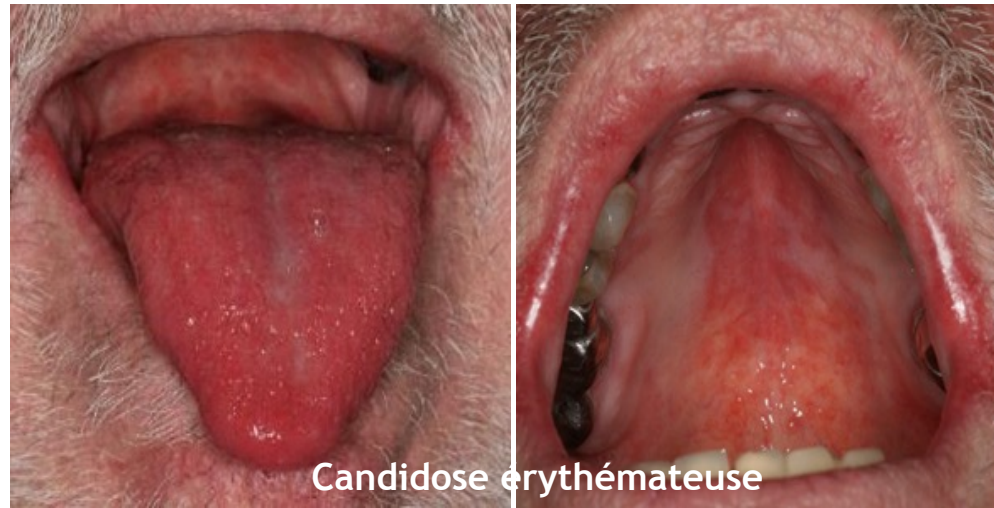
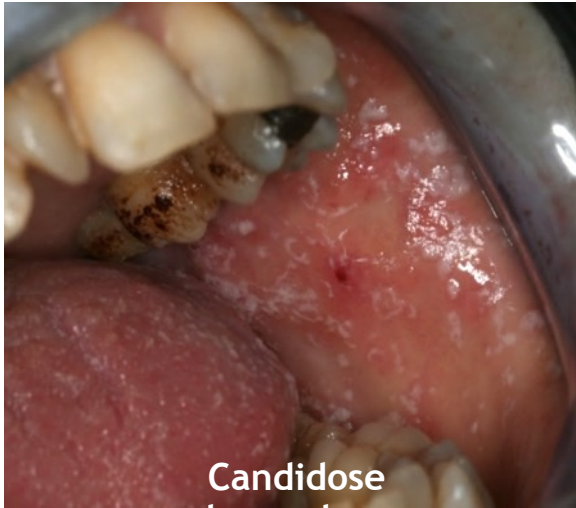
- Soins d'HBD de base
- Recommandations diététiques:
 - boire fréquemment entre les repas
 - maintenir une bonne hygiène
 - mastiquer lentement
 - diversifier l'alimentation et privilégier les saveurs non dénaturées
 - utiliser des agents de saveurs
 - consommer des aliments froids et en éviter les aliments trop parfumés
- **hydratation**, gomme à mâcher sans sucre; sialogogues: pilocarpine, sulfarlem, civemiline, bétthanechol; substituts salivaires; eau thermale

Dysgueusie

- amélioration généralement observée **dans les 2 à 6 mois** suivant la fin de la radiothérapie, mais les symptômes peuvent devenir permanents dans certains cas
- également observée avec la **chimiothérapie cytotoxique** (50 %) et certaines **thérapies ciblées** :
 - *mTORi* (9-32%), *dacomitinib/afatinib* (6-15%),
 - *angiogenesis inhibitors* (*sunitinib-cabozantinib*, 20-50%),
 - *Hedgehog inhibitors* (*vismodegib*, 51-84%)...
- **Prise en charge:**
 - **éducation** du patient
 - **adaptation posologique**
 - **switch thérapeutique** si possible

Infections opportunistes - fongiques

Patients immunodéprimés



- diagnostic clinique
- fréquemment sur-diagnostiqué

Infections opportunistes - virales

Patients immunodéprimés



Carences vitaminiques



- **sous-diagnostiquées** en oncologie
- folates, fer, B12
- **manifestations orales: érythème bien délimité** de la face dorsale de la langue (souvent la pointe de langue), **atrophie** des papilles linguales, **brûlure buccale**, ulcérations buccales

Quiz

F/58 ans – cancer VADS localement évolué.

Traitée par radiothérapie, chimiothérapie et thérapie ciblée (cetuximab, anti-EGFR)

*Adressée pour une mucite de **grade 3**.*

Quel est l'agent responsable le plus probable? (1 réponse):



1. chimiothérapie (cisplatine, 5FU)
2. Thérapie ciblée
3. radiothérapie cervico-faciale
4. HSV1

Quiz

F/58 ans – cancer VADS localement évolué.

Traitée par radiothérapie, chimiothérapie et thérapie ciblée (cetuximab, anti-EGFR)

*Adressée pour une mucite de **grade 3**.*

Quel est l'agent responsable le plus probable? (1 réponse):



1. chimiothérapie (cisplatine, 5FU)
2. Thérapie ciblée
3. **radiothérapie cervico-faciale**
4. HSV1

Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors

Emmanuelle Vigarios^{1,2} · Joel B. Epstein^{3,4} · Vincent Sibaud^{1,5}

✉ Emmanuelle Vigarios
vigarios.emmanuelle@iuct-oncopole.fr

Received: 21 September 2016 / Accepted: 6 February 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract Development of biological targeted therapies and immune checkpoint inhibitors has redefined the treatment for many cancers; however, the increasing use of new protocols has led to physicians observing a new spectrum of toxicities. To date, oral adverse events induced by these new anticancer therapies have been mainly reported using nonspecific terminology (“stomatitis,” “mucosal inflammation,” “mucositis”) and remain poorly characterized, with the exception of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor-associated stomatitis. Oral toxicities of targeted therapies often display very characteristic features which clearly differ from classic oral injuries observed with cytotoxic chemotherapy and/or radiotherapy. In addition, they frequently affect more than 20% of treated patients and can lead to a significant morbidity or permanent treatment discontinuation. Oral mucosal toxicities described in this review include mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS); stomatitis, benign migratory glossitis, and osteonecrosis of the jaw associated with multi-targeted kinase

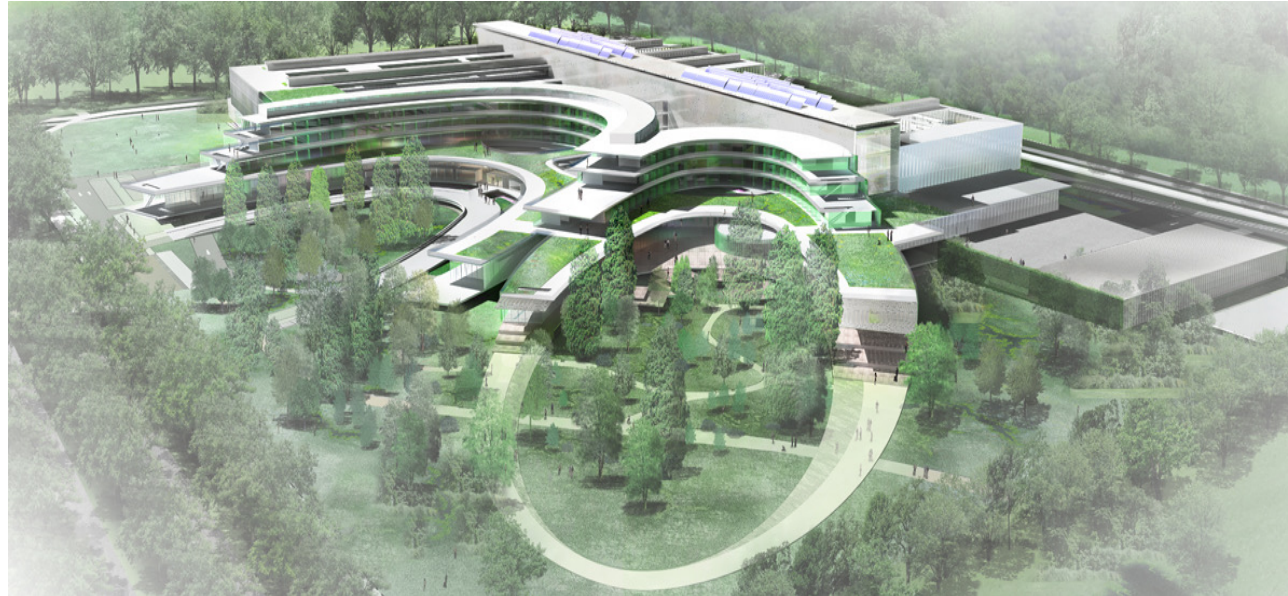
inhibitors of the VEGF and PDGF receptors; mucositis induced by EGFR inhibitors (in monotherapy or in combination with head and neck radiotherapy and/or chemotherapy); hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors; pigmentary changes and lichenoid reactions secondary to imatinib; and more recent data on the “Osler-Weber-Rendu-like syndrome” described with the antibody-drug conjugate, TDM-1. Finally, we provide, to our knowledge, the first available structured data on oral toxicities induced by the new recently FDA- and EMA-approved monoclonal antibodies targeting PD-1. Clinical management of these targeted therapy-related oral changes is also discussed.

Keywords Mucosal changes · Oral cavity · Mucositis · Stomatitis · Mucosal sensitivity · Dysgeusia · Xerostomia · Lichenoid reaction · Hyperkeratotic lesion · Oral squamous cell carcinoma · Benign migratory glossitis · Hyperpigmentation · Angiogenesis inhibitors · EGFR inhibitors · BRAF inhibitors · mTOR inhibitors · BCR-ABL inhibitor · Cancer · Targeted therapies · Immune checkpoint inhibitors · Immunotherapy · Oral adverse events · Osteonecrosis of jaw · mIAS · Telangiectasias · Anti-PD-1



INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE

Oncopole





DERMATOLOGY
FOR CANCER
PATIENTS



EUROPEAN
ACADEMY OF
DERMATOLOGY &
VENEREOLOGY



Oncopole
CLAUDIUS RECAUD



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole



CRCT
Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse

ONCOPOLE



La science pour la santé
From science to health



Toxicités endobuccales des inhibiteurs de checkpoint immunologiques

Professeur Vincent SIBAUD - Oncodermatologie, IUC Toulouse Oncopole



5 Décembre 2023

Pathologies Muqueuse Buccale et thérapies cancéreuses



Dr Emmanuelle VIGARIOS



Lancet

. 2023 Nov 25;402(10416):2018. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02442-X.

Difficulty diagnosing oral cancer: seeking an early specialist opinion is key

Emmanuelle Vigaros, Saman Warnakulasuriya, Béatrice Herbault Barres , Delphine
Maret

Dr Emmanuelle VIGARIOS



Domaine de compétence – Pathologies buccales et cancer

- **Sibaud V, Eid C, Belum VR, Combemale P, Barres B, Lamant L, Mourey L, Gomez-Roca C, Estilo CL, Motzer R, Vigarios E, Lacouture ME.** Oral Lichenoid Reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies: clinicopathological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e464-9.
- **Regnault MM, Vigarios E, Progetti F, Herbault-Barres B, Tournier E, Lamant L, Sibaud V.** No detection of Merkel cell polyomavirus in oral lichen planus: results of a preliminary study in a French cohort of patients. *Med Virol.* 2017; 89: 2055-7.
- **Vigarios E, Lamant L, Delord JP, Fricain JC, Chevreau C, Barres B, Gomez-Roca C, Boulanger M, Sibaud V.** Oral squamous cell carcinoma and hyperkeratotic lesions with BRAF inhibitors. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1680-2.
- **Vigarios E, Jegou MH, Beylot-Barry M, Oberic L, Ysebaert L, Sibaud V.** Ibrutinib-associated severe stomatitis: a case-series. *Br J Haematol* 2018, Nov 8. doi: 10.1111/bjh.15620.
- **Sibaud V, Vigarios E, Siegfried A, Bost C, Meyer N, Pages-Laurent C.** Nivolumab-related mucous membrane pemphigoid. *Eur J Cancer.* 2019;121:172-176.
- **Vigarios E, Comont T, Piroth M, Cougoul P, Sibaud V.** Severe aphthous stomatitis secondary to vitamin B12 deficiency with isotretinoin therapy. *JAAD Case Rep* 2019;5:563-565.
- **Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V.** Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 2017; 25: 1713-39.

Immune checkpoint inhibitors ¹

Name	Target	Company	U.S. Food and Drug Administration (FDA) Approved Indications	E.U. Approved Indications
Pembrolizumab	PD-1	Merck (MSD)	Inoperable or metastatic melanoma; Metastatic non-small cell lung cancer with PDL-1 expression; Metastatic non-squamous non-small cell lung cancer; Metastatic non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression; Recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma; Refractory classical Hodgkin lymphoma; Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch-repair deficient (dMMR) cancers; Recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma	Inoperable or metastatic melanoma; Metastatic non-squamous non-small cell lung cancer
Nivolumab	PD-1	Bristol-Myers Squibb	Inoperable or metastatic melanoma; Metastatic non-small cell lung cancer; Advanced renal cell carcinoma; Classical Hodgkin lymphoma; Recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma; Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch-repair deficient (dMMR) cancers; Hepatocarcinoma	Inoperable or metastatic melanoma; Metastatic non-small cell lung cancer; Advanced renal cell carcinoma; Classical Hodgkin lymphoma
Ipilimumab	CTLA-4	Bristol-Myers Squibb	Inoperable or metastatic melanoma	Inoperable or metastatic melanoma
Atezolizumab	PD-L1	Roche Genentech	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma; Metastatic non-small cell lung cancer	
Avelumab	PDL1	Merck Serono Pfizer	Metastatic Merkel cell carcinoma (MCC); Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma	
Durvalumab	PD-L1	AstraZeneca	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma	



(1) Programmed Cell Death-1 (pembrolizumab, nivolumab) or CTLA-4 (ipilimumab) checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors ¹ – New safety profile

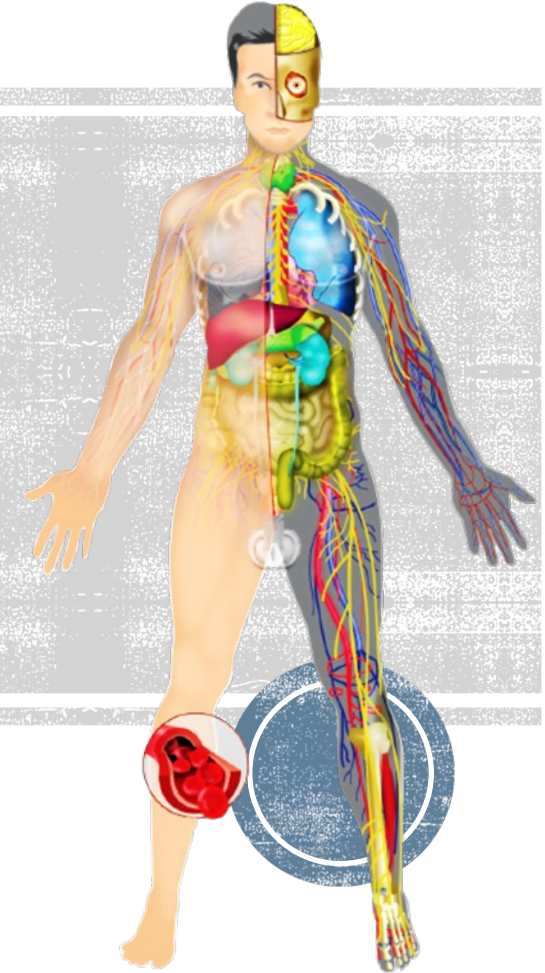
Block co-inhibitory immune checkpoints expressed by T-cells

Immune checkpoints have a crucial role in maintaining normal immunologic homeostasis; downregulation of T-cell activation; promote tumor immune escape

Blockade of CTLA-4/PD-1 receptors leads to continued CD4+/CD8+ T-cell activation, shifting the immune system toward antitumor activity

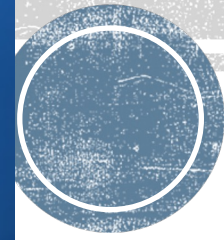
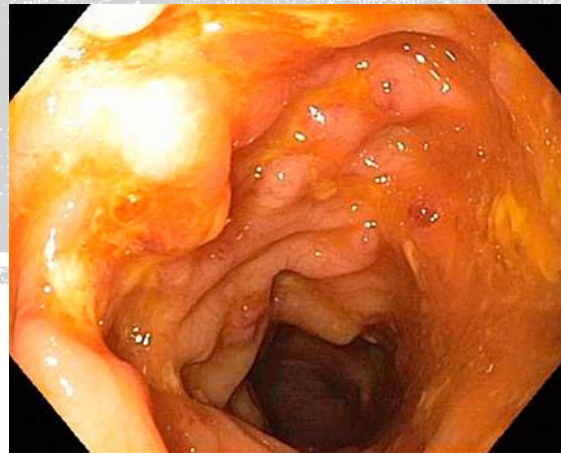
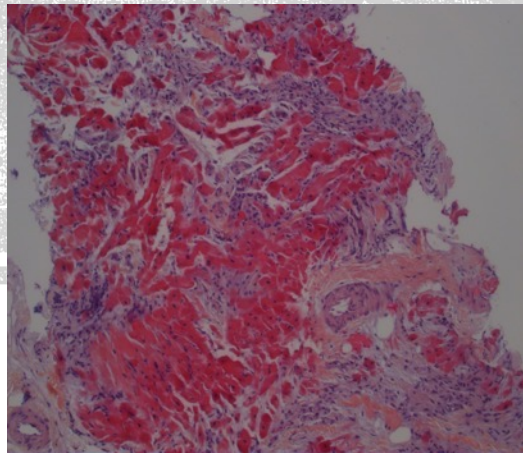
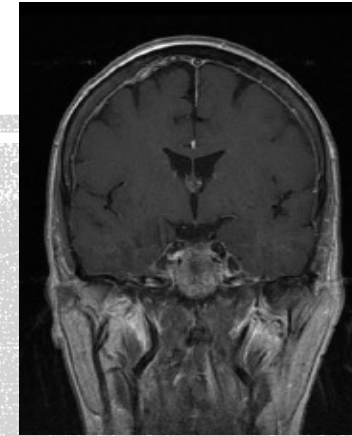
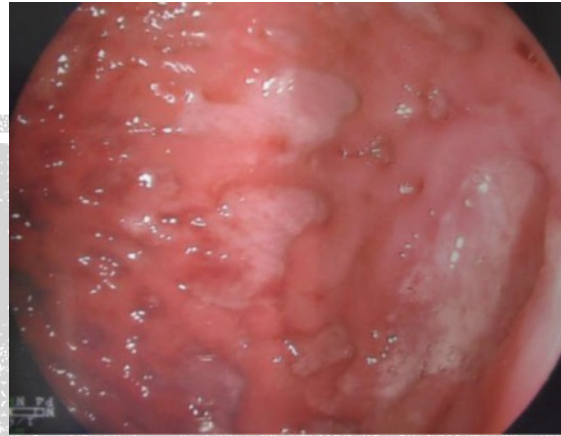
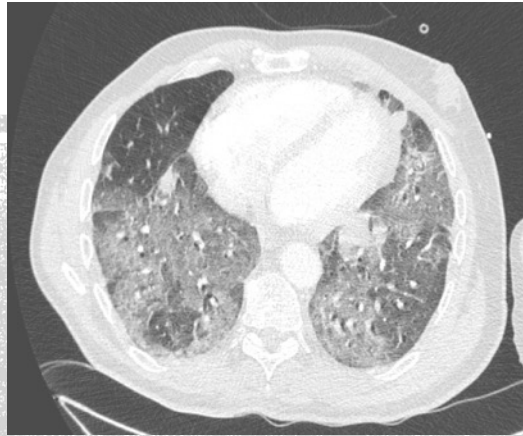
Unique mechanism of action with a specific safety profile

Activation of the immune system leads to a broad spectrum of autoimmune or inflammatory toxicities: immune-related Adverse Events (irAEs): colitis, pneumonitis, thyroiditis, hypophysitis, « dermatitis » ...



(1) Programmed Cell Death-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), PD-Ligand 1 (avelumab, durvalumab...) or CTLA-4 (ipilimumab) checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors ¹ – New safety profile



(1) *Programmed Cell Death-1 (pembrolizumab, nivolumab) or CTLA-4 (ipilimumab) checkpoint inhibitors*

Johnson DB, Jakubovic BD, Sibaud V, Sise ME. Balancing Cancer Immunotherapy Efficacy and Toxicity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;S2213-2198(20)30627-9.

Dermatologic Safety profile - comparison

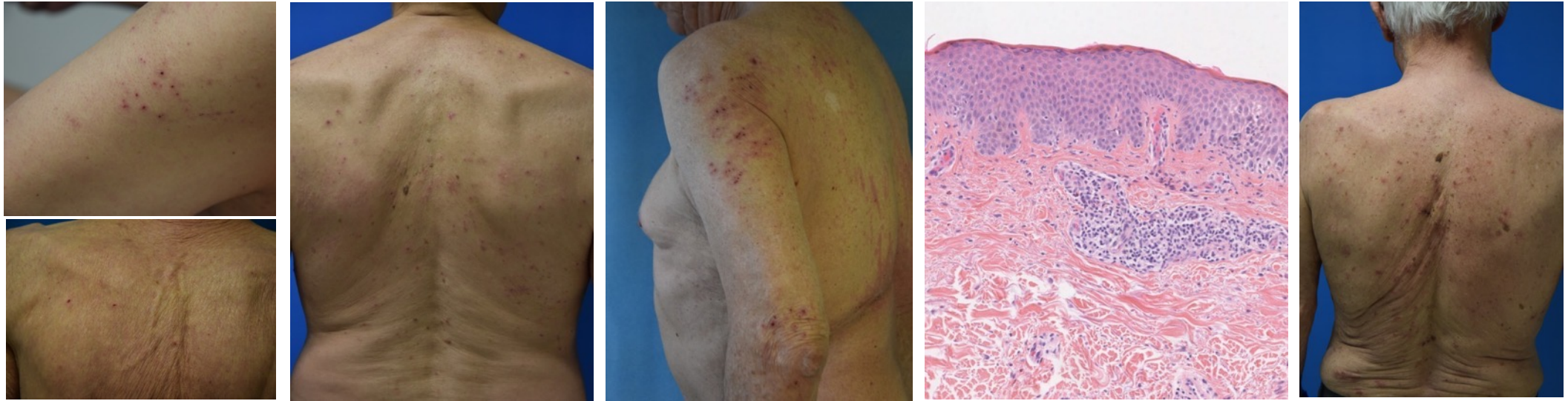
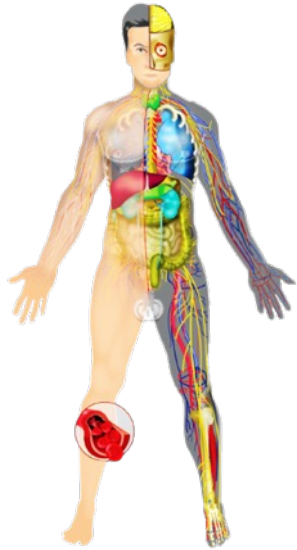
Toxicity (%)	Ipilimumab+nivolumab	nivolumab	ipilimumab
All grade	96%	86%	86%
Grade 3-4	59%	22%	28%
Colitis/diarrhea	60%	25%	46%
hepatotoxicity	50%	13%	10%
Hypothyroidism/hyperthyroidism	29%	15%	6%
dyspnoea	12%	7%	4%
pruritus	36%	23%	37%
rash	30%	24%	23%
vittiligo	9%	11%	5%

Nearly half of patients with skin tox will develop a noncutaneous irAE....

Hodi FS, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (checkmate 067): 4-year outcomes of a multicenter, randomised, phase 3. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1480-92.
 Wang Y, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and anti-PD-L1 inhibitors in clinical trials. A systemic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2019 april.
 Thompson LL, et al. Patterns of Cutaneous and Noncutaneous Immune-Related Adverse Events Among Patients With Advanced Cancer. *JAMA Dermatol*. 2021 May 1;157(5):577-582.



Anti-PD-1/PD-L1 and nonspecific maculopapular rash



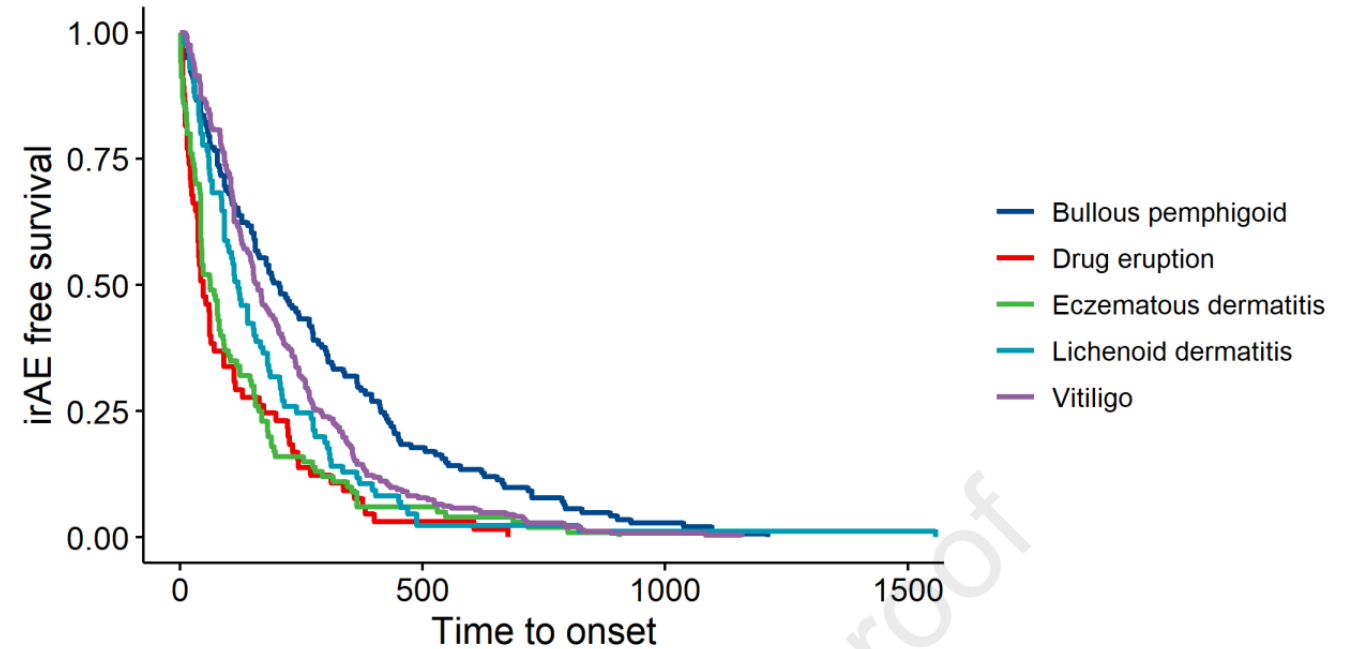
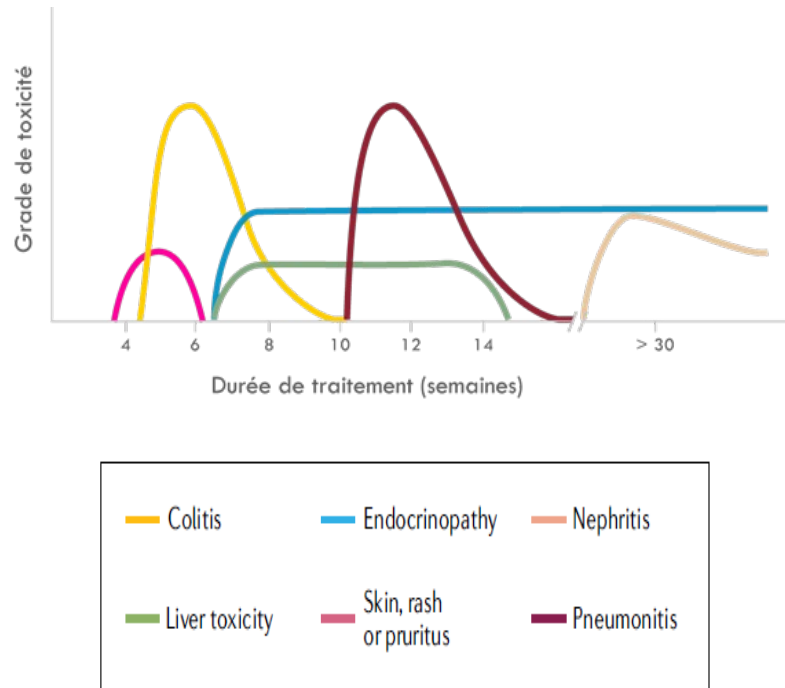
Activation of the immune system leads to a broad spectrum of autoimmune or inflammatory toxicities: immune-related Adverse Events (irAEs): colitis, pneumonitis, thyroiditis, hypophysitis, « dermatitis » ...

- **Most prevalent skin toxicity – Calculated all-grade incidence: 14.3% and 16.7% for nivolumab and pembrolizumab, respectively**
- **Mainly located on trunk and extremities – macules, papules, scaling - Pruritus+++**
- **Most frequent histopathological features: eczema-like features with spongiotic dermatitis, exocytosis and perivascular T-cell infiltrate**

Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Oct;85(4):956-966. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.054

Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. CME Part II: Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [published online ahead of print, 2020 May 23]. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20)30963-4.

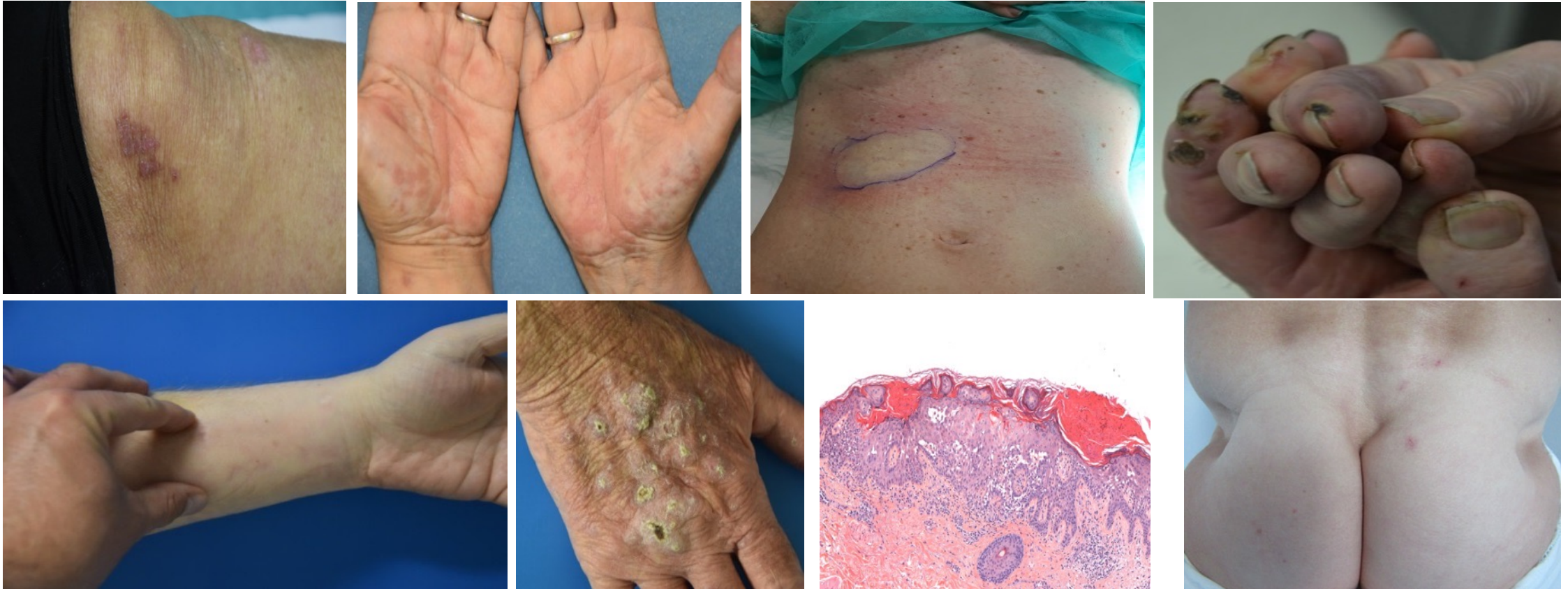
Cutaneous irAEs – time to onset



- Develops after first cycles - shorter time to onset than other toxicities
- Morphology can dictate the time to occurrence, due to different underlying mechanisms



Exacerbation of pre-existing conditions / auto-immune disorders



- *Psoriasis, lichenoid lesions, annular granuloma, cutaneous sarcoidosis, vitiligo, actinic keratosis inflammation, Grover-like disease, rosacea, vasculitis/livedo, Sweet, acne-like rashes, eruptive keratoacanthoma, erythema multiforme, morphea, lichen sclerosus et atrophicus, lipodystrophy....*
- *Autoimmune disorders (bullous pemphigoid, dermatomyositis, lupus...)*

Anti-PD-1/PD-L1 and maculopapular rash

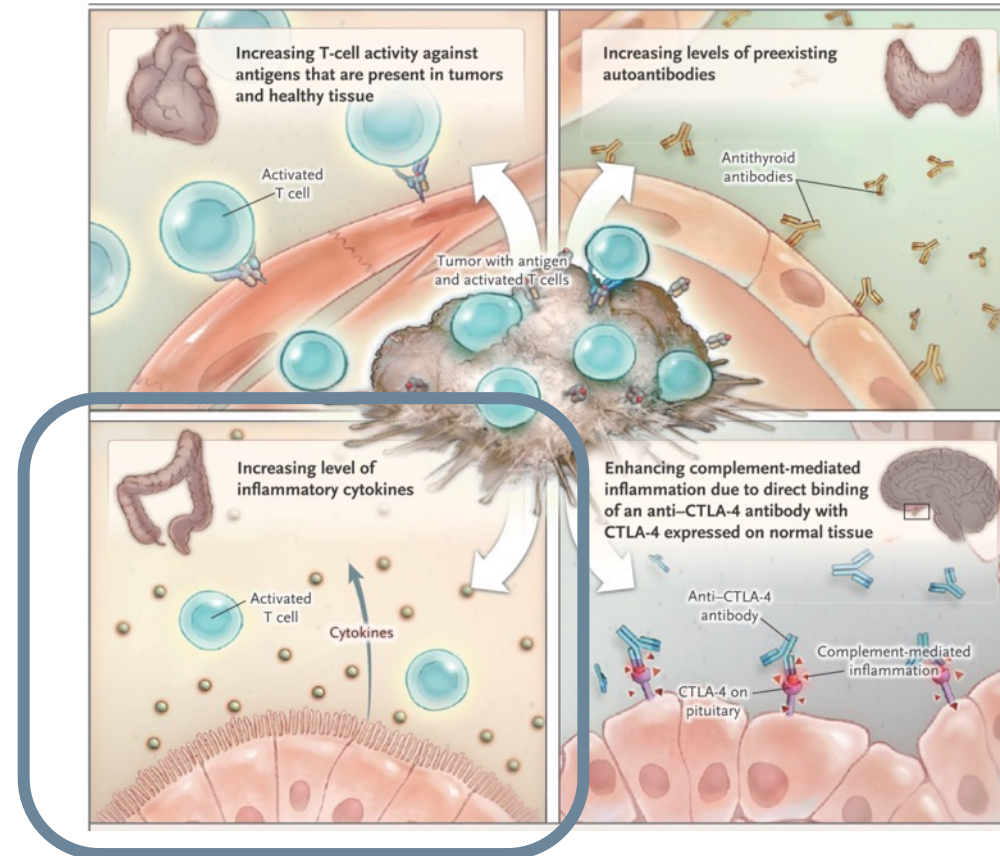


*A skin biopsy performed if **atypical lesions**
or **persistent/recurrent/intolerable grade 2 or grade 3***

Sibaud V, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1 / PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 254-63.



Pathogenesis



- Pro-inflammatory cytokines, notably **IL-17**
- **CTLA 4-** induced colitis, rosacea, psoriasis



Anti-PD-1/PD-L1 and psoriasis



- *Incidence unknown – de Novo or exacerbation of preexisting psoriasis (>30-70%) –IL17 and IL12/23 upregulation*
- *Psoriasis vulgaris the most frequent reported phenotype (70%), followed by palmoplantar (38%), nail (28%) and guttate psoriasis (21%)*
- *Skin-directed therapies, methotrexate, apremilast, retinoids, UVB phototherapy, anti-TNF, anti IL23, anti 12/23....*

Boninger J, et al. Anti-PD-1-induced psoriasis. A study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol* 2016 oct 14.

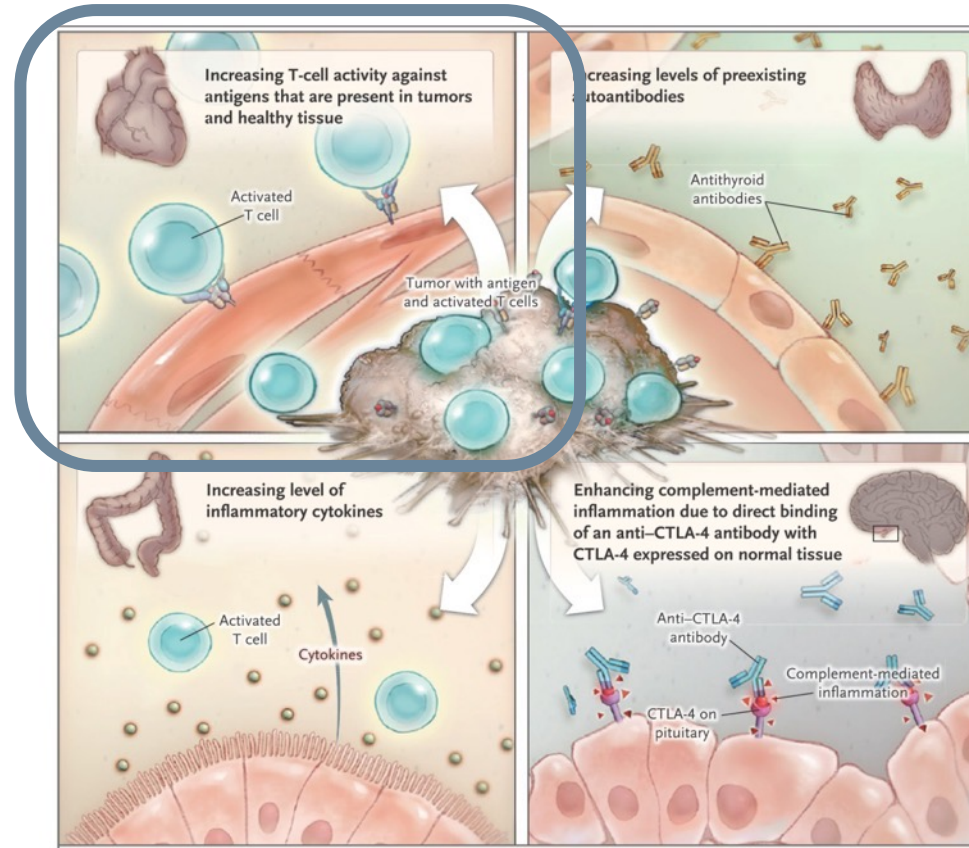
Said JT, et al. Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Psoriasis: A Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Feb 23:S0190-9622(22)00342-5.

Complex psoriasis



Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freites-Martinez A, Sollena P, Lacouture M, Kraehenbuehl L, Stratigos A, Peris K, Lazaridou E, Richert B, Vigaros E, Riganti J, Baroudjian B, Filoni A, Dodiuk-Gad R, Lebbé C, Sibaud V. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Mar;**36**(3):332-350.

Pathogenesis



- **T-cell reactivity** and cross-reaction against antigens present in **both tumors and healthy tissues**
- **Vitiligo, myocarditis**



Anti-PD-1/PD-L1 and vitiligo



- **Associated scalp or eyebrow depigmentation**
- **Higher incidence with anti-PD-1 (overall incidence: 7-8%)**
- **Almost exclusively in patients with melanoma**
- **Cytotoxic T cell-mediated response with crossreaction against specific epitopes (MART-1, GP100, TRP1-2, tyrosinase...) in normal melanocytes and melanoma cells**
- **Positive correlation with objective response or overall survival**

Dai J, Belum VR, Wu S, Sibaud V, Lacouture ME. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:902-910.
Nakashima C, et al. Identification of CD49a+ CD8+ resident memory T cells in vitiligo-like lesions associated with nivolumab treatment for melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, sept.

Anti-PD-1/PD-L1 and lichenoid reactions



***T cell-mediated CD4+/CD8+ cytotoxicity against the membrane basement zone
Aberrant targeting of self antigens into the dermis/epidermis by reactivated CD4+/CD8+ T cells?***

Coleman E, et al. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 990-7.

Ellis SR, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)30721-0.

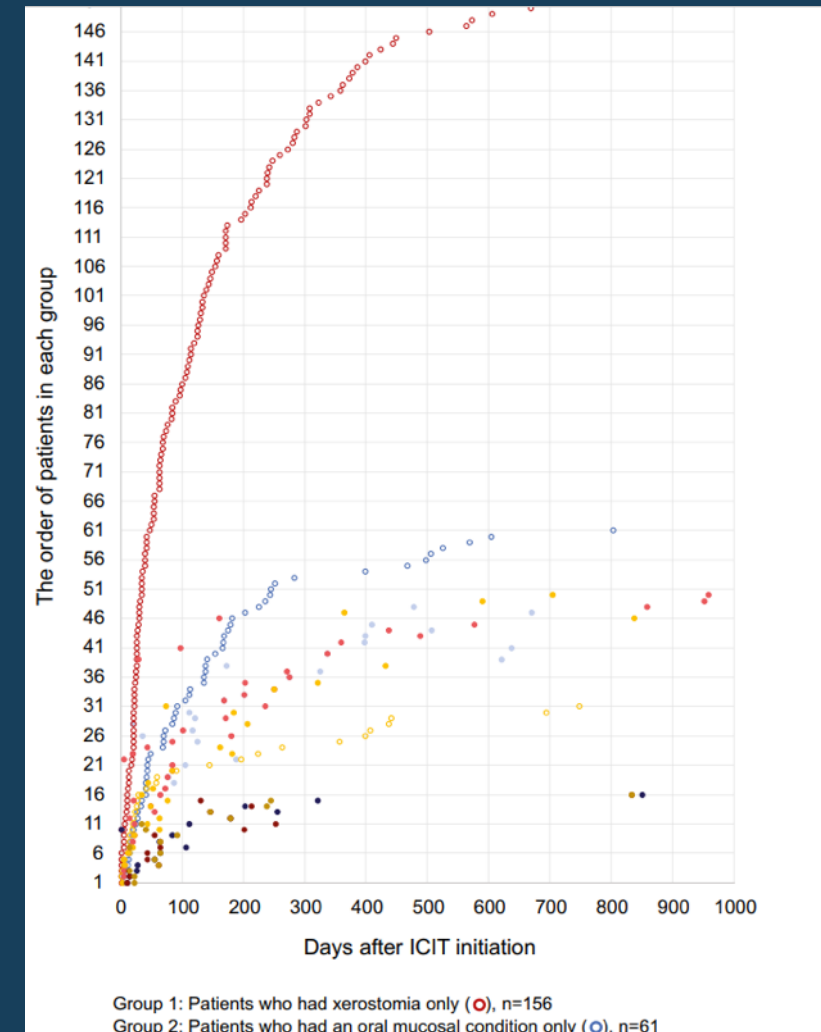
Global data

- Mucositis, overall incidence: 3%
- Mainly during the first year of treatment
- Sicca syndrome (2-11%)
- Lichenoid reactions
- Auto immune bullous disorders
- Taste changes (<3%)

Global data – Xu et al.

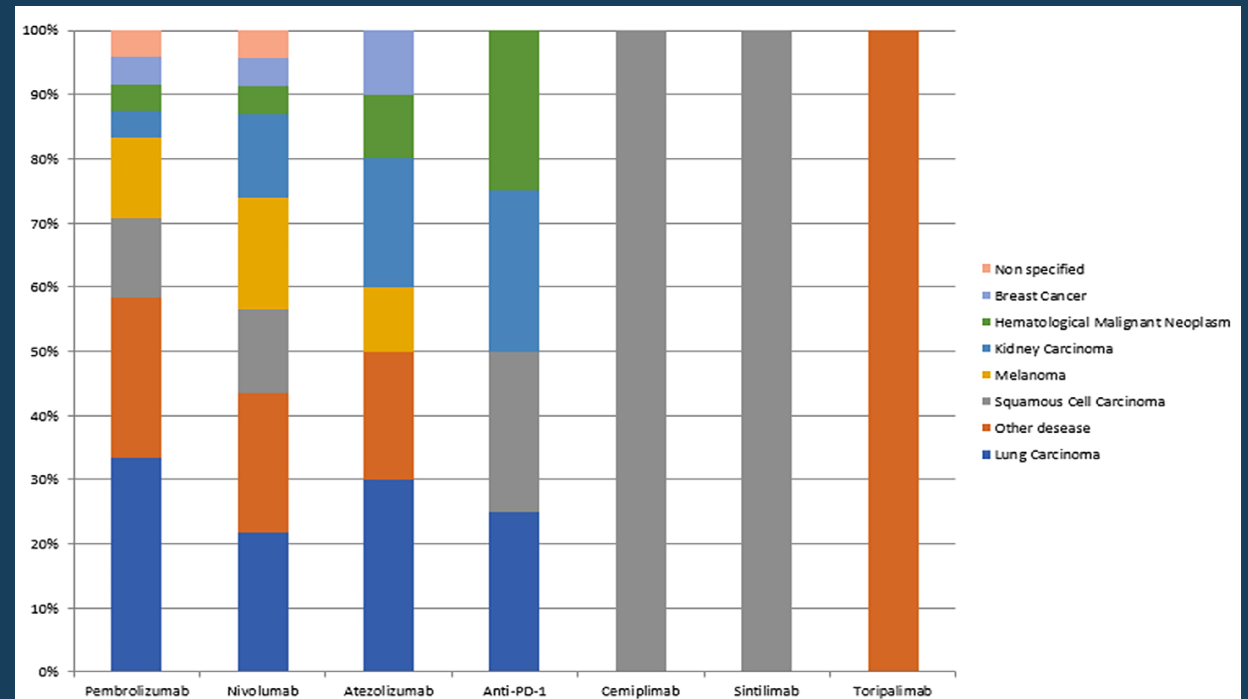
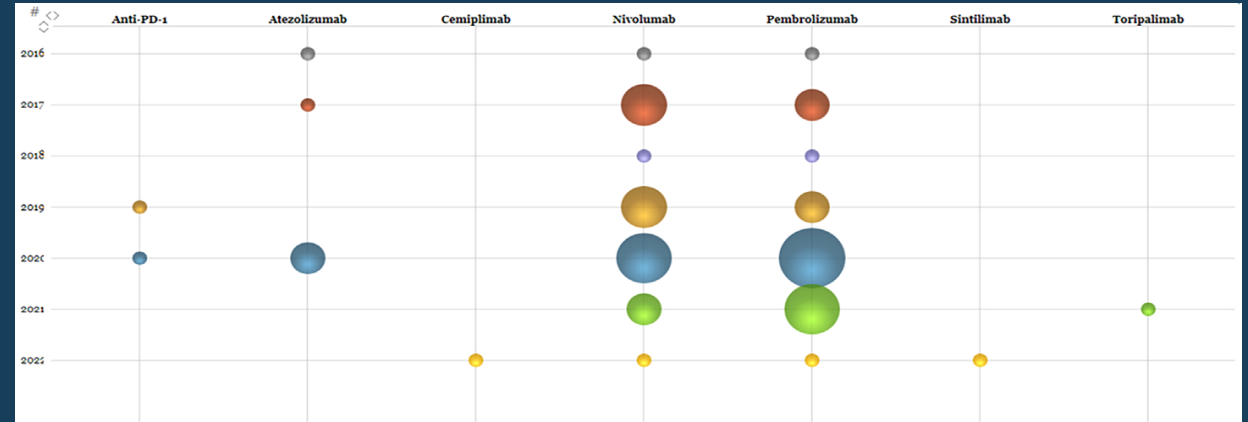
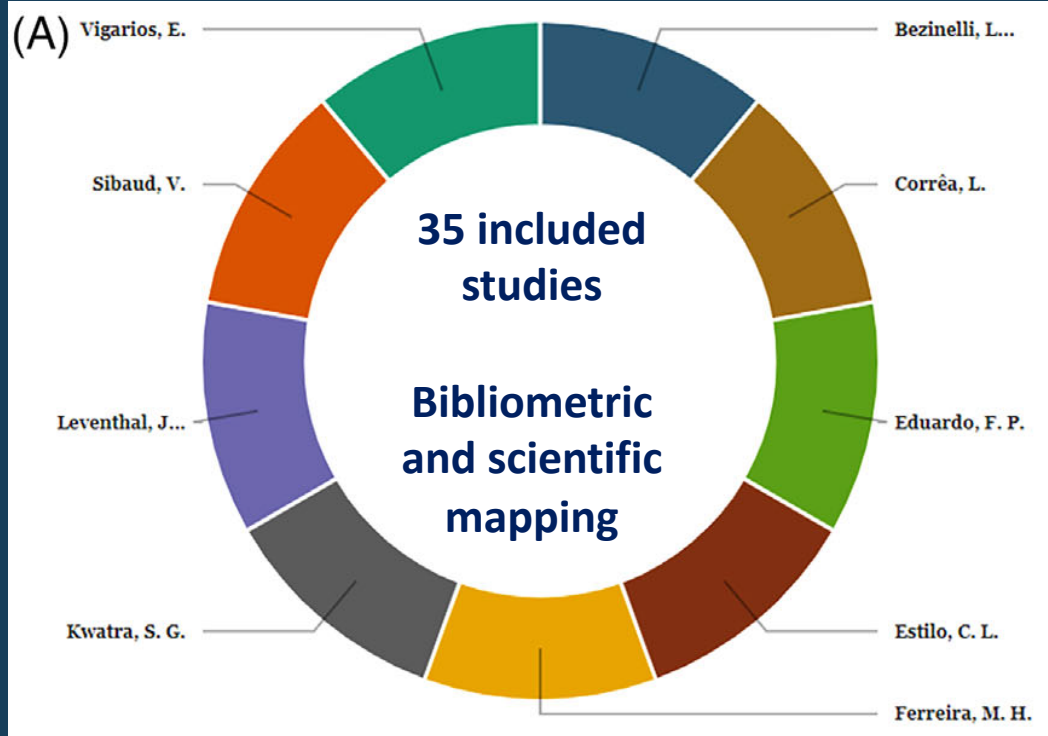
- Cohort of 4683 patients
- Overall incidence: 6,8% (317 patients)
- The incidence rates for xerostomia (4.6%), oral mucosal disorders¹ (2.3%), and dysgeusia (1,6%)
- 80% reported only 1 oral condition
- 51% developed within 3 months, and 86% developed within 12 months

¹ Mucositis, stomatitis, oral ulcers, sores...



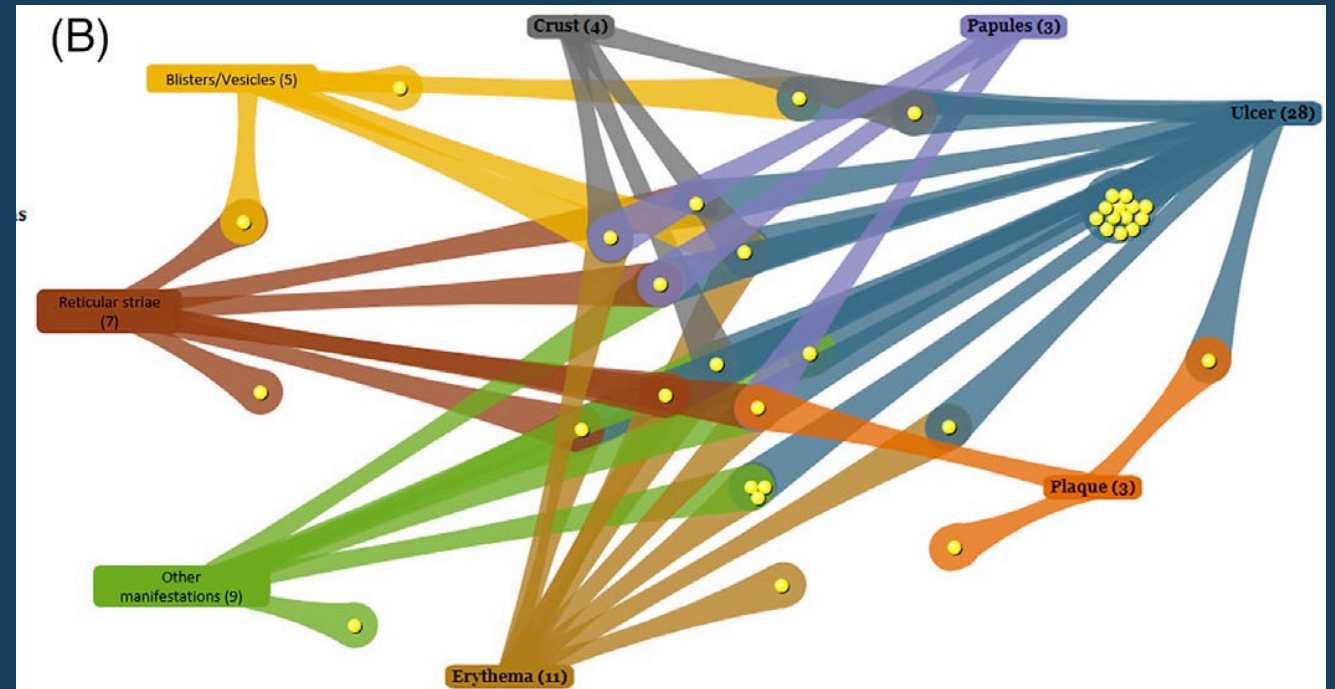
Xu Y, Wen N, Sonis ST, Villa A. Oral side effects of immune checkpoint inhibitor therapy (ICIT): An analysis of 4683 patients receiving ICIT for malignancies at Massachusetts General Hospital, Brigham & Women's Hospital, and the Dana-Farber Cancer Institute, 2011 to 2019. *Cancer*. 2021 Jun 1;127(11):1796-1804.

Global data – Jural et al.



Global data – *Jural et al.*

- Erythema 32%
- Reticular striae 20%
- Ulcers 80%



Jural LA, Estanho D, Pereira JDSR, Ribeiro-Lages MB, Lima da Silva LS, Cavalcante IL, Maia LC, Andrade BAB, Tenório JR. Lesions in the oral mucosa associated with the use of checkpoint inhibitors: A bibliometric and critical review. Spec Care Dentist. 2023 Jun 7.

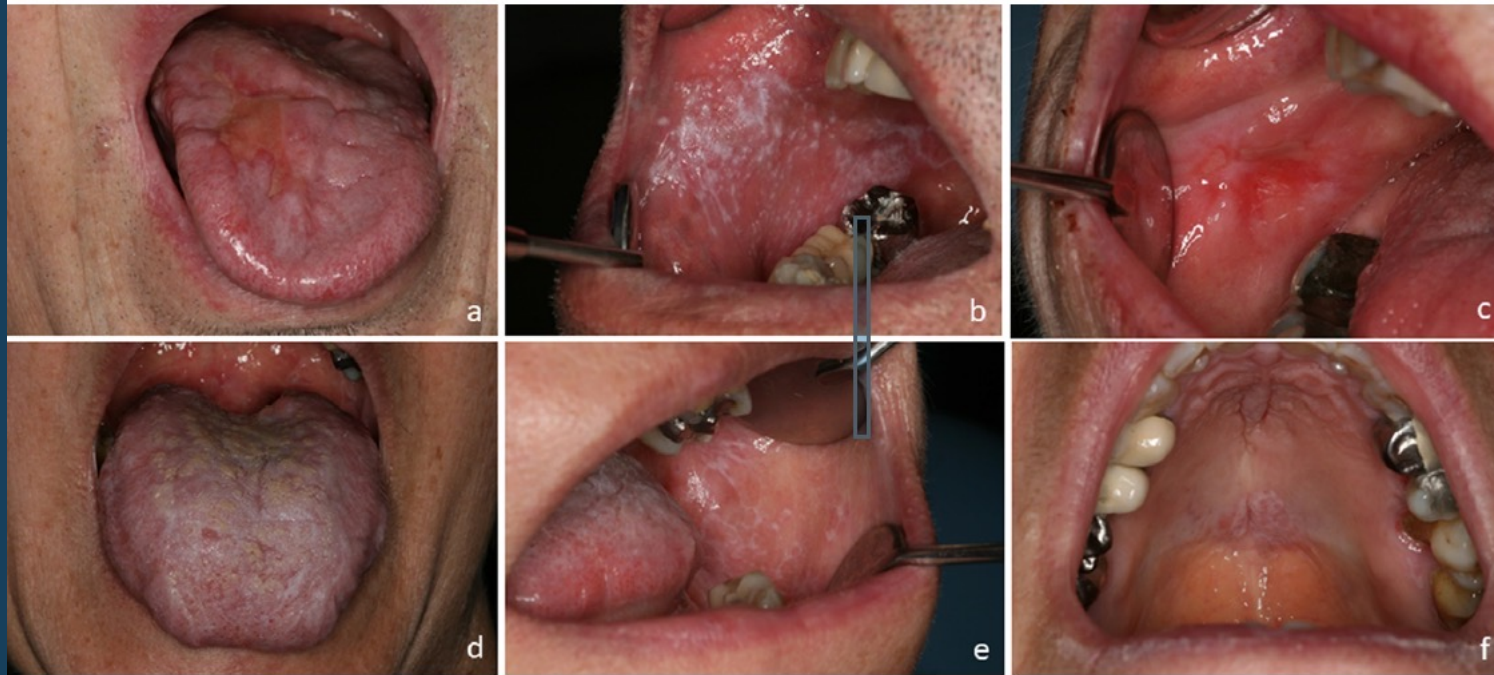
Oral lichenoid reactions



- *reticulated white streaks consistent with Wickham's striae*
- *Papular, plaque-like, ulcerative or atrophic/erythematous lesions*
- *either isolated or associated with skin, nail or genital involvement*

Sibaud V, Eid C, Belum VR, Combemale P, Lamant L, Motzer R, Vigarios E, Lacouture ME. Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies: clinicopathological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e464-9.

Oral lichenoid reactions



- *Occurs months after treatment initiation (>3 months of treatment)*
- *Patchy or florid lichenoid interface dermatitis*
- *CD4/CD8+ band-like T cell infiltrate*

EADV TASK FORCE - Algorithm

Table 10 Oral mucosal lichenoid reactions: Management algorithm and recommendations

Severity (CTCAE v5.0)	Intervention	LoE	GoR
Prevention/Grade 1 asymptomatic oral mucosal lichenoid reactions or mild symptoms	Pre-therapeutic screening to eliminate potential sources of trauma (restorative material, prosthesis), identify dental or periodontal outbreaks and ensure proper treatment Maintain good oral hygiene with basic oral care interventions† Continue ICI at current dose	V IV	B A
Grade 2 Oral lesions with moderate pain, modified diet may be required; reticulated white streaks together with papular, plaque-like, ulcerative, or atrophic/erythematous lesions	Reinforce grade 1 management Oral coating, lubricating, wetting agents Mucosa-directed therapy: first-line treatment with potent or superpotent topical corticosteroids (dexamethasone 0.1 mg/ml solution, prednisolone mouth rinse, topical clobetasol 0.05% cream, topical flucinonide 0.05% gel), tacrolimus gel Continue ICI at current dose <i>Reassess within 2–4 weeks; if reactions worsen or do not improve, proceed to next step</i>		
Persistent or intolerable grade 2 or Oral Grade 2 associated with extra oral lichenoid reactions‡ or Grade 3 Ulcerative oral lichenoid lesions, severe pain interfering with oral intake	Reinforce grade 2 management consider oral corticosteroids (0.5–1 mg/kg/day) for 2–4 weeks ± oral retinoids (alitretinoin, acitretinoin – 20–30 mg/day)§ Withhold ICI**	V	A***
/	Reassess after 2–4 weeks: - <i>if reactions worsen or do not improve, proceed to next step</i> - <i>if reactions improve, start oral corticosteroids tapering</i> - <i>Rechallenge ICI when G ≤ 1, and after tapering oral corticosteroids at a dose ≤10 mg/d</i>		
Recalcitrant oral mucosal reactions	Reinforce grade 3 management Oral corticosteroids (1 mg/kg/day) withhold or discontinue ICI** Consider other steroid-sparing agents: immunosuppressive drug (e.g. methotrexate) Supportive care, support oral intake, nutritional status evaluation	V	A***

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICI, immune checkpoint inhibitors.

†Educational measures based on tooth and mucosal brushing, mouth rinsing, interdental flossing to improve oral hygiene and alleviate oral discomfort.

‡Cutaneous, perianal or vulvovaginal ulcerative lesions

§The addition of oral retinoids will be decided according to the clinical presentation (hyperkeratotic and reticular lesions).

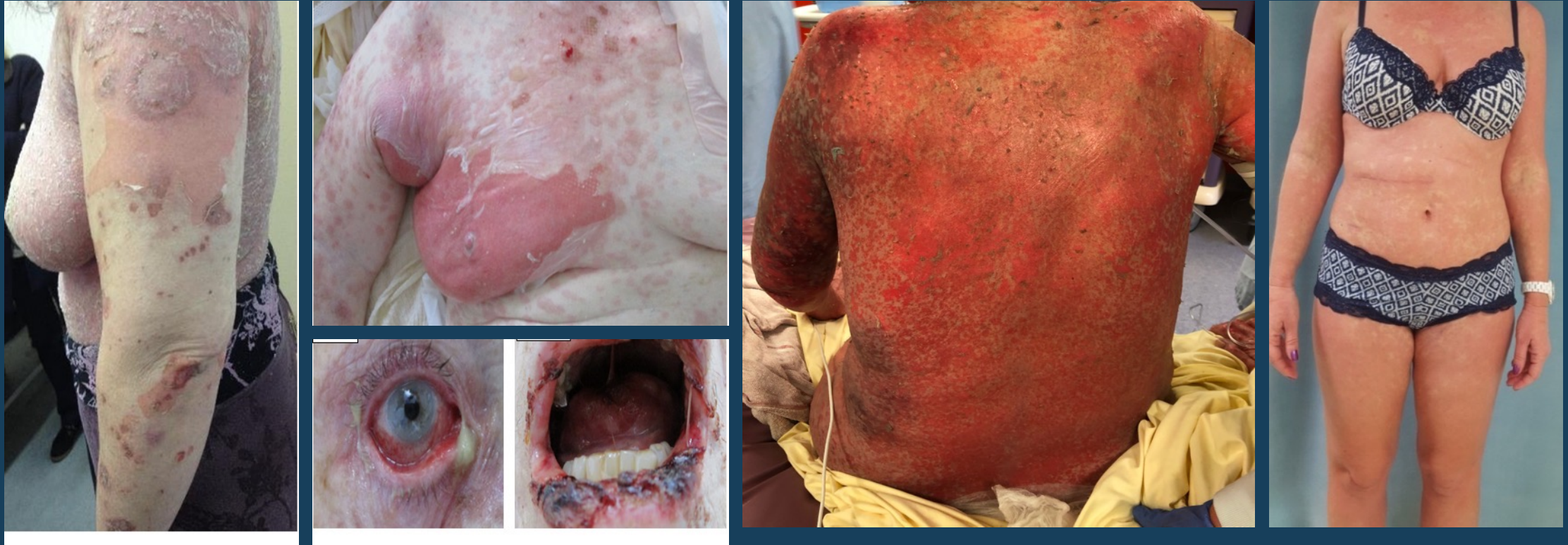
***Ref. [21].

**A shared-decision process is recommended, involving a careful consideration of patient's preferences, psychologic impact, tumour stage (adjuvant vs. metastatic setting), response to ICI and treatments risks and benefits.



Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freitas-Martinez A, Sollena P, Lacouture M, Kraehenbuehl L, Stratigos A, Peris K, Lazaridou E, Richert B, Vigaros E, Riganti J, Baroudjian B, Filoni A, Dodiuk-Gad R, Lebbé C, Sibaud V. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Mar;36(3):332-350.

Toxic epidermal necrolysis / lichenoid reactions



- Toxic epidermal necrolysis, DRESS, Stevens Johnson syndrome....A delayed latency (mean time to onset >40 days)
- Increased expression of PD-L1 in keratinocytes and targeting and cell apoptosis by activated cytotoxic CD8+ T cells

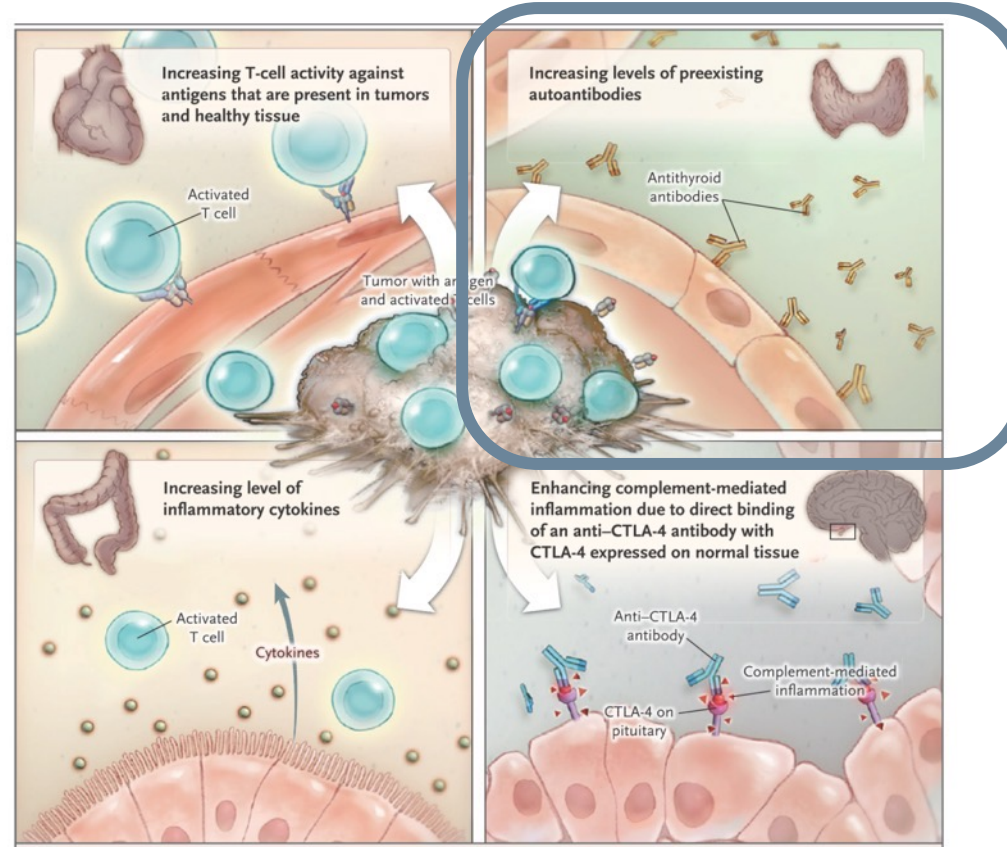
Ingen-Housz-Oro S, Milpied B, Badrignans M, Carrera C, Elshot YS, Bensaïd B, Segura S, Apalla Z, Markova A, Staumont-Sallé D, Marti-Marti I, Giavedoni P, Chua SL, Darrigade AS, Dezoteux F, Starace M, Torre AC, Riganti J, de Prost N, Lebrun-Vignes B, Bauvin O, Walsh S, Ortonne N, French LE, Sibaud V. Severe blistering eruptions induced by immune checkpoint inhibitors: a multicentre international study of 32 cases. *Melanoma Res.* 2022 Jun 1;32(3):205-210.

Toxic epidermal necrolysis / lichenoid reactions

Final diagnosis of TEN	Final diagnosis of lichenoid dermatosis
fever	General status only slightly altered
blisters	Predominantly to palms and soles
Purpuric macules	Mainly maculopapular or lichenoid
Maximal detachment (35%)	Superficial detachment (8%)
Ocular involvement	Discrete ocular involvement
Shorter time to onset	Higher time to onset
	Mouth and/or lips also involved

Ingen-Housz-Oro S, Milpied B, Badrignans M, Carrera C, Elshot YS, Bensaïd B, Segura S, Apalla Z, Markova A, Staumont-Sallé D, Marti-Marti I, Giavedoni P, Chua SL, Darrigade AS, Dezoteux F, Starace M, Torre AC, Riganti J, de Prost N, Lebrun-Vignes B, Bauvin O, Walsh S, Ortonne N, French LE, Sibaud V. Severe blistering eruptions induced by immune checkpoint inhibitors: a multicentre international study of 32 cases. *Melanoma Res.* 2022 Jun 1;32(3):205-210.

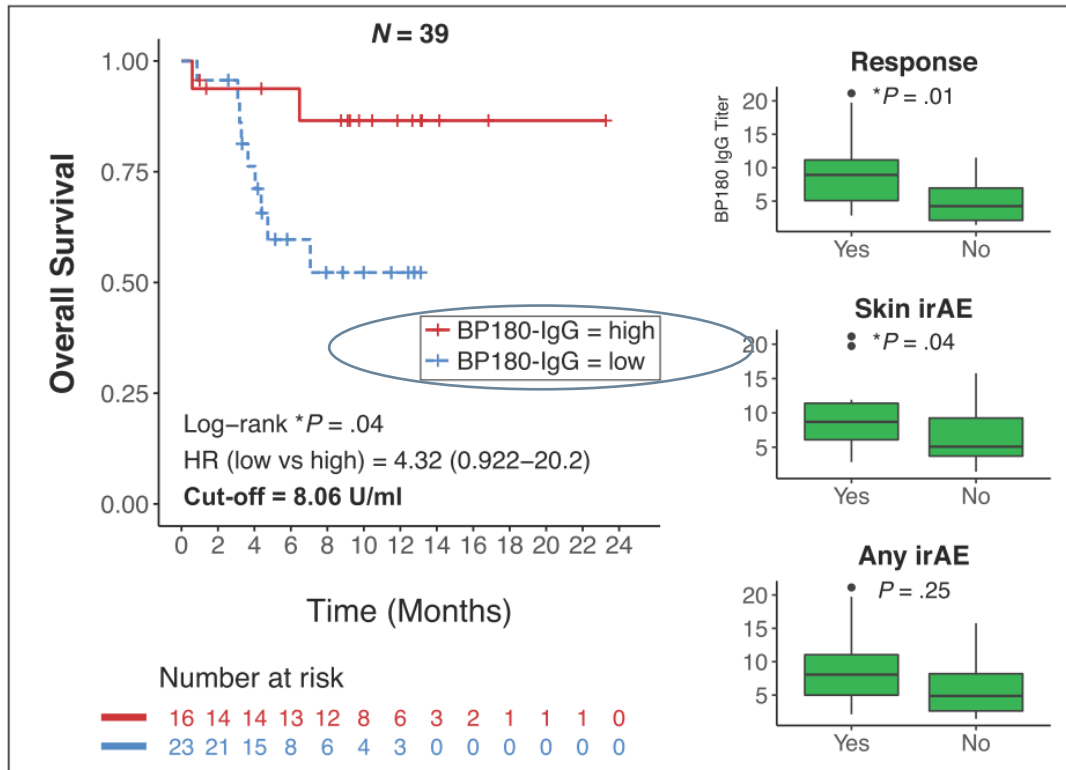
Pathogenesis



- anti-PD-1/ PD-L1 may **modulate humoral immunity** - may enhance preexisting autoantibodies and **may unmask incipient auto immune disorders**
- PD-1 inhibition may activate B cells and inhibit immunosuppressive B regulatory cells?
- **Thyroiditis, autoimmune bullous skin disorders**



Anti-PD-1/PD-L1, skin toxicity and BP 180



N=40 patients with NSCLC

- **BP 180¹, BP230 and VII collagen** among the top 10 B cell-targeted antigens overexpressed in NSCLC (8- 45%) and present in healthy skin
- **BP 180 IgG levels** (ELISA) correlated with better response and prolonged OS and development of skin irAes. **Biomarker of tumor response?**

Table I. Skin genes most expressed in non-small cell lung cancer tissue, with BP180, BP230, and type VII collagen (in bold) ranking among them

HGNC symbol	Description/synonym	SCC, % (n = 551)	AC, % (n = 594)	Total, % (N = 1145)
LAMB3	Laminin subunit beta 3	86	81.6	83.7
TGM2	(Tissue) transglutaminase 2	40.8	79.3	60.8
LAMC1	Laminin subunit gamma 1	56.1	45.6	50.7
DSC3	Desmocollin 3	59	1	28.9
COL17A1	BP180	46.1	8.9	26.8
PPL	Periplakin	25.6	19.4	22.4
COL7A1	Type VII collagen alpha 1 chain	33.9	0.8	16.7
SERPINB3	Serpin family B member 3	29.6	2.7	15.6
EVPL	Envoplakin	10.2	12.8	11.5
DST	BP230	6	1.2	3.5

Hasan Ali O, Bomze D, Ring SS, et al. BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2019;S0190-9622(19)32650-7.

Bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, lichen planus pemphigoides....



- *1% overall incidence*
- *BP180/230 + (IgG but also IgE antibodies)*
- *Recognition of common antigens shared between the basement membrane zone and tumor cells?*

Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freites-Martinez A, Sollena P, Lacouture M, Kraehenbuehl L, Stratigos A, Peris K, Lazaridou E, Richert B, Vigiarios E, Riganti J, Baroudjian B, Filoni A, Dodiuk-Gad R, Lebbé C, Sibaud V. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Mar;**36**(3):332-350.

Mucous membrane pemphigoid



Sibaud V, Vigarios E, Siegfried A, Bost C, Meyer N, Pages-Laurent C. Nivolumab-related mucous membrane pemphigoid. *Eur J Cancer*. 2019 Nov;121:172-176. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.030.

Bullous pemphigoid



- 85 french cases
- Median time to onset : 6 months
- Positive DIF in 80% - Positive BP 180 or 230 in 75%

Juzot C, Sibaud V, Amatore F, Mansard S, Seta V, Jeudy G, Pham-Ledard A, Benzaquen M, Peuvrel L, Le Corre Y, Lesage C, Viguiier M, Baroudjian B, Dréno B, Quéreux G. Clinical, biological and histological characteristics of bullous pemphigoid associated with anti-PD-1/PD-L1 therapy: A national retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Aug;35(8):e511-e514.

Bullous pemphigoid

Anti-PD-1/PDL-1				0.023*		
Nivolumab	55 (64.7%)	23 (52.3%)	32 (78%)			
Pembrolizumab	23 (27.1%)	18 (40.9%)	5 (12.2%)			
Cemiplimab	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (2.4%)			
Durvalumab	2 (2.4%)	0 (0%)	2 (4.9%)			
Nivolumab + Ipilimumab	3 (3.5%)	2 (2.4%)	1 (2.4%)			
Nivolumab + Urelumab	1 (1.2%)	1 (2.3%)	0 (0%)			
Clinical presentation						
<i>Pruritus</i>				0.944*		
Yes	76 (90.5%)	39 (72.7%)	37 (90.2%)			
No	8 (9.5%)	4 (9.3%)	4 (9.8%)			
<i>Urticarial plaques</i>				0.259*		
Yes	66 (77.6%)	32 (72.7%)	34 (82.9%)			
No	19 (22.4%)	12 (27.6%)	7 (17.1%)			
<i>Mucosal involvement</i>				0.428*		
Yes	32 (38.1%)	15 (34.1%)	17 (42.5%)			
No	52 (61.9%)	29 (65.9%)	23 (57.5%)			
<i>Average number of new blisters per day</i>				0.458*		
0	7 (8.8%)	5 (11.9%)	2 (5.3%)			
<10	39 (48.8%)	22 (52.4%)	17 (44.7%)			
10 ≤ N < 50	24 (30%)	9 (21.4%)	15 (39.5%)			
50 ≤ N < 100	5 (6.2%)	3 (7.1%)	2 (5.3%)			
≥100	5 (6.2%)	3 (7.1%)	2 (5.3%)			
Best tumour response to immunotherapy						
Tumour response using RECIST version 1.1	Melanoma (N = 43) No. (%)	NSCLC (N = 23) No. (%)	Renal carcinoma (N = 12) No. (%)	Squamous cell carcinoma (N = 4) No. (%)	Mesothelioma (N = 1) No. (%)	Merkel carcinome (N = 1) No. (%)
CR	16 (37%)	4 (17%)	1 (8%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (100%)
PR	12 (28%)	6 (26%)	6 (50%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
SD	10 (23%)	10 (44%)	4 (33%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)

Juzot C, Sibaud V, Amatore F, Mansard S, Seta V, Jeudy G, Pham-Ledard A, Benzaquen M, Peuvrel L, Le Corre Y, Lesage C, Viguier M, Baroudjian B, Dréno B, Quéreux G. Clinical, biological and histological characteristics of bullous pemphigoid associated with anti-PD-1/PD-L1 therapy: A national retrospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Aug;35(8):e511-e514.

Sicca syndrome – Immune checkpoint inhibitors



Ortiz Brugués A, Sibaud V, Herbault-Barrés B, et al. Sicca Syndrome Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Optimal Management Still Pending. *Oncologist*. 2020;25(2):e391-e395.

Xerostomia



Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sicca syndrome following immune checkpoint inhibition. Clin Immunol. 2020 Aug;217:108497. doi: 10.1016/j.clim.2020.108497. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32531346.

Sicca syndrome – Warner et al.

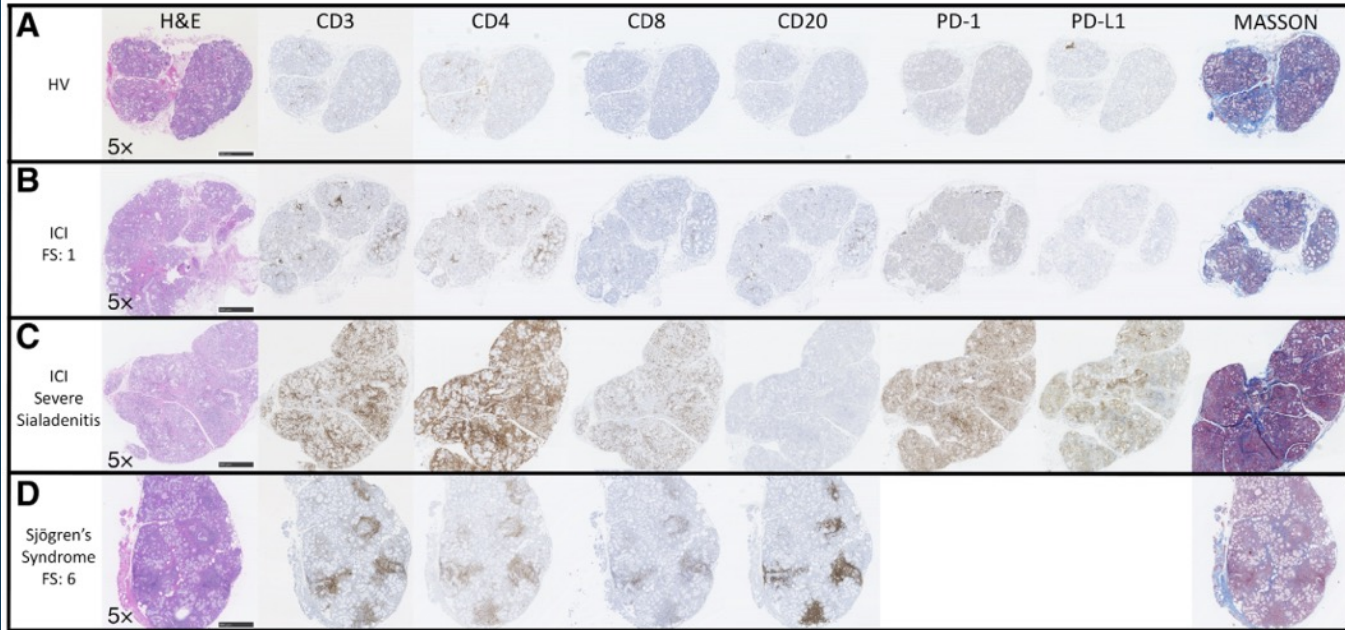
- 20 consecutive patients treated with anti PD-1, PD-L1 or combination
- Sicca syndrome within the first three months of treatment
- New dry eye symptoms in about 25%
- Very low whole unstimulated saliva flow
- Mild to moderate sialadenitis with diffuse lymphocytic infiltration
- Withholding of ICI and oral corticosteroids - full recovery of salivary function was not observed

Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, Pelayo E, Beach M, Gulley JL, Madan RA, Feliciano J, Grisius M, Long L, Powers A, Kleiner DE, Cappelli L, Alevizos I. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Oncologist. 2019 Sep;24(9):1259-1269.

Sicca syndrome – Warner et al.

1266

Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Sicca



Composed mainly of CD3+ T cells with a slight predominance of CD4+ over CD8+ and a virtual absence of B lymphocytes

Composed mainly of CD20+ B cells, admixed with variable number of CD3+ T cells

Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, Pelayo E, Beach M, Gulley JL, Madan RA, Feliciano J, Grisius M, Long L, Powers A, Kleiner DE, Cappelli L, Alevizos I. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Oncologist*. 2019 Sep;24(9):1259-1269.

Sicca syndrome – Ortiz et al.

- 15 consecutive patients treated with anti PD-1, PD-L1 or combination
- No correlation between xerostomia clinical grading and histopathological findings
- CD4+/CD8+ T cell activation
- Case by case multidisciplinary approach, interfering with eating or drinking

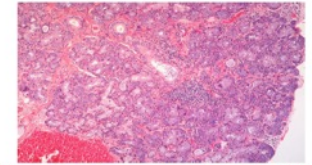


Figure 1. Lymphohistiocytic infiltrate surrounding salivary glands (hematoxylin and eosin staining, original magnification $\times 10$).

Ortiz Brugués, Sibaud, Herbault-Barrés et al.

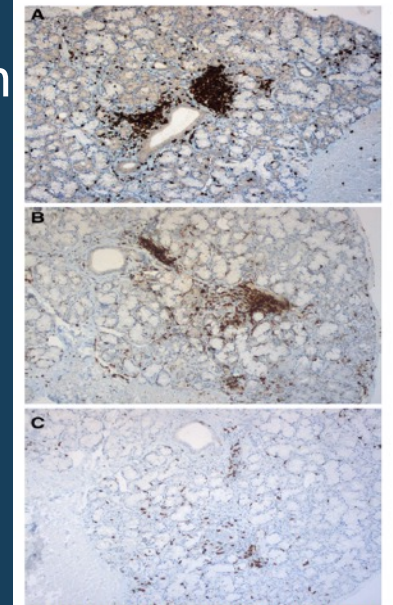


Figure 2. Immunostaining showing CD3-positive T-cell infiltrate.

Ortiz Brugués A, Sibaud V, Herbault-Barrés B, et al. Sicca Syndrome Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: Optimal Management Still Pending. *Oncologist*. 2020;25(2):e391-e395.

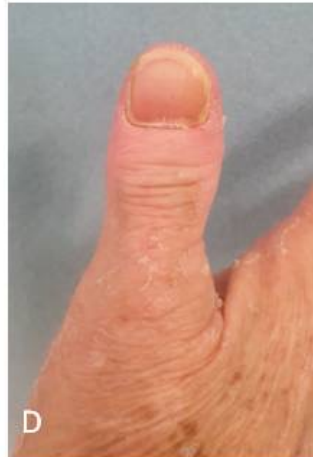
Talquetamab

- first-in-class monoclonal bispecific antibody targeting both the G protein-coupled receptor family C class 5 member D (GPRC5D) and T-cell receptor CD3
- Talquetamab redirects T cells to mediate killing of GPRC5D-expressing myeloma cells
- Relapsed or refractory multiple myeloma
- Dermatological toxicities >80%



Lery M, Perrot A, Ortiz-Brugués A, Vigaros E, Anghel D, Bories P, Sibaud V. Dermatological toxicities induced by T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody talquetamab. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Sep 22:S0190-9622(23)02834-7.

Talquetamab – Nail toxicities



ARTICLE IN PRESS

RESEARCH LETTER

Dermatological toxicities induced by T-cell-redirecting G protein-coupled receptor family C class 5 member D bispecific antibody talquetamab

To the Editor: Talquetamab is a first-in-class monoclonal antibody targeting both the G protein-coupled receptor family C class 5 member D (GPC5D) and T-cell receptor CD3. Talquetamab redirects T cells to mediate killing of GPC5D-expressing myeloma cells.¹ The use of this bispecific T-cell engager has been associated with promising results in phase I and II clinical trials for relapsed or refractory multiple myeloma.²

Early trials with talquetamab showed that dermatological adverse events were among the most frequent, along with cytokine release syndrome, hematologic and neurotoxic effects.² However, dermatological toxicities, which concerned up to 70% of exposed patients, have not been described to date. We conducted a monocentric descriptive retrospective study (from 2020 to 2022) at Comprehensive Cancer Center, IUC, Toulouse, France. All patients with refractory multiple myeloma and exposed to talquetamab, either in monotherapy or in combination (subcutaneous infusion, 300 µg/kg to 800 µg/kg, every week or 2 weeks) with other drugs (including pomalidomide, $n = 4$) were evaluated in the oncodermatology department. The study was approved by an institutional review board (CRE IUCT-O: 2-22-02).

The total number of patients included was 14. Twelve patients developed dermatological toxicities with an overall incidence of 86%. There were no significant differences in the dermatological safety profile according to the doses prescribed. The most frequent skin adverse event was hand-foot syndrome ($n = 7$, 50%), with the development of diffuse inflammatory palmoplantar lesions with a bilateral

Table I. Patients characteristics

Population	Value (%)
Enrolled patients, <i>N</i>	14
Dermatological toxicities, <i>n</i> (%)	12 (86)
Time to onset, wk (median, [range])	4 [2-16]
Male, <i>n</i> (%)	5 (42)
Female, <i>n</i> (%)	7 (58)
Age, y (median, [range])	70.5 [57-73]
Therapeutic regimen, <i>n</i> (%)	
Talquetamab monotherapy	4 (33)
Talquetamab in combination	8 (67)
Dermatological toxicities	
Hand-foot syndrome	7 (50)
Inflammatory palmoplantar keratoderma with fissures	2 (14)
Xerosis	3 (21)
Nail changes	11 (79)
Onychomadesis/Beau's lines	8 (57)
Onychodystrophy	4 (28)
Onycholysis	2 (14)
Pyogenic granuloma	2 (14)
Oral mucosal changes	
Xerostomia	10 (71)
Dysgeusia	7 (50)
Intraoral pain	3 (21)

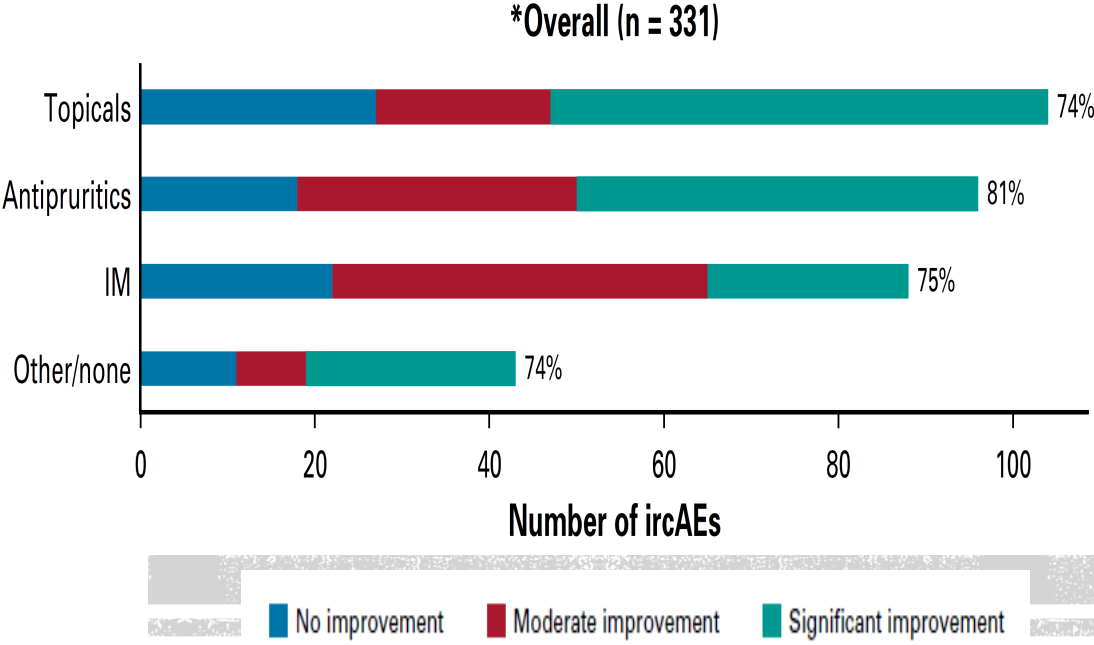
Materials, available via Mendeley at (<https://data.mendeley.com/datasets/h7wt5zdv7w/1>). Two minor salivary gland biopsies were performed, with only minimal changes. Finally, no hair changes were noted. The vast majority of dermatological toxicities remained of grade 1/2 intensity, and talquetamab could be continued in all patients. There were no differences observed in the dermatological safety profile depending on the dose prescribed or whether talquetamab was combined with another drug. Improvement of hand-foot syndrome and xerosis/

Lery M, Perrot A, Ortiz-Brugués A, Vigaros E, Anghel D, Bories P, Sibaud V. Dermatological toxicities induced by T-cell-redirecting GPC5D bispecific antibody talquetamab. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Sep 22:S0190-9622(23)02834-7.

Talquetamab – xerostomia and dysgeusia



« cytokine-directed therapy »?



Actionnable therapeutic targets?

- **IL-6 increase (52%): tocilizumab?**
- **IL-10 increase (grades ≥ 3)**
- **Hyper eosinophilia (grades ≥ 3): dupilumab (IL4/13 inhibitors)?**
- **Hyper IgE (24%; higher grades): omalizumab?**



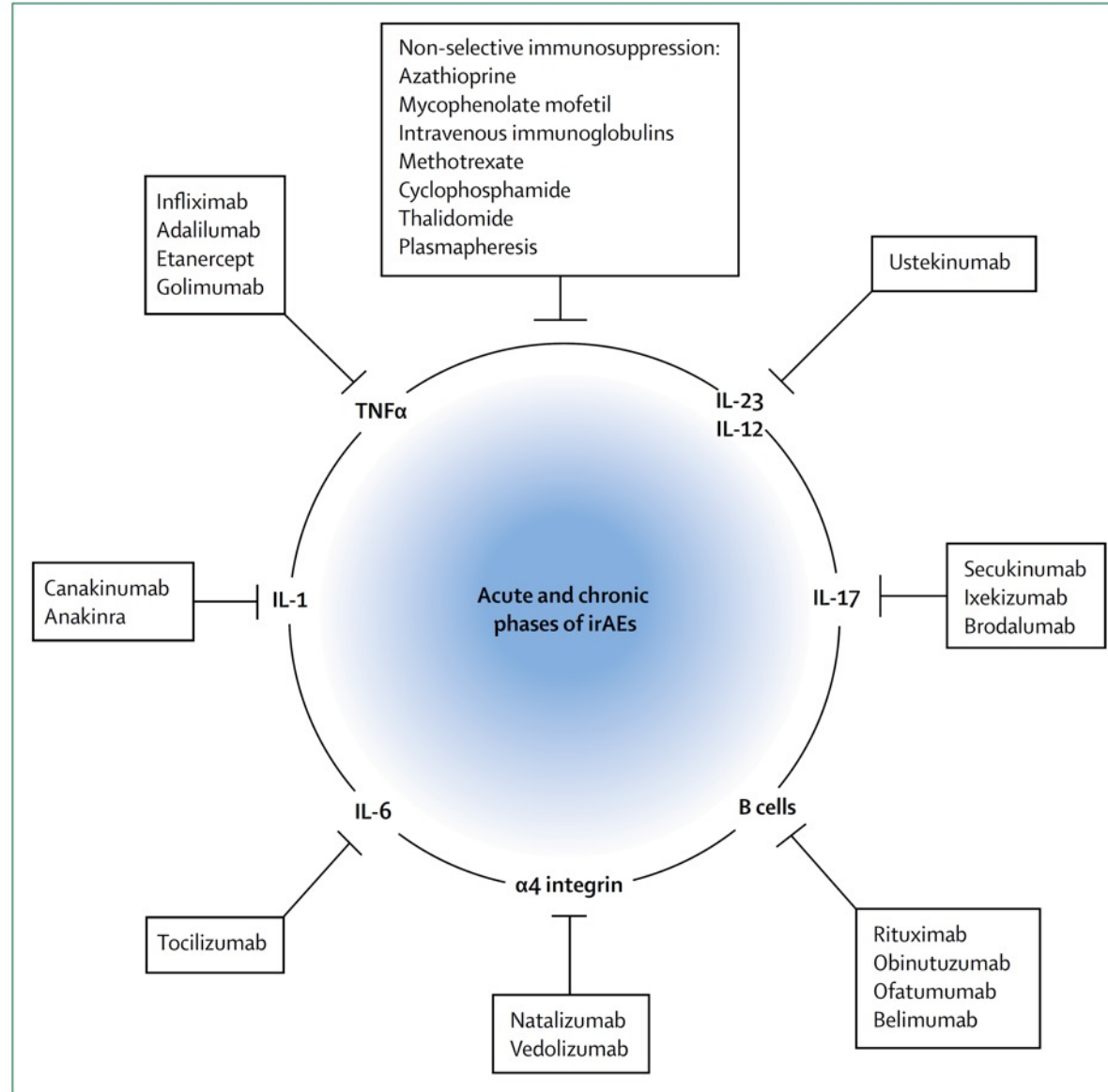
Nb: Systemic corticosteroids (prescribed for skin irAEs) not associated with poorer progression-free or overall survival

Perspectives – « cytokine-directed therapy »



Myasthenia, encephalitis, severe arthritis, PRN, refractory colitis, myocarditis....

Myasthenia, vasculitis, severe arthritis, refractory colitis, myocarditis, pneumonitis....

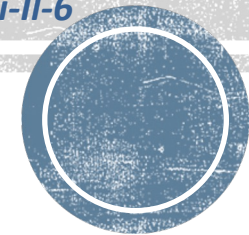


refractory colitis



Psoriasis, severe arthritis, refractory colitis

Psoriasis, severe arthritis, refractory colitis, recalcitrant IRaEs to anti-IL-6

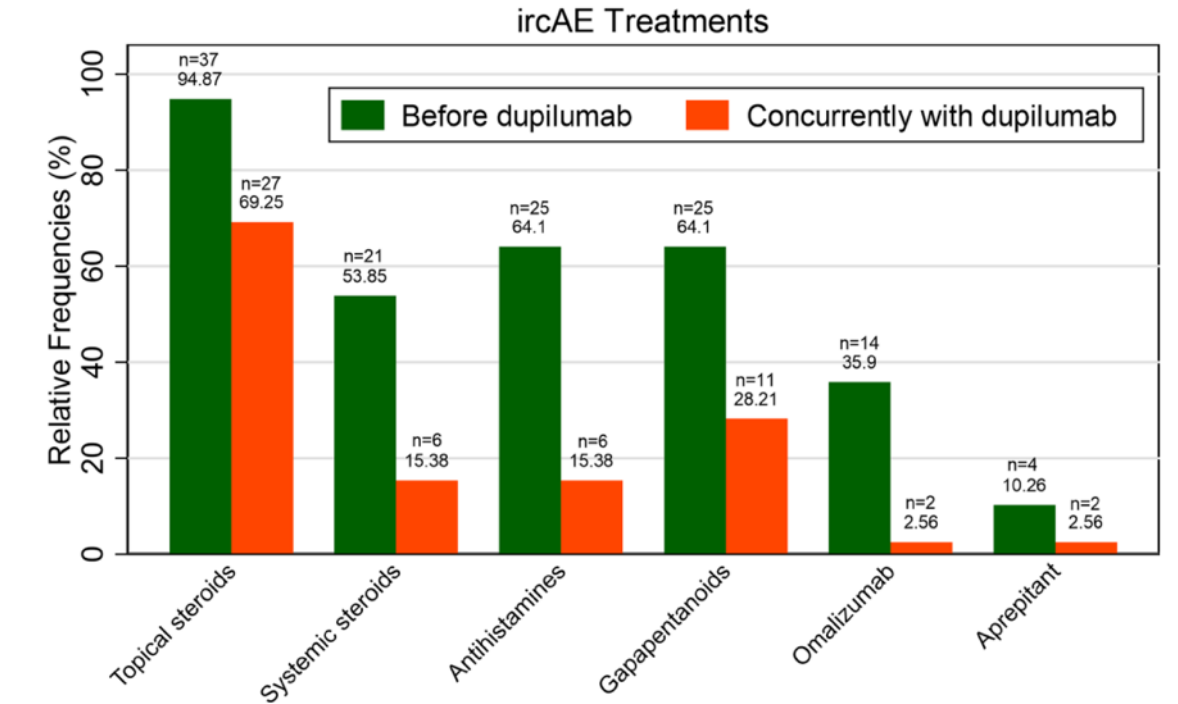


Lupus, Sjogren, vasculitis, nephritis, encephalitis, hepatitis, pemphigoides

Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e54–e64. doi:10.1016/S1470-2045(18)30828-3.

Dupilumab and skin tox

- CI-associated **steroid-refractory or steroid-dependent ircAEs** treated with dupilumab
- **Thirty-four of 39 patients (87%, 95%CI: 73% to 96%)** responded to dupilumab
- Among these 34 responders, **15 (44.1%)** were **complete responders** with total ircAE resolution and 19 (55.9%) were partial responders



ments used to manage ircAEs before and after intervention with dupilumab. ircAE, immune-rel

Kuo AM-S, et al. *J Immunother Cancer* 2023;11:e007324. doi:10

Kuo AM, Gu S, Stoll J, Moy AP, Dusza SW, Gordon A, Haliasos EC, Janjigian Y, Kraehenbuehl L, Quigley EA, Chapman P, Lacouture ME, Markova A. Management of immune-related cutaneous adverse events with dupilumab. *J Immunother Cancer*. 2023 Jun;11(6):e007324. doi: 10.1136/jitc-2023-007324. PMID: 37270183; PMCID: PMC10255229.



Omalizumab and pruritus

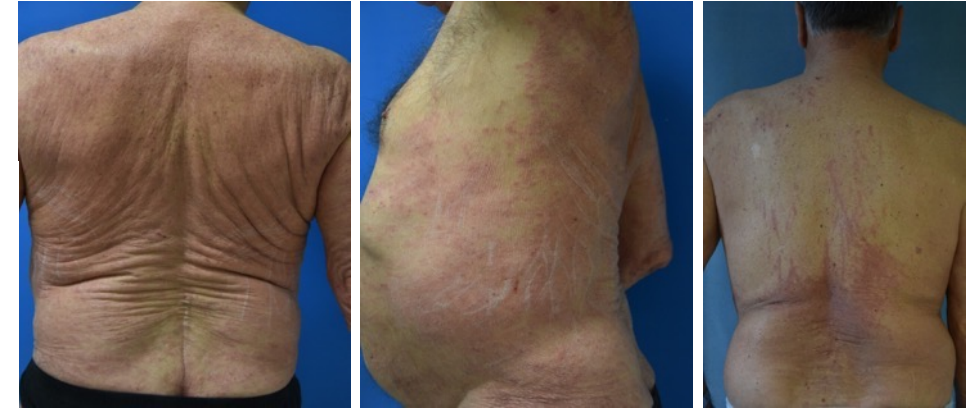
> J Am Acad Dermatol. 2023 Oct 14:S0190-9622(23)03011-6. doi: 10.1016/j.jaad.2023.10.012.
Online ahead of print.

Use of omalizumab is associated with improvement of pruritic skin disorders induced by immune checkpoint inhibitors: A retrospective cohort from the European Task Force of Dermatology for Cancer Patients

Francesc Alamon-Reig ¹, Xavier Bosch-Amate ¹, Priscila Giavedoni ¹, Vasiliki Nikolaou ²,
Cristina Mangas ³, Zoe Apalla ⁴, Ander Mayor ⁵, Chrysa Oikonomou ⁶, Michela Starace ⁷,
Vincent Sibaud ⁸, Cristina Carrera ⁹

Affiliations + expand

PMID: 37844688 DOI: 10.1016/j.jaad.2023.10.012



Alamon-Reig F, Bosch-Amate X, Giavedoni P, Nikolaou V, Mangas C, Apalla Z, Mayor A, Oikonomou C, Starace M, Sibaud V, Carrera C. Use of omalizumab is associated with improvement of pruritic skin disorders induced by immune checkpoint inhibitors: A retrospective cohort from the European Task Force of Dermatology for Cancer Patients. J Am Acad Dermatol. 2023 Oct 14:S0190-9622(23)03011-6.

Oral mucosal toxicities and immune checkpoint inhibitors

ARTICLE IN PRESS

Annales de Dermatologie et de Vénérologie xxx (xxxx) xxx



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Review

Oral mucosal toxicities induced by immune checkpoint inhibitors: Clinical features and algorithm management

E. Vigaros ^{a,*}, V. Sibaud ^b

^aOral Medicine Department, Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse, France

^bOncodermatology and Clinical Research Unit Departments, Institut Claudius Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2022

Accepted 8 November 2022

Available online xxxx

Keywords:

Oral mucosal toxicities

Oral lichenoid reactions

Sicca syndrome

Mucous membrane pemphigoid

Immune checkpoint inhibitors

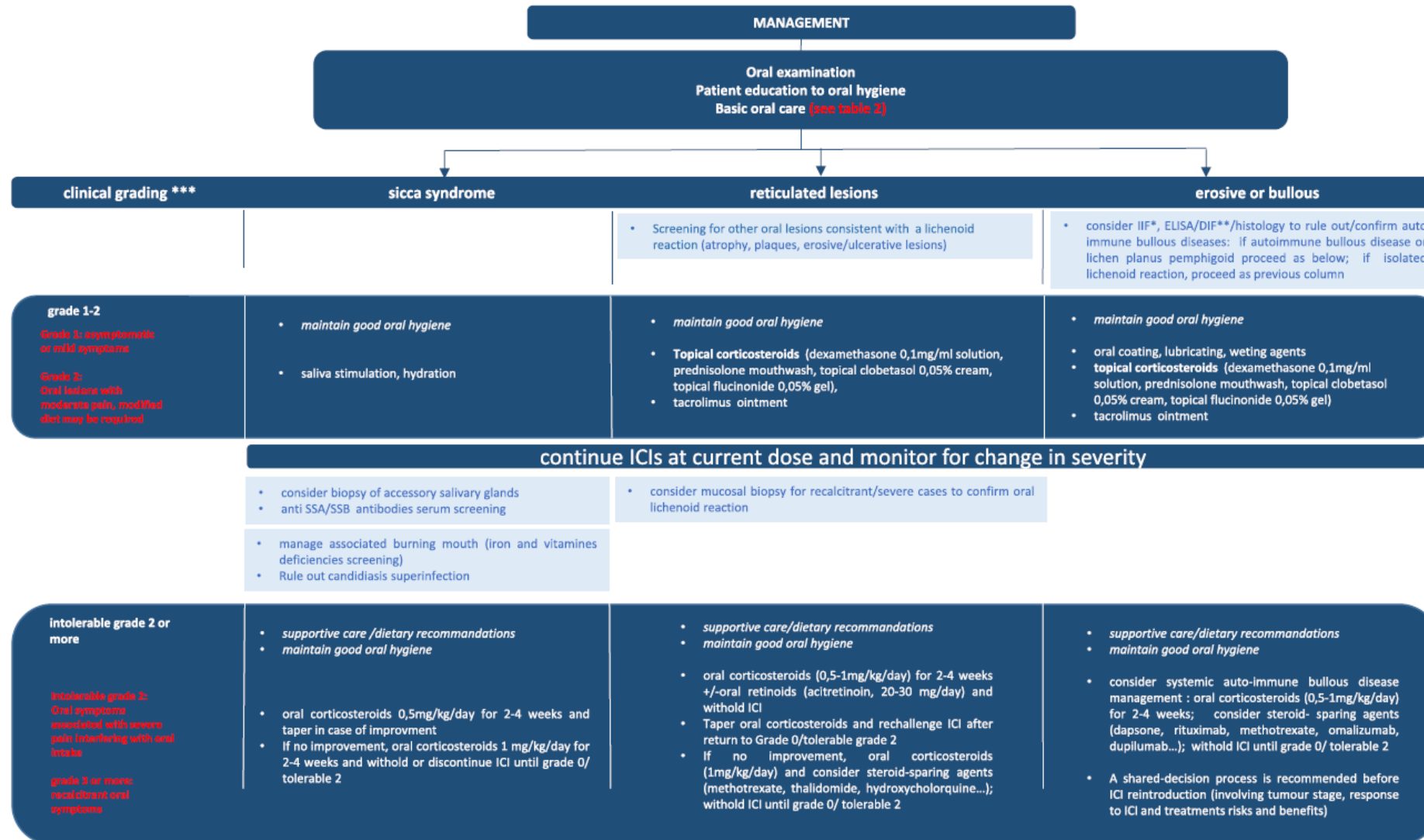
ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have emerged as standard therapies for an increasing number of advanced cancers. Nonspecific immune activation may lead to immune-related adverse events among which dermatological reactions are one of the most prevalent (all-grade incidence ranging from 30 to 60%). Oral mucosal adverse reactions to ICIs are far less common than cutaneous adverse events. However, a spectrum of oral changes with characteristic features has recently emerged, including lichenoid reactions, sicca syndrome, and even autoimmune bullous disorders with oral involvement. Oral changes mainly occur during the first year of treatment, often concurrently with other dermatological changes, and may involve up to 10% of patients under ICI therapies. This article provides a systematic review of the oral changes reported with these therapies based on a rich iconography.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.



ICI-related Oral lesions - Management



*: indirect immunofluorescence; **: direct immunofluorescence; ***: NCI-CTCAE v5.0 classification

DOI: 10.1111/jdv.17855

JEADV

POSITION STATEMENT

European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement

Z. Apalla,^{1,*} V. Nikolaou,² D. Fattore,³ G. Fabbrocini,³ A. Freites-Martinez,⁴ P. Sollen, ^{5,6}
M. Lacouture,⁷ L. Kraehenbuehl,^{7,8,9} A. Stratigos,² K. Peris,^{5,6} E. Lazaridou,¹ B. Richert,¹⁰
E. Vigaros,¹¹ J. Riganti,¹² B. Baroudjian,¹³ A. Filoni,¹⁴ R. Dodiuk-Gad,¹⁵ C. Lebbé,¹³ V. Sibaud¹⁶



EUROPEAN
ACADEMY OF
DERMATOLOGY &
VENEREOROLOGY





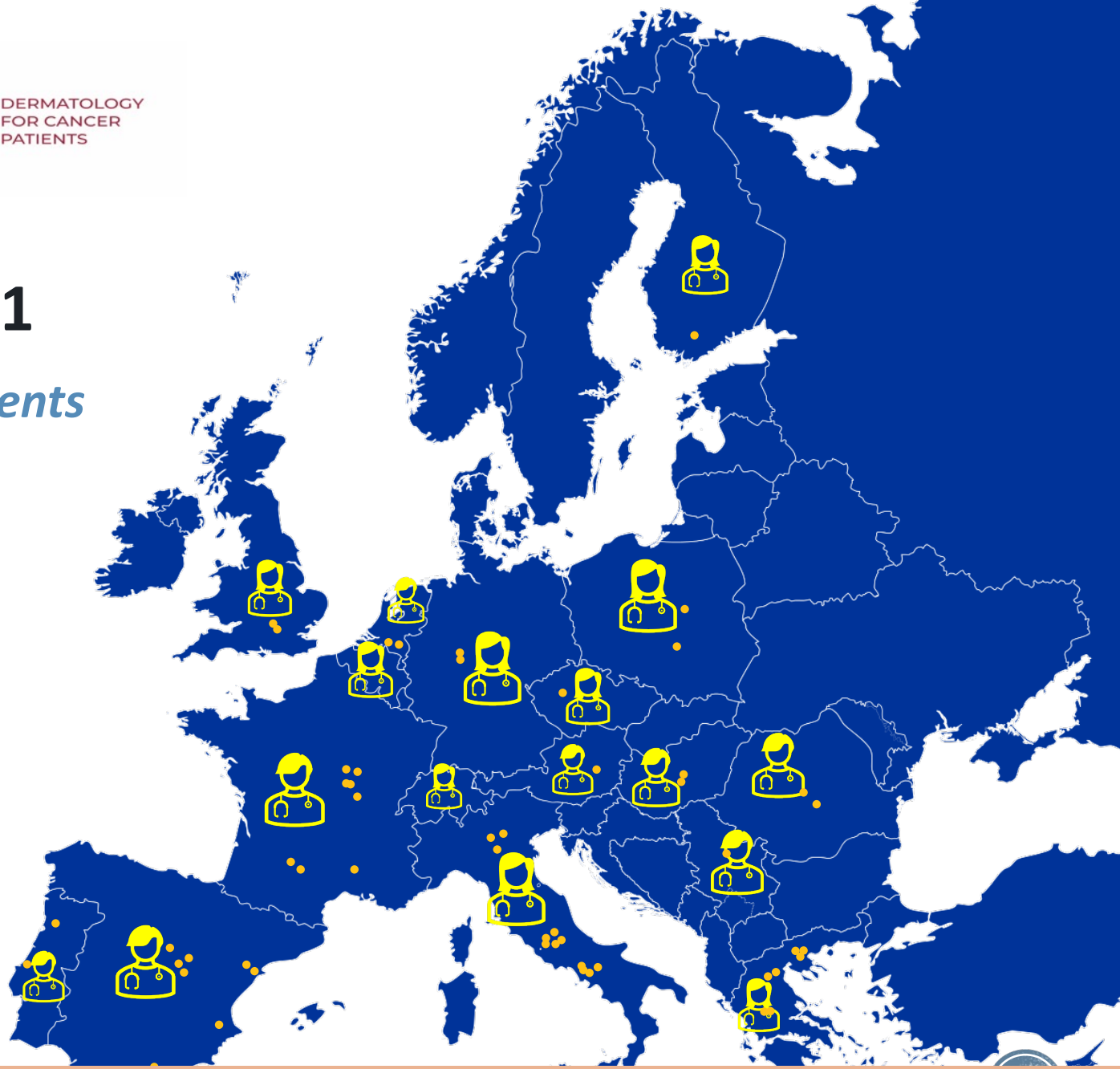
DERMATOLOGY
FOR CANCER
PATIENTS

EADV Board approval, May 2021

Task Force of Dermatology for cancer patients

Chair	Vincent Sibaud	France
Co-Chair	Azael Freites-Martinez	Spain
Co-Chair	Zoe Apalla	Greece

Other Participants Countries	 
USA Israel Argentina Brazil	



25 european countries, >100 members



Place de la photobiomodulation dans la mucite orale ?

Dr Géraldine LABROSSE
Le 5 Décembre 2023



Introduction

Les cancers de la tête et du cou

- 550 000 cas/an,
- 300 000 morts/an (OMS),

- En France,
 - 15 000 cas/an
 - 5000 morts/ an
 - 80% d'hommes
 - Survie globale à 5 ans: femmes (49%), hommes (34%)

- Carcinomes épidermoïdes
- Intoxication ethylo-tabagique et faible niveau socio-économique

- Traitement: chirurgie, radiothérapie (RT), chimiothérapie (CT)



Introduction

Les cancers de la tête et du cou

Topographie	Facteurs de risque	Répartition
Cavité orale	Alcool et tabac Mauvaise hygiène bucco dentaire	20 à 25%
Oropharynx	Alcool et tabac Papillomavirus (HPV 16 ++)	25%
Larynx	Alcool (sauf cordes vocales) et tabac	30 à 35%
Hypopharynx	Alcool et tabac	15%
Fosses nasales et sinus	Exposition pro aux poussières de bois	< 1%
Cavum	Virus EBV	< 1%



Introduction

La mucite orale (MO)

- Lésions des muqueuses de la cavité orale dues aux effets cytotoxiques de la RT et/ou de la CT,
 - Erythème
 - Ulcérations
- Effet indésirable fréquent lors d'une RT ou d'une RT/CT, apparaissant dans **97 %** des cas.
- Entraînant :
 - Douleurs
 - Altération de la qualité de vie
 - Difficultés d'alimentation
 - Nécessité d'alimentation entérale ou parentérale
 - Antalgiques
 - Concessions dosimétriques
 - Interruption des traitements



Introduction

PEC de la mucite orale (MAASC/ISOO)

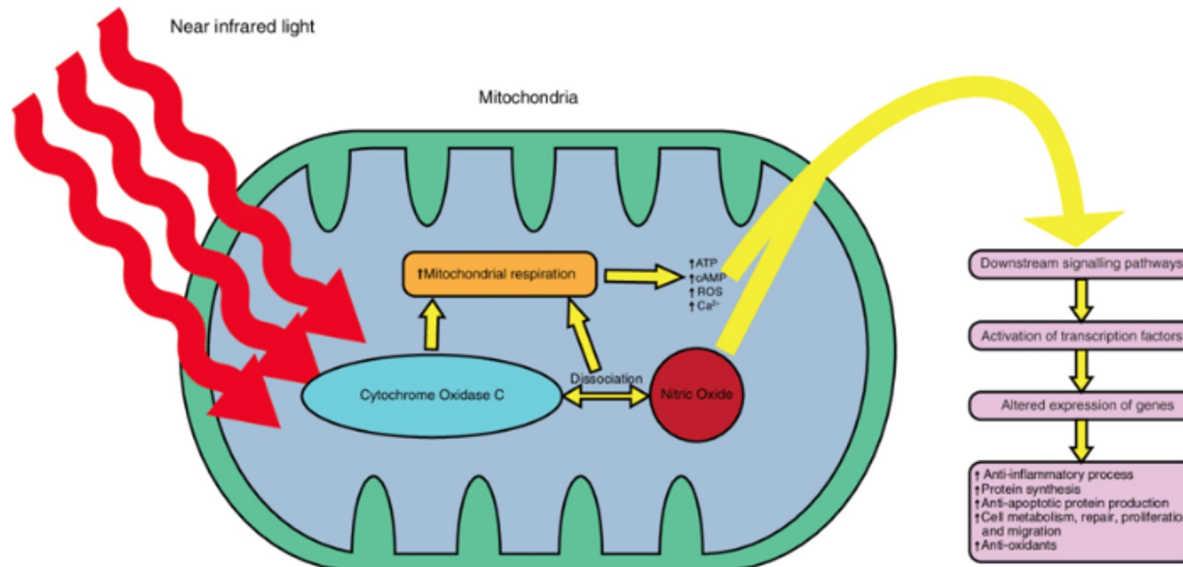
- Hygiène : éducation du patient, BdB HCO₃⁻ et sérum physiologique
- AINS : Bdb Benzydamine
- PBM
- Cryothérapie : si Bolus de 5-FU
- Agents antalgiques : BdB Morphine topique 0,2%
- Agents naturels : Miel, (glutamine parentérale)



Introduction

La photobiomodulation (PBM)

- « L'utilisation thérapeutique de la lumière absorbée par des chromophores endogènes, déclenchant des réactions biologiques non thermiques, non cytotoxiques, par le biais d'événements photochimiques ou photophysiques, entraînant des changements physiologiques » (NAALT et WALT 2014)
- 2019 : intégration de la PBM dans la prévention de la MO et des douleurs associées à la RT/CT (MASCC/ISOO)



Question de recherche:

Chez les patients traités par RT ou RT/CT, quelle est la place de la PBM dans la prise en charge de la MO ? »

Multiples paramètres, rendant difficile sa mise en place en clinique

Objectif principal : déterminer l'efficacité de la PBM sur la MO

Objectifs secondaires : colliger les paramètres laser et les critères d'évaluation de la MO



Matériel et méthode

- Base de données **PUBMED**
 - Etudes cliniques en français ou en anglais publiées entre 2010 et 2020
- **Equation de recherche** utilisée (mots clés MESH)
(("Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh]) AND (((("Stomatitis"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh]) OR "Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR "Mucositis"[Mesh])) AND (((("Lasers"[Mesh]) OR "Laser Therapy"[Mesh]) OR ("Lasers, Gas"[Mesh] OR "Low-Level Light Therapy"[Mesh]))).



Diagramm e de flux

Identification

Records identified
through Pubmed search
(n=149)

Criblage

Screened records
(n=25)

Records excluded after
screening title and
abstract
(n=124)

Eligibility

Records selected after
screening full-text
(n=17)

Full-text articles
excluded (with reasons)
(n=8)

Inclusion

Full number of studies
included in systematic
review
(n=17)



Matériel et méthode

- Données épidémiologiques

Type d'étude, nombre de cas, localisation, histologie, traitement carcinologique et dose totale d'irradiation

- Protocole de PBM

Début de la PBM, type de laser, mode d'émission intra ou extra oral, nombre de séances, nombre de points, longueur d'onde, puissance, énergie, fluence et temps d'exposition

- Données cliniques

Fréquence d'évaluation et durée de suivi

Echelles de la mucite, échelles de la douleur, consommation d'antalgiques, interruption temporaire ou définitive de la RT, dose totale d'irradiation, mise en place d'une sonde nasogastrique, mise en place d'une gastrostomie, suivi



Résultats données épidémiologiques

- 17 articles, 1576 patients
 - 15 essais cliniques (13 randomisés)
 - 2 études rétrospectives
- ➔
- GL vs GC : 13 articles (dont 1 rétrospectif)
 - GL vs GL : 2 articles
 - GL vs hydroxyde d'aluminium : 1 article
 - 1 étude rétrospective non comparative
- La localisation tumorale était précisée pour 79 % (n= 1247) des patients
 - Localisation dans la cavité orale dans 39,5% (n=492)
 - Histologie tumorale renseignée dans 44,3 % (n=697)
 - Majorité de carcinomes épidermoïdes et 1 carcinome verruqueux



Résultats PBM

3 types de laser :

- Laser Diode 70,5% (n= 12)
- Laser HeNe 23,5% (n=4)
- Laser Athermique 6% (n=1)

Emission intra orale dans 16 articles (94%)

Emission intra et extra orale dans 1 article

	Longueur d'onde (nm)
Diode	660 (1,3,11-15,17,21) /685 (10) /808 (17) /830 (18) /940 (16)
HeNe	632.8 (4,19,20) /658 (6)
Athermique	630 (5)

	Puissance (mW)		Fluence (J/cm ²)
Diode	5 (1) /10 (11) /15 (18) /25 (13,14) /30 (15) /35 (10) /40 (3) /86,7 (12) /100 (17,21) / 500 (16)	Diode	1,3 (1) /2 (10,15) /2,5 (18) /3,8 (1) /4 (21) /6,2 (12,14) /10 (3) /12 (18) /83,3 (16) /300 (17) /NR (12)
HeNe	24 (4,20) /100 (6) / NR (19)	HeNe	3 (20) /3,5 (19) /4 (6) /NR (4)
Athermique	100 (5)	Athermique	2 à 3 (5)

	Énergie (J)		Temps d'exposition (s)
Diode	0,1 (11) /0,24/pt (14) /0,25/pt (13) /0,4 (3) /0,8/pt (10) /1 (21) /2/pt (12,15) /2,4/pt (18) /9 (17) /180 (16) /NR (1)	Diode	3s*pt (12) /6s*pt (16) / 10s*pt (1,3,11,13,14,21) /25s*pt (10) /NR (15,17,18)
HeNe	36 à 40 (4,20) /4 (6) /NR (19)	HeNe	40s*site (6) /125s*site (4,20) /145s (19)
Athermique	NR (5)	Athermique	33s*site (5)



Résultats PBM

3 types de laser :

- Laser Diode 70,5% (n= 12)
- Laser HeNe 23,5% (n=4)
- Laser Athermique 6% (n=1)

Emission intra orale dans 16 articles

Emission intra et extra orale dans 1 article

	Longueur d'onde (nm)
Diode	660 (1,3,11-15,17,21) /685 (10) /808 (17) /830 (18) /940 (16)
HeNe	632.8 (4,19,20) /658 (6)
Athermique	630 (5)

	Puissance (mW)		Fluence (J/cm ²)
Diode	5 (1) /10 (11) /15 (18) /25 (13,14) /30 (15) /35 (10) /40 (3) /86,7 (12) /100 (17,21) / 500 (16)	Diode	1,3 (1) /2 (10,15) /2,5 (18) /3,8 (1) /4 (21) /6,2 (12,14) /10 (3) /12 (18) /83,3 (16) /300 (17) /NR (12)
HeNe	24 (4,20) /100 (6) / NR (19)	HeNe	3 (20) /3,5 (19) /4 (6) /NR (4)
Athermique	100 (5)	Athermique	2 à 3 (5)

	Énergie (J)		Temps d'exposition (s)
Diode	0,1 (11) /0,24/pt (14) /0,25/pt (13) /0,4 (3) /0,8/pt (10) /1 (21) /2/pt (12,15) /2,4/pt (18) /9 (17) /180 (16) /NR (1)	Diode	3s*pt (12) /6s*pt (16) / 10s*pt (1,3,11,13,14,21) /25s*pt (10) /NR (15,17,18)
HeNe	36 à 40 (4,20) /4 (6) /NR (19)	HeNe	40s*site (6) /125s*site (4,20) /145s (19)
Athermique	NR (5)	Athermique	33s*site (5)

Résultats PBM

3 types de laser :

- Laser Diode 70,5% (n= 12)
- Laser HeNe 23,5% (n=4)
- Laser Athermique 6% (n=1)

Emission intra orale dans 16 articles

Emission intra et extra orale dans 1 article

	Longueur d'onde (nm)
Diode	660 (1,3,11-15,17,21) /685 (10) /808 (17) /830 (18) /940 (16)
HeNe	632.8 (4,19,20) /658 (6)
Athermique	630 (5)

	Puissance (mW)		Fluence (J/cm ²)
Diode	5 (1) /10 (11) /15 (18) /25 (13,14) /30 (15) /35 (10) /40 (3) /86,7 (12) /100 (17,21) / 500 (16)	Diode	1,3 (1) /2 (10,15) /2,5 (18) /3,8 (1) /4 (21) /6,2 (12,14) /10 (3) /12 (18) /83,3 (16) /300 (17) /NR (12)
HeNe	24 (4,20) /100 (6) / NR (19)	HeNe	3 (20) /3,5 (19) /4 (6) /NR (4)
Athermique	100 (5)	Athermique	2 à 3 (5)

	Énergie (J)		Temps d'exposition (s)
Diode	0,1 (11) /0,24/pt (14) /0,25/pt (13) /0,4 (3) /0,8/pt (10) /1 (21) /2/pt (12,15) /2,4/pt (18) /9 (17) /180 (16) /NR (1)	Diode	3s*pt (12) /6s*pt (16) / 10s*pt (1,3,11,13,14,21) /25s*pt (10) /NR (15,17,18)
HeNe	36 à 40 (4,20) /4 (6) /NR (19)	HeNe	40s*site (6) /125s*site (4,20) /145s (19)
Athermique	NR (5)	Athermique	33s*site (5)

Résultats sur la MO

Score de mucite	Diode	HeNe	Athermique
Efficacité	Significative = 5	Significative = 3	Significative = 0
	Non significative = 2	Non significative = 1	Non significative = 0
	Non renseigné = 1	Non renseigné = 0	Non renseigné = 1



Résultats sur la MO

Echelle de la mucite	Nombre d'essais ayant utilisé l'échelle ou l'association d'échelles
WHO (World Health Organization)	4
NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)	2
WHO + NCI-CTCAE	4
RTOG (Radiation Oncology Toxicity Grading) / EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)	3
WHO + OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale)	1
NCI-CTCAE + Brown Scale	1
NCI-CTCAE + RTOG / EORTC	1
OMWQ-HN (Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck Cancer) + RTOG / EORTC	1



Résultats données cliniques

	Douleur	Antalgiques	SNG	Radiothérapie
Effet positif	Amélioration significative - VS placebo = 3 - VS HA = 1 - 2 fluences = 1	Antalgiques `S placebo = 3 ! fluences = 1	SNG = 3	Sur l'arrêt de la RT - GC>GL =1 - 2 arrêts dans le GC=1 - 1 = Arrêt définitif>GC dose > GC Arrêt temporaire >GL
Absence d'effet	VS placebo = 5	2	3	6
Non renseigné	7	10	10	8
Non applicable	0	1	1	0



Discussion

- Objectif principal : PBM efficace sur la MO ?
 - Niveau de preuve satisfaisant mais peu d'études
 - Oui dans 62,5 à 75% des articles (laser Diode et HeNe)
- Objectifs secondaires
 - Paramètres PBM
 - Longueur d'onde : 660nm (diode) ou 632,8 nm (HeNe)
 - Hétérogénéité des autres réglages
 - Début et durée de la PBM : J1 RT
 - Scores de MO
 - Hétérogénéité des échelles de MO, comparabilité ?
 - Amélioration de la QoL ?



Discussion

- Recommendations de la MASCC/ISOO (2019) :

Cancer Treatment Modality	Wavelength, nm	Power Density (Irradiance), mW/cm ²	Time per Spot, s	Energy Density (Fluence), J/cm ²	Spot Size, cm ²	No. of Sites	Duration
HSCT	632.8	31.25	40	1.0	0.8	18	From the d after cessation of conditioning for 5 d
	650	1000 ^b	2	2.0	0.04	54-70	From the first d of conditioning to d + 2 post-HSCT (for 7-13 d)
RT	632.8	24	125	3.0	1.00	12	Entire RT course
RT-CT	660	417 ^b	10	4.2	0.24	72	Entire RT course
	660	625 ^b	10	6.2	0.04	69	Entire RT course

Abbreviations: CT, chemotherapy; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; RT, radiotherapy.
^aFor details, see Zadik et al, 2019.¹³
^bThis involves a potential thermal effect; the clinician is advised to pay attention to the specific parameters.

Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions. Support Care Cancer. 12 févr 2020;s00520-019-05153-w.



Conclusion

- La PBM semble efficace
- Apport de la PBM reste à discuter sur :
 - L'évaluation de la MO
 - La réduction de la douleur et de la consommation d'antalgiques
 - L'amélioration des EI
 - La compliance au traitement
- Limites à l'utilisation de la PBM :
 - Disponibilité des machines
 - Diversité des réglages
 - Manque de preuves scientifiques sur l'innocuité de la PBM sur la récurrence tumorale



Merci de votre attention !





**Présentation d'un projet de thèse de médecine :
Efficacité des traitements médicamenteux
systémiques dans la leucoplasie verruqueuse
proliférative : étude rétrospective au sein du GEMUB
(Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale)**



Eiryann HUMBERT
Interne de dermatologie, 5e semestre, CHU de Tours



Définition de la LPV

Hansen (1985) :

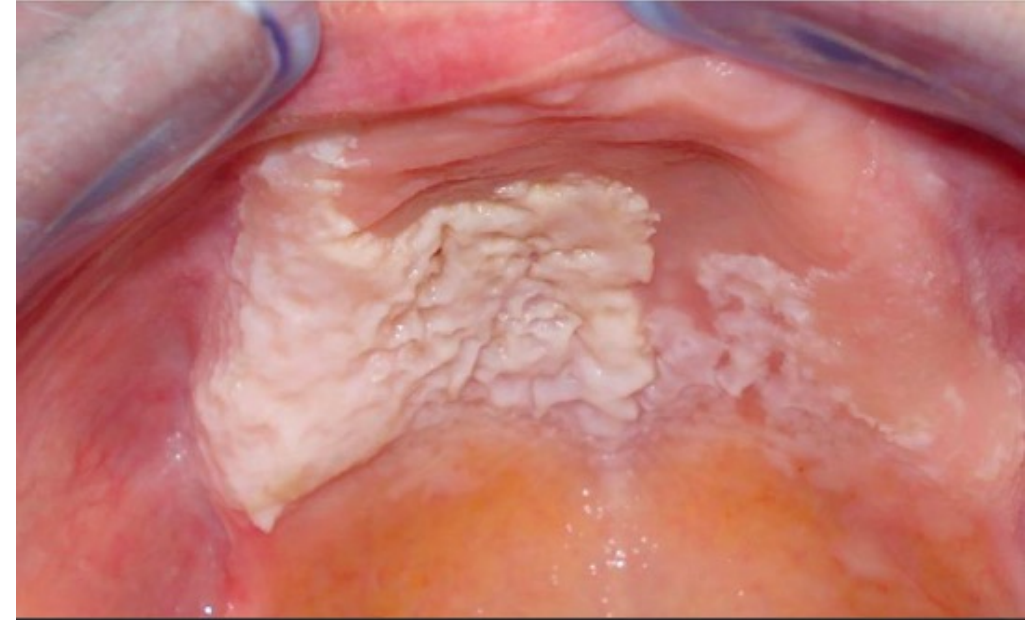
- leucoplasie à croissance lente, persistante, irréversible avec des composants érythémateux et des zones exophytiques et ressemblant à des verrues, résistantes à la plupart des formes de thérapeutique. Son étiologie est inconnue. *

Définition OMS (2020) :

- leucoplasie orale multifocale caractérisée par une évolution clinique progressive, des caractéristiques cliniques et histopathologiques changeantes, associées au taux de transformation maligne le plus élevé par rapport aux autres affections buccales potentiellement malignes.

•Hansen LS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985

•OMS 2020



Critères LPV : plusieurs classifications

Critères de Cerero et al. (3 critères majeurs dont E / 2 critères majeurs dont E + 2 critères mineurs) (2010)

Critères majeurs :

- A. **Lésions leucoplasiques >2 endroits** dans la bouche.
- B. Surface **verruqueuse**.
- C. Extension **progressive** ou convergence de lésions multifocales lors de l'évolution
- D. **Récurrence** au niveau d'un site traité.
- E. **Histologie : d'un épithélium hyperplasique au carcinome verruqueux ou épidermoïde, in situ ou infiltré.**

Critères mineurs :

Surface >3 cm² si on réunit toutes les lésions buccales.

Sexe féminin.

Non fumeur.

Evolution de la maladie > 5 ans .



Critères LPV : plusieurs classifications

Critères de Cerero et al. (3 critères majeurs dont E / 2 critères majeurs dont E + 2 critères mineurs) (2010)

Critères majeurs :

- A. Lésions leucoplasiques >2 endroits dans la bouche.
- B. Surface verruqueuse.
- C. Extension progressive ou convergence de lésions multifocales lors de l'évolution
- D. Récurrence au niveau d'un site traité.
- E. Histologie : d'un épithélium hyperplasique au carcinome verruqueux ou épidermoïde, in situ ou infiltré.

Critères mineurs :

- Surface >3 cm² si on réunit toutes les lésions buccales.
- Sexe féminin.
- Non fumeur.
- Evolution de la maladie > 5 ans .

Critères de Carrard et al. (2013) :

- 1-**Leucoplasies avec aires verruqueuses** ou pseudo-verruqueuses, > **2 localisations** orales
- 2-**Taille > 3 cm** additionnant la taille des lésions de tous les sites impliqués
- 3- Période d'évolution > **5 ans**, caractérisée par une **diffusion et un agrandissement** ainsi que l'existence d'une ou plusieurs **réurrences** dans une zone précédemment traitée
- 4- Disponibilité d'au moins **une biopsie.**

Critères de Villa et al. (2018):

- 1.Lésions **blanches/kératosiques** pouvant être lisses, fissurées, verruqueuses ou érythémateuse avec ou sans ulcère
- 2-**Lésions mutifocales non contigues ou un seule grande lesion > 4 cm** impliquant un site ou **une seule grande lésion > 3 cm** impliquant des site contigus
- 3-Lésions qui progressivement **s'étendent** en taille et/ou développent une **mulifocalité.**
- 4-Histologie compatible.



Histoire naturelle des LPV

Une lésion à haut risque de transformation :

Taux de transformation maligne de LPV : **10 % par an.**

Transformation maligne de 64 % sur une période de suivi moyenne de 7,4 ans

Taux de mortalité globale 40%.

Traitements classiques locaux :

Chirurgie = option la plus courante, mais les taux de récurrence élevés (>70 %)

Radiothérapie

Autres thérapies destructrices : laser CO2....

Abadie. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015

Villa A. J Oral Maxillofac Surg. 2017.

Lafuente Ibáñez de Mendoza I. J Oral Pathol Med. 2022



Histoire naturelle des LPV

Une lésion à haut risque de transformation :

Taux de transformation maligne de LPV : **10 % par an.**

Transformation maligne de 64 % sur une période de suivi moyenne de 7,4 ans

Taux de mortalité globale 40%.

Traitements classiques locaux :

Chirurgie = option la plus courante, mais les taux de récurrence élevés (>70 %)

Radiothérapie

Autres thérapies destructrices : laser CO2....

Abadie. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015

Villa A. J Oral Maxillofac Surg. 2017.

Lafuente Ibáñez de Mendoza I. J Oral Pathol Med. 2022

Place des traitement systémiques ?

Patient non opérable (localisation / étendue ; mauvais état général) ou refus.

Quelle efficacité? Très peu de données

→ **Revue de la littérature préalable au travail de thèse**



Méthotrexate (4 articles = 32 patients)

Karagozoglu Br J Oral Maxillofac Surg. 2012

12 patients

différentes posologies / voies d'administration

- années 1970, MTX intra-artériel.
- années 1980, MTX 25mg SC/IM x 2 par semaine.
- années 1990 et 2000, MTX IV 40 mg/m² une fois par semaine

RC : 58,3% des patients (7/12)

RP : 33,3% (4/12)

PD : 8,3% (1/12)

Définitions

RC (diminution de la tumeur > 50 %)

RP (diminution de la tumeur < 50%)

SD (stabilisation = régression de la tumeur < 10%)

PD (progression)

Wu CF, Head Neck. 2008

15 patients

MTX intra-artériel 50 mg/j //moyenne 7,5 jours

arrêt du traitement déterminé par la NFS

bolus MTX 25 mg/semaine intra-artériel ; durée moyenne 10 semaines.

RC : 100% (15/15) dans un délai moyen de 2,5 mois

Définitions

RC : absence de tumeur pendant 4 semaines consécutives ou plus

RP : réduction de la tumeur > 50%

PD : réduction < 50% ou augmentation de la taille.



Méthotrexate (4 articles = 32 patients)

Sheen MC, Br J Dermatol. 2004

1 patient

- MTX intra-artériel continu, 50 mg par jour pendant 11 jours → **RC**
- Le traitement a été arrêté devant une dépression leucocytaire.
- Récidive locale 4 ans plus tard ayant justifié une reprise de 5 jours de perfusion continue → **RC**.
- Nouvelle récurrence 5 ans plus tard pour laquelle il a bénéficié d'une chirurgie → **RC**. Pas de récurrence 8 ans plus tard.

De Keukeleire S, Acta Clin Belg. 2021

Série de 4

- MTX 60 mg/m² 1 fois par semaine initialement.
- **RC : 75% (3/4).**
- **RP : 25% (1/4).**
- Pour le patient ayant reçu la plus faible dose de Méthotrexate, on note une rechute de la maladie (dose réduite devant une hépatotoxicité).



Rétinoïdes (2 articles)

Poveda-Roda R, Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010

12 lésions

- Essai clinique en aveugle
- 25 mg/jour d'acitrétine sous forme de comprimés pendant une moyenne de 5,41 mois sur 12 lésions.
- **RP : 50% (6/12)**
- **PD : 42% (5/12)**
- **SD : 8% (1/12)**
- Des effets indésirables ont été documentés chez tous les patients.
- 4 ont dû suspendre le traitement en raison des effets indésirables (2 prurit intense / 1 asthme / 1 saignement rectal).

Lee CN, JAAD Case Rep. 2018

1 patient

- Acitrétine, 20 mg/j (0,3 mg/kg), augmenté à 30 mg/j (0,5 mg/kg) au bout d'une semaine.
- **RP** : succès de l'Acitrétine systémique après réduction tumorale au laser à dioxyde de carbone.
- Une petite repousse suspecte de la tumeur sur la lèvre inférieure gauche a été détectée à la semaine 7 et a été éliminée avec le CO2. Aucune tumeur n'a été détectée à 15 mois de suivi.



Interféron alpha (1 article)

Risse L, Dermatology. 1995

1 patient

- Un cas traité par une dose cumulée d'IFN alpha 45 MUI en sous-cutané ; 5 MUI 3 fois par semaine pendant 3 semaines.
- Arrêt devant des perturbations du bilan hépatique.
- PD : La patiente est décédée 30 jours après l'arrêt du traitement en raison d'une extension régionale massive.



Objectifs de notre étude

- **Objectif principal :**

Evaluer **rétrospectivement l'efficacité des thérapies systémiques chez des patients traités pour une LPV**, recrutés au sein du GEMUB.

Critère de jugement principal : proportion de réponses (RC et RP) pour chaque modalité de traitement systémique.

- **Objectif(s) secondaire(s) :**

Évaluer pour chaque modalité de traitement :

- le délai de réponse
- la durée du traitement
- la durée de la réponse
- la survenue d'une rechute
- toxicité

Evaluer le taux et délai de décès lié à la maladie chez les patients ayant un traitement systémique



Matériel et méthodes

Design : Etude multicentrique rétrospective descriptive (1985- 2023) au sein du GEMUB

Période d'inclusion : de 1985 à 2023.

Critères d'inclusion :

- Patient ayant une pathologie intra-orale du spectre de la leucoplasie proliférative verruqueuse (Hyperkératose / hyperplasie verruqueuse / carcinome verruqueux / carcinome épidermoïde) selon les critères de Cerero et al.
- Avec confirmation histologique
- Au moment du diagnostic initial ou au cours d'une récurrence
- Ayant reçu un traitement systémique (soit car trop étendu donc inopérable, soit car patient non opérable du fait du terrain, soit choix du médecin/patient).
- Avec données d'efficacité et de suivi après le traitement systémique

Critères d'exclusion : Opposition du patient / Atteinte extra buccale



Critères de jugement primaires et secondaires

Critère de jugement principal : proportion de réponses (RC et RP) pour chaque modalité de traitement systémique.

Efficacité évaluée rétrospectivement par chaque investigateur par la **meilleure réponse observée** :

- « **réponse complète** » (RC) : disparition de toutes les lésions
- « **réponse partielle** » (RP) : diminution d'au moins 30% des lésions
- « **stabilité de la maladie** » (SD) : ni de diminution suffisante pour une RP, ni d'augmentation suffisante pour une PD
- ou « **progression de la maladie** » (PD) : augmentation d'au moins 20% des lésions

Critères de jugement secondaires : le délai de réponse, la durée du traitement, la durée de la réponse et la survenue d'une rechute pour chaque modalité de traitement, le décès lié à la maladie, la toxicité.



Nombre de sujets attendus :

Etablissement (investigateur(s) principal(aux))	Effectif attendu
Effectif par centre	
AP-HP – La Pitié Salpêtrière (Dr BERNARDESCHI Céline)	3
CHU d'Angers (Dr BRECHETEAU Clémence / Dr SETA Vannina)	3
AP-HM – Hôpital de la Timone (Dr CAMPANA Fabrice)	3
CHU de Bordeaux – Groupe Hospitalier Pellegrin (Pr FRICAIN Jean-Christophe)	3
CHU de Montpellier – Hôpital Saint Eloi (Dr GIRARD Céline)	3
<i>AP-HP – Cochin (Dr LUQUET-PLANTIER Françoise – relecture histologique)</i>	0
CHU de Poitiers – Site de la Milétrie (Dr MASSON-REGNAULT Marie)	3
CHU de Reims – Hôpital Maison Blanche (Pr MAUPRIVEZ Cédric)	3
CHU d'Orléans – Hôpital de la Source (Dr POYNARD Sophie)	3
CHU de Tours – Hôpital Trousseau (Pr SAMIMI Mahtab)	3
IUCT – Oncopole Toulouse (Dr VIGARIOS Emmanuelle)	3
Effectif total	30



1) Caractéristiques démographiques :

- Sexe : Homme Femme
- Année de naissance (AAAA) : _____
- Antécédent de tabagisme : Oui Non
- Antécédant d'éthylisme : Oui Non
- OMS au moment du diagnostic : 4 3 2 1 0

(0 = activité normale ; 1 = restreint pour des activités physiques importantes ; 2 = alité pendant moins de 50 % de son temps ; 3 = passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise ; 4 = confiné au lit)

2) Date de diagnostic (date de la première biopsie) (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____

3) Critères diagnostiques :

- Histologie initiale : Hyperkératose Hyperplasie verruqueuse Carcinome verruqueux Carcinome épidermoïde
- « Leucoplasie proliférative verruqueuse / Prolifération orale floride » sans précision.

Envoi du bloc : F Plantier, Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Cochin, Paris

- Localisation (cocher plusieurs cases si plusieurs lésions) :

- Unifocal Multifocal
- Gencive maxillaire Gencive mandibulaire Joues Palais dur Palais mou Dos de la langue
- Bord de la langue Plancher de la bouche Lèvre supérieure Lèvre inférieure
- Autres, précisez : _____

- Surface :

- Toutes confondues : < 3 cm² >3 cm² Non estimable
- Au moins une lésion > 4 cm de grand axe : Oui Non

- Surface verruqueuse / papillomateuse : Oui Non

- Durée de la maladie : Évolution sur plus de 5 ans : Oui Non

- Évolution de la lésion vers l'extension : Oui Non



Recueil

4) Transformation en carcinome :

- Oui, date ((JJ/MM/AAAA) de la biopsie) : __ / __ / ____ ; si oui : Carcinome verruqueux Carcinome épidermoïde
- Non

Envoi du bloc : F Plantier, Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Cochin, Paris

- Stade TNM si transformation maligne : _____

5) Traitements ANTERIEURS au traitement systémique :

- **Traitement chirurgical** : Oui Non // **Efficace** : Oui Non // **Récidive** : Oui Non
- **Laser CO2** : Oui Non // **Efficace** : Oui Non // **Récidive** : Oui Non
- **Photothérapie dynamique** : Oui Non // **Efficace** : Oui Non // **Récidive** : Oui Non
- **Acide rétinoïque local** : Oui Non // **Efficace** : Oui Non // **Récidive** : Oui Non
- **Radiothérapie** : Oui Non // **Efficace** : Oui Non // **Récidive** : Oui Non
- **Autres** : _____ // **Efficace** : Oui Non // **Récidive** : Oui Non
- **Aucun** : Oui

6) Données pronostiques

- Date des dernières nouvelles (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

- Décès :

- Oui (JJ/MM/AA) : __ / __ / ____ ; si oui, lié à la leucoplasie proliférative verruqueuse ? Oui Non
- Non



Recueil

7) Traitements systémiques

RC = Réponse Complète : Disparition de toutes les lésions

RP = Réponse Partielle : Diminution d'au moins 30 % des lésions

PD = Progression de la maladie : Augmentation d'au moins 20 % des lésions

SD = Stabilité de la maladie : Ni de diminution suffisante pour une RP, ni d'augmentation suffisante pour une PD

1ère ligne (nom de la molécule) : _____

Posologie maximale et voie d'administration : _____

Date de début (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Traitements associés (chirurgie, laser...) : _____

Meilleure réponse observée* : RC RP SD PD

Date de meilleure réponse observée (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Si réponse, date de rechute/progression (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Effets indésirables notables (précisez) : _____

Suspension de traitement pour effets secondaires : Oui Non

Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Motif d'arrêt : _____

Commentaires libres : _____



Aspects réglementaires

Conformité MR-004 : Recherches n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH)

→ réalisée à partir des seules données collectées lors du soin ou de recherches antérieures

Enregistrement CHU de Tours 26/09/2023 pour enregistrement CNIL (en cours)

Documents de conventions entre le CHU de Tours et les centres investigateurs (en cours)

Document d'information et de non opposition à envoyer aux patients



LETTRE D'INFORMATION DE LA RECHERCHE

Version n°1

Efficacité des traitements systémiques dans la leucoplasie proliférative verruqueuse

Coordonnateur de la recherche :

Pr Mahtab Samimi

Service de Dermatologie

CHRU de TOURS

Téléphone : +33(0)2 47 47 46 25

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche intitulée : « **Efficacité des traitements systémiques dans la leucoplasie proliférative verruqueuse** »

Le Groupe d'Etudes de la Muqueuse Buccale (GEMUB) est un réseau de médecins et chercheurs de spécialité médicale (dermatologues, chirurgiens oraux, stomatologues, chirurgiens maxillofaciaux) et de spécialité odontologique, qui sont spécialisés dans la prise en charge des pathologies dermatologiques de la muqueuse buccale. L'objectif de ce réseau est de mieux comprendre ces maladies buccales et d'améliorer leur prise en charge, tout en harmonisant et coordonnant leur prise en charge sur le plan national.

(Document en cours de validation sur le plan réglementaire, qui sera à à envoyer aux patients)



Dans le cadre des travaux, les médecins de ce réseau collectent des données de santé des patients ayant eu des maladies buccales du spectre de la leucoplasie proliférative verruqueuse (hyperkératose, hyperplasie verruqueuse, carcinome verruqueux, carcinome épidermoïde) afin d'analyser leurs caractéristiques et l'efficacité des traitements entrepris au cours de la prise en charge. Ces travaux sont utiles pour améliorer la prise en charge des maladies rares, pour lesquelles les connaissances actuelles sont limitées.

Vous avez été pris en charge au cours des dernières années pour une maladie buccale appelée « leucoplasie proliférative verruqueuse ». Les données concernant les caractéristiques de la maladie, son évolution, les traitements éventuellement entrepris et leur efficacité, ainsi que les biopsies réalisées, ont été conservées dans votre dossier médical. Sauf opposition de votre part, ces données cliniques et/ou une partie de ce(s) prélèvement(s) pourront être utilisés pour la recherche scientifique plutôt que d'être détruit. Ces recherches seront effectuées dans le respect de la confidentialité.

Prenez le temps de lire les informations contenues dans ce document et de poser toutes les questions qui vous sembleront utiles à sa bonne compréhension. Vous pouvez librement décider de vous opposer à ce que les données et les échantillons qui vous concernent soient utilisés dans le cadre de cette recherche.

QUE SE PASSERA- T-IL SI JE PARTICIPE À LA RECHERCHE ?

Si vous ne vous opposez pas à cette recherche, les données de santé (caractéristiques de la maladie, évolution et efficacité des traitements) ainsi que les biopsies ayant été prélevés dans le cadre de votre prise en charge seront recueillies dans les archives des centres hospitaliers et traitées afin de répondre



Planning

- **Décembre 2022** : première présentation du projet d'étude à la journée du GEMUB
- **Décembre 2022 à mai 2023** : bibliographie, définition de la méthodologie, critères d'inclusion/d'exclusion, critères de jugement
- **22 juin 2023** : visioconférence avec les investigateurs volontaires du GEMUB pour discussion autour de la méthodologie de l'étude, validation des critères d'inclusion et d'exclusion, validation de la fiche de recueil, validation du financement pour la relecture des blocs histologiques.
- **Juillet / Septembre 2023** : dossier administratif /réglementaire
- **Septembre 2023** : premier envoi fiche de recueil aux investigateurs
- **Décembre 2023 : Présentation du projet de thèse à la journée du GEMUB**
- **Décembre 2023- Mars 2024** : Recueil des données et relecture histologique des blocs (?)
- **Mars - Juin 2024** : Gel de base - Analyse des données et rédaction résultats
- **Juin 2024** : soumission résumé JDP 2024
- **Juin-Septembre 2024** : rédaction de la thèse
- **Octobre 2024** : soutenance de thèse de médecine





Merci pour votre attention



Eiryann HUMBERT
Interne de dermatologie, 5e semestre, CHU de Tours





6ème Journée Nationale du Groupe d'Étude de la Muqueuse Buccale



Le 5 décembre 2023, Paris

J'ai donné ma
langue au chat
!

Dr BIRGEN Berin, DJ en dermatologie, Hôpital St Eloi - CHU de Montpellier

Dr GIRARD Céline, PH, Hôpital St Eloi - CHU de Montpellier

Cas clinique

- Patient de 72 ans
- **Sans antécédents ou traitements** notables
- Habite avec son épouse dans le sud de la France, retraité. Pas de consommation de toxiques.
- Depuis novembre 2022, gêne buccale avec sensations de picotements lors de l'alimentation, sans douleurs, sans dysgueusie.
- Traité à plusieurs reprises par **anti fongiques locaux, sans efficacité**, pour une suspicion de mycose buccale.
- Adressé en dermatologie, vu au CHU en janvier 2023 pour la première fois.



Examen clinique initial

- Aspect **érosif** des lèvres sur le versant externe
- Lésions **blanchâtres finement réticulées** aux bords latéraux de la langue
- Érosions multiples de la muqueuse
- Pas de lésions bulleuses ou post bulleuses.
- Pas de signe de la pince.
- Une lésion **papulo-nodulaire** de consistance ferme au niveau du bord latéral gauche de la langue.
- Pas d'atteinte des autres muqueuses ou de la peau.



Suspicion de **lichen érosif buccal**

*Bains de bouche à PREDNISOLONE 20 mg/jour
BETAMÉTHASONE crème pour les lèvres*

Suivi à M2

- **Cicatrisation complète** des érosions labiales et de la majorité des érosions du reste de la muqueuse.
- Persistance d'une **ulcération de 8 mm** au bord latéral droit de la langue.
- Persistance d'une **lésion papuleuse non indurée** entourée de lésions leucokératosiques du bord latéral gauche de la langue



❖ Carcinome? Diapneusie? Autre tumeur bénigne?

Histologie

- Biopsie de l'ulcération du bord latéral droit: inflammation subaiguë non spécifique, IFD négative.
 - Biopsie de la papule du bord latéral gauche de la langue : Lésion ulcérée inflammatoire polymorphe aspécifique.
- ❖ Exérèse de la papule du bord latéral gauche: Hyperplasie épithéliale avec remaniements dystrophiques du chorion, in



Histologie



Relecture histologique: Aspect évoquant une **gomme syphilitique**.

Sérologie syphilitique positive avec **VDRL à 1/64**.

PEC benzathine benzyl pénicilline 3 injections

Dépistage conjoint

Suivi sérologique

IHC ac anti spirochète X4



SYPHILIS

précoce

tardive

Primaire

Secondaire

Latente

asymptomatique



10% des syphilis non traitées

Tertiaire



guérison

gommes = tubercules

neurosyphilis

atteintes cardiovasculaires

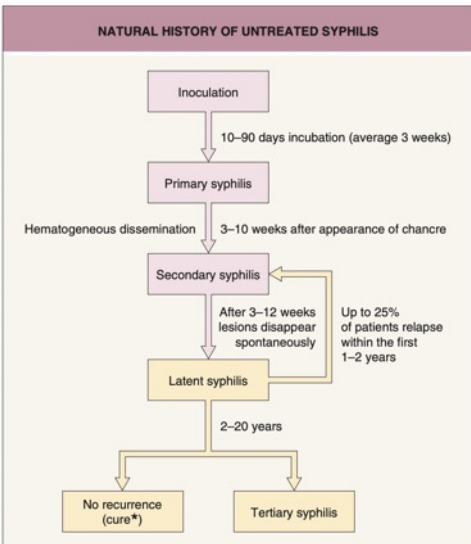


Fig. 82.4 Evolution of untreated syphilis. *Or clinically asymptomatic. Adapted from Rein MF, Musher DM. Late syphilis. In: Rein MF (ed). Atlas of Infectious Diseases, Vol V: Sexually Transmitted Diseases. New York: Current Medicine, 1995:10.1-10.13.

Atteinte buccale de la syphilis

Primaire

- Rapports orogénitaux
- Souvent inaperçu
- **Chancre** unique
- Lèvre > langue
- Ulcération profonde
- DD: aphtes, trauma, CE, LNH
- Histo: présence de tréponème
- IHC et PCR +

Secondaire

- Atteinte buccale **30%**
- **Syphilides** maculeuses / papuleuses
- Lésions en **patch** / **nodulaires**
- « **Ulcéro-nodulaire** » (S. maligne)
- **Plaques fauchées de la langue**
- Histo: non spé, **30% IHC+**
- Atteinte périvasculaire + plasmocytes
- Hyperplasie épidermique psoriasiforme

Tertiaire

- **30%** des patients non traités
- **Gommes**: palais dur > langue
- Unique ou multiples
- +/- atteinte osseuse, ulcérations
- **Leucoplasie** syphilitique
- Histo: vascularite, GGC, plasmocytes
- **IHC-** > +



Atteinte buccale de la syphilis

Primaire



Secondaire



Tertiaire



Syphilis congénitale

- Passage placentaire > 16 SA
- **Précoce** : EMP, périostite, rhinite
- **Tardive** (> 24 mois) : anomalies dentaires, kératite, surdité neurosensorielle

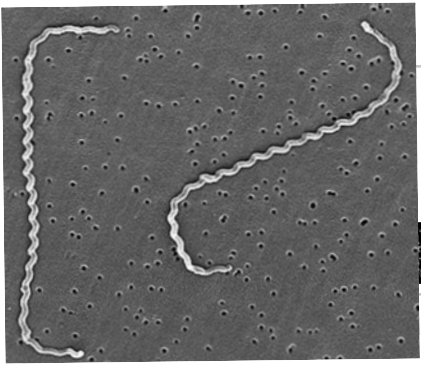
- ❖ **Hypoplasie** = déformation des incisives supérieures permanentes (dents **espacées et encochées**)
- ❖ Calcification incisives > molaires
- ❖ maxillaire > mandibulaire



Take home messages

- Atteinte de la muqueuse buccale dans la syphilis est fréquente et polymorphe
- La syphilis **tertiaire** existe encore
- Penser à réaliser une **sérologie syphilitique** en cas d'évolution inattendue / lésions atypique





rci pour votre attention

