

Ministère de l'enseignement supérieur  
Et de la recherche scientifique

وزارة التعليم الالى والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri  
Faculté de médecine  
Tizi-Ouzou  
Département de médecine dentaire



جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو  
قسم طب الأسنان

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine dentaire

---

---

### L'ostéonécrose des maxillaires post extractionnelle d'origine chimique: cas cliniques du service de PBD à la clinique A.HANNACHI

---

---

Réalisé par:

HADDOUCHE Lamia  
GAMAZ Lyliya  
BOUZIANE Liza  
ONSOR Sarah  
GUENOUNE Yasmine  
KESSOURI Amira  
ROUAM Cherif malek eddine

Encadré par:

Pr AMMENOUCHE Fadela

Composition du Jury:

Dr.LAKABI Nadia	MAHU	Présidente
Dr.BRAHAMI Abdennour	AHU	Examinateur
Dr.BOURKCHE Celia	AHU	Examinatrice

## *Remerciements*

*Avant d'entamer notre mémoire de fin d'études, nous tenons à remercier non par nécessité, mais par respect et gratitude profonde la contribution réelle et cernée des responsables du SERVICE DE PATHOLOGIE BUCCO-DENTAIRE au bon déroulement de notre travail.*

*Nous remercions particulièrement le chef de service PR AMMENOUCHE notre encadrante, ainsi que DR IGOUDJIL de nous avoir offert la possibilité d'acquérir une expérience professionnelle très enrichissante.*

*Et pour tous les efforts que vous avez déployé, pour vos conseils et votre encadrement qui nous ont permis de réaliser ce travail.*

*Nos remerciements vont également à toute l'équipe médicale maître assistants, assistantes et résident(e)s, pour leurs conseils précieux, leur générosité, leur pédagogie et leur aide précieuse.*

*Sans oublier le personnel paramédical et administratif.*

*Nos vifs remerciements aux membres du jury de nous avoir fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce mémoire.*

## *Dédicaces*

*Je tiens à dédier ce modeste travail :*

*A mon Papa, Merci d'être toujours derrière moi, toujours fière de moi. Je n'aurai jamais rêvé meilleur Papa.*

*A mon frère et ma sœur, vous qui m'avez toujours soutenu c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout.*

*KESSOURI AMIRA.*

*Tout d'abord je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience, la volonté et de m'avoir fourni sa bénédiction.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père.*

*A la source d'amour incessible, ma très chère mère que Dieu vous protège et vous prête une bonne santé et une longue vie.*

*A ma main droite, ma sœur ZINEB avec tous mes vœux de la voir réussir dans sa vie.*

*A mes très chers frères SALAH et ADEL merci pour votre confiance et soutien. Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

*Aux personnes que j'aime qui ne méritent pas d'être oubliés.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible, MERCI d'être toujours là pour moi.*

*HADDOUHE LAMIA.*

*Tout d'abord, je tiens à remercier dieu de m'avoir donné la force, la santé et le courage de mener à bien ce travail.*

*Je tiens à dédier ce modeste travail :*

*A La femme qui ma bénie par ces prières, ma chère mère pour ton soutien, tes sacrifices et ta présence tout au long de mon parcours.*

*A l'homme qui a fait de moi qui je suis aujourd'hui, merci mon père.*

*A mon frère Abd el rahim : ta présence à mes côtés durant mes années d'étude a toujours été une source de force.*

*A mon petit frère Abd el rahman et mes chères sœurs Asma et Hadjer que dieu vous donne une longue et joyeuse vie, je vous aime.*

*Merci mon frère Nabil pour tes conseils précieux.*

*A mon frère Azzedin.*

*Une petite dédicace pour vous mes petits anges siradj el din et sirine.*

*A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.*

**GUENOUNE YASMINE.**

*Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu le tout puissant, de m'avoir donné la santé, la patience, la volonté et de m'avoir fourni sa bénédiction.*

*Je dédie ce modeste travail accompagné à ce qui, quels que soit les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leurs exprimer mon amour sincère.*

*A mon adorable mère qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père.*

*A Mon chères sœurs Samia, Fahima, Samiha, Silia, Lydia qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur. Et à mes chers frères Sofiane et Rabah. Que dieu les protèges.*

*A ma belle amie Zineb qui m'a toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.*

*A tous ceux que j'aime...*

*A tous ceux qui m'aiment....*

**BOUZIANE LIZA.**

*Tout d'abord, Je remercie, ALLAH, le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force et le courage d'accomplir ce modeste travail.*

*A mes très chers Parents :*

*Merci de m'avoir soutenu et encouragé durant toutes ces années. Merci de toujours avoir cru en moi même lorsque c'était difficile et de m'avoir toujours poussé vers l'avant. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui, je vous suis infiniment reconnaissant.*

*A mes sœurs : Lamia Amel Kenza*

*Mes sincères remerciements pour leurs interminables conseils, assistance et soutien moral et leur amour.*

*A ma Grand-mère :*

*Toi qui est partie trop tôt. Merci de tout ce que tu as fait pour moi. J'espère que de là où tu es, tu es fière de moi.*

*Sans oublier ma princesse nièce Melina*

*Pour finir, je remercie toute personne ayant contribué de près ou loin à l'élaboration de ce mémoire.*

**GAMAZ LYLIA.**

*Le premier et le plus grand merci à vous mon DIEU pour cette force qui vous m'avez donnée.*

*Du profond de mon cœur Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers, A mon adorable mère, mon père et ma Mani, mes piliers, mes premiers supporteurs et ma plus grande force. Merci pour votre présence votre soutien votre aide et surtout votre amour. Merci de n'avoir jamais douté de moi.*

*A la personne la plus idéale qui fut dans ce monde c'est vrai qu'elle n'est pas avec nous mais elle reste toujours la plus présente. A l'âme de mon grand papa « Ibrahim ».*

*A mon chéri merci pour votre soutien inconditionnel.*

*A mon petit amour, l'étoile de ma vie « mino ».*

*A la meilleure des sœurs « Salma » et mes chers frères « Omar et Adam » qui font de mon univers merveille.*

*A ma famille et ma belle-famille.*

*A mon âme sœur « Maroua », ma meilleure binôme « Nouara » et la plus belle « Lamia ».*

*A tous ceux qui m'ont aimé et qui ne méritent pas d'être oubliés.*

**ONSOR SARAH.**

*Je tiens à dédier ce modeste travail :*

*A La femme qui ma bénie par ces prières, ma chère mère pour ton soutien, tes sacrifices et ta présence tout au long de mon parcours.*

*A l'homme qui a fait de moi qui je suis aujourd'hui, merci mon père.*

*A mon frère ADEL : ta présence à mes côtés durant mes années d'étude a toujours été une source de force.*

*A mes chères sœurs SAMIRA et RATIBA que dieu vous donne une longue et joyeuse vie, je vous aime.*

*Une petite dédicace pour vous mes petits anges ANFALLE SIFO et ICHRAK .*

*A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.*

**ROUAM CHERIF MALEK EDDINE.**

## Table des figures :

Figure 1 : vue latérale de maxillaire.....	01
Figure 2 : vue antérieur de mandibule .....	02
Figure 3 : Vue antérieure de l'arcade maxillaire. Les alvéoles des incisives centrales sont déshabitées. ....	03
Figure 4 : Vue schématique de l'artère maxillaire et ses collatérales.....	03
Figure 5 : Vue schématique du réseau externe périosté et du réseau interne endo-osseux.....	04
Figure 6 : l'os cortical.....	05
Figure 7 : l'os spongieux .....	06
Figure 8 : Prolifération et différenciation en ostéoblastes .....	06
Figure 9 : Schéma d'ostéoblaste .....	07
Figure 10 : Schéma d'ostéocyte.....	07
Figure 11 : Les Étapes de la différenciation ostéoclastique; l'ostéoclaste dérive d'un précurseur myéloïde et sa différenciation est sous le contrôle de cytokines comme M-CSF et RANKL , produites par les cellules de la lignée ostéoblastique .....	07
Figure 12 : Différentes phases du remodelage osseux .....	10
Figure 13 : Représentation schématique des étapes de cicatrisation d'une alvéole osseuse après extraction dentaire.....	11
Figure 14 : Représentation d'osteïte arsenicale .....	17
Figure 15 : Pathophysiologie et paramètres de la toxicité induite par les bisphosphonates, conduisant à une « bis-phossy jaw » .....	20
Figure 16 : Ostéonécrose maxillaire secteur 3.....	21
Figure 17 : Taux de survenue d'ostéonécroses selon les données de la littérature.....	22
Figure 18 : Risque de survenue d'ONM pour chaque substance ou association de substances.....	22
Figure 19 : Physiologie osseuse et actions du BVZ, SNT, BP et DNS sur le remodelage osseux .....	23
Figure 20: Analogie structurelle entre le pyrophosphate et le bisphosphonates .....	23
Figure 21 : Ulcérations du plancher buccal après administration d'alendronate .....	29
Figure 22 : mode d'action dénosumab.....	31
Figure 23 : Structure de Romosozumab .....	33
Figure 24 : Mode d'action de Romosozumab .....	34
Figure 25 : Mécanisme d'action de Bevacizumab .....	37
Figure 26 : Formule chimique du Sunitinib.....	38
Figure 27 : Mécanisme d'action de Aflibercept .....	40
Figure 28 : ONM chez une patiente traitée par BP ,4mois après extraction. ....	42
Figure 29 : Panoramique montrant une Ostéonécrose MANDIBULAIRE GAUCHE A. RADIOGRAPHIE PANORAMIQUE DENTAIRE B. TOMODENSITOMETRIE EN COUPE AXIALES .....	43
Figure 30 : Scanner montrant une nécrose de la branche horizontale de la mandibule gauche avec de nombreux séquestres chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zoledronate pour des métastases osseuses .....	43
Figure 31 : Facteurs de risque d'apparition de l'ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates.....	48
Figure 32 : Dispositif utilisé pour les insufflations d'ozone .....	60
Figure 33 : Aspect du site durant l'intervention .....	61
Figure 34 : Os nécrotique non fluorescent .....	61
Figure 35 : Prélèvement du sang veineux .....	62
Figure 36 : Centrifugation .....	62
Figure 37 : Le contenu après centrifugation .....	63
Figure 38 : Prélèvement du coagulum .....	63
Figure 39 : Contenu du tube après centrifugation .....	63
Figure 40 : Récupération de la membrane riche en fibrine.....	63
Figure 41 : a-prélèvement sanguin après centrifugation b-coagulum c-membrane d-fragment d'après .....	65
Figure 42 : Fraction sanguins et contenu après centrifugation (prp, culot d'hématies) .....	68
Figure 43 : TERIPARATIDE 20 µg/80 µl sol in stylo prérempli .....	69

## Liste d'abréviations :

### A:

**AAOMS:**L'American Association of Oral Maxillofacial Surgeon.  
**ADN:**acide désoxyribonucléique.  
**ADA:** American Dental Associaon.  
**AFSAPS :** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.  
**AMG:**anticorps monoclonal.  
**ANSM:** L'Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé.  
**AR:** anti-resorptive.  
**APC:** Autologous platelet concentrate.  
**ASBMR:** American Society of Bone and Mineral Research.  
**ATB:** antibiotique.  
**ATM:** atmosphere  
**ATP:**Adénosine-triphosphate.

### B:

**BMP2:** Bone Morphogenetic Proteins 2  
**BMSC :**bone mésenchymal stem cells  
**BMU:** basic multicellular unit.  
**BPs:** bisphosphonates.  
**BRONJ:** bisphosphonate related of osteonecrosis of the jaw.

### C:

**CAC :** Centre anti cancer.  
**CBCT :** Cone beam computed tomography = Imagerie volumétrique par faisceau conique.  
**CFU-M: megakaryocyticcolony-**forming cells.  
**CHU:** centre hospitalier universelle.  
**CP :** comprimé.  
**CRP :** La protéine C réactive.  
**CSF-1R:** Colony stimulating factor 1 receptor.  
**CSM :** cellules souches mésenchymateuse.  
**CT :** Computed Tomography.  
**CTX :** le télopeptide C-terminal du collagène de type 1.

### D:

**DDS :**Dent de sagesse  
**DMEM :**Dullecco s Modified Eagle Medium  
**DMO :**la densité minérale osseuse.  
**DNS:**Dénosumab.  
**DXA :**absorptiométrie biphotonique à rayons-X.

### E :

**ER-yag:** Erbium yttrium alminuim garnet.  
**E-T:**écart-type.

### F:

**1 f/m:**une fois par mois.  
**1 f/s :** une fois par semaine.  
**1 f/j :** une fois par jour.  
**FDA: Food** and Drug Administration.  
**FGF2: Fibroblast** Growth Factor2.  
**FNS:**Formule de Numération Sanguine.  
**FREEDOM:** Fracture reduction évaluations of denosumab in ostéoporoses Evry 6 months.  
**FVMS :** fracture vertébrale multiples spontanée.

**G:**

**GGL** : greffe gingivale libre

**GUN** : gingivite ulcéro-nécrotique.

**GTPase** :Guanosine triphosphate.

**H:**

**HBO**: oxygène hyperbare.

**HBD**: Hygiène bucco-dentaire.

**He/Ne** : l'hélium/néon.

**HM** : Hypercalcémie.

**HSC** :Hematopoietic Stem Cells(cellules souches hématopoïétiques).

**HTA** : Hypertension Artérielle.

**I:**

**IDM**: Infarctus Du Myocarde.

**IgG 2**:immunoglobuline G2.

**IGF** :*insulin-Like Growth Factor*.

**IL-1** : Les interleukines1.

**IL-4** : Les interleukines4.

**IL-6** : Les interleukines6.

**IL-17**:Les interleukines 17.

**InGaAIP**: Indium Gallium Aluminium Phosphate.

**IRM** : Imagerie par Résonance magnétique.

**IV**: intraveineuse.

**L:**

**LLLT**: Low Level laser therapy.

**M:**

**M CSF** : facteur stimulant les monocytes.

**M.E.C** : La matrice extracellulaire.

**MRO** : marqueur de remodelage osseux.

**MRONJ**: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw.

**N:**

**NC** : non constant.

**Nd-yag**: Neodymium doped yttrium aluminum garnet.

**NFKB**: nuclear factor kappa B.

**NiTi** : nickel-titane.

**O:**

**OC/E** : Odontologie conservatrice et endodontie.

**ODF** :facteur de différenciation des ostéoblastes .

**ONBP**: ostéonécrose induite par les biphosphonates.

**ONJ**: Osteonecrosis of the Jaw.

**ONM**: ostéonécrose des maxillaires.

**OPG**: OstéoProtéGérine.

**ORN**: Ostéoradionécrose.

**P:**

**PAD**: Pression Artérielle Diastolique.

**PDGF** :platet derived Growth factor

**Pento**: pentoxifylline++tocophérol.

**PIGF**:Placental Growth Factor.

**PRF** : plasma riche en fibrine.

**PRP** : plasma riche en plaquettes.

**PTH:** Parathormone.

**PTHrP:** Parathyroid hormone related protein.

**PUN:** parodontite ulcéro-nécrotique.

**R:**

**RANK:** Receptor Activator of Nuclear Kappa-B.

**RANKL:** Receptor Activator of Nuclear Kappa-B Ligand.

**RECB:** Remise en état de la cavité buccale.

**S:**

**SAPHO:** Acronyme pour Synovite, Acné, pustulose, Hyperostose ET Ostéite.

**SFPIO ;** société française de parodontologie et d implantologie orale

**SCF:** Stem Cell Factor.

**SFCO :** Société Française de Chirurgie Orale.

**SFSCMFCO:** La Société Française de Stomatologie de Chirurgie Maxillo-faciale et deChirurgie Orale.

**SRE:** Skeletal-related events.

**T:**

**TDM :** Tomodensitométrie.

**TEP :** tomographie par émission de positrons.

**TGFbéta:** facteur de croissance transformant bêta.

**Th17:** pro inflammatoire

**TNF:** Tumor necrosis factor.

**TPD:** tériparatide.

**TRAP:** Tumor necrosis factor-Receptor-Associated Periodic Syndrome.

**Treg :** lymphocytes T régulateurs.

**U:**

**UI:** unité internationale.

**UV :** ultra-violet.

**V:**

**VS :** vitesse de sédimentation.

**VEGF :** Vascular Endothelial Growth Factor.

## Table des matières :

### INTRODUCTION

### Chapitre I : Rappels et généralités :

<b>1. Rappel anatomique:</b> .....	1
1.1. Anatomie des maxillaires: .....	1
1.1.1. maxillaires supérieur .....	1
1.1.2. maxillaires inférieurs : .....	2
1.1.3. L'os alvéolaire .....	2
1.2. Innervation et vascularisation des maxillaires : .....	3
1.2.1. Au niveau maxillaire .....	3
1.2.2. Au niveau mandibulaire : .....	4
<b>2. Rappel histologique</b> .....	4
2.1. Macroscopie .....	4
2.1.1. Périoste .....	4
2.1.2. Structure de l'os cortical (compact, os basal) .....	5
2.1.3. Structure de l'os spongieux (trabéculaire) : .....	5
2.2. Microscopie .....	6
2.2.1. Les cellules bordantes : .....	6
2.2.2. Les ostéoblastes .....	6
2.2.3. les ostéocytes .....	7
2.2.4. Les ostéoclastes .....	7
2.2.5. Matrice extracellulaire .....	8
<b>3. Rappel physiologique</b> .....	8
3.1. La physiologie du remaniement osseux.....	8
3.1.1. Remodelage osseux .....	8
3.2. Cicatrisation osseuses .....	10
3.3. Les ostéites.....	11
3.4. Croissance tumorale.....	17
3.4.1. L'ostéoclasie .....	17
3.4.2. L'angiogenèse.....	17
3.4.3. Les métastases osseuses.....	18

### Chapitre II : Ostéonécrose des maxillaires

<b>1. Histoire de l'ONM</b> .....	20
<b>2. Définition</b> .....	21
<b>3. Épidémiologie</b> : .....	21
<b>4. Les anti-résorptifs osseux</b> : .....	23
4.1. Définition .....	23
4.2. Les molécules anti-résorptives osseuses .....	23
4.2.1. <b>Les Biphosphonates</b> .....	23
4.2.1.1. Définition.....	23
4.2.1.2. Pharmacologie .....	23
4.2.1.3. Effets biologiques .....	25
4.2.1.4. Indications.....	26

4.2.1.5. Contre-indication .....	26
4.2.1.6. Effet indésirable .....	27
4.2.2. Les thérapies ciblées : .....	30
4.2.2.1. Dénosumab (PROLIA®, XGEVA®) .....	30
4.2.2.2. Romosozumab (EVENTY®) .....	33
4.2.2.3. Bvacizumab (AVASTIN®) .....	36
4.2.2.4. Sunitinib (SUTENT®) .....	38
4.2.2.5. Aflibercept (ZALTRAP®) .....	39
<b>5. Hypothèses etiopatogénique:</b> .....	<b>40</b>
<b>6. Diagnostic</b> .....	<b>41</b>
6.1. Aspect clinique .....	41
6.2. Aspect radiologique .....	42
6.3. Classification des onm .....	44
6.4. Diagnostic différentiel .....	44
6.4.1. D'autres types d'ostéites .....	44
6.4.2. Des tumeurs osseuses primitives ou des métastases .....	45
6.4.3. Des pathologies de la cavité buccale .....	45
<b>7. Facteurs de risque de survenue des ONM</b> .....	<b>45</b>
7.1. Facteurs de risque liés aux AR .....	45
7.1.1. Nature de molécule .....	45
7.1.2. Voie d'administration : .....	46
7.1.3. La dose cumulée et La durée : .....	46
7.2. Facteurs généraux de comorbidité : .....	46
7.2.1. Facteurs liés au patient : .....	46
7.2.2. Pathologie primaire .....	46
7.2.3. Thérapeutiques médicamenteuses .....	46
7.2.4. Pathologies concomitantes .....	47
7.2.5. Habitudes de vie : .....	47
7.2.6. Facteurs génétiques .....	47
7.3. Facteur de risques locaux .....	48
7.3.1. Facteur anatomique : .....	48
7.3.2. Facteurs bucco-dentaires .....	48
7.3.3. Geste chirurgicale .....	49
7.3.4. Atteinte parodontale .....	49
7.3.5. Port d'une prothèse amovible .....	49

### Chapitre III : Prise en charge des patients à risque d'ostéonécrose .

<b>1. la prévention avant le traitement</b> .....	<b>52</b>
<b>2. Prise en charge des patients en cours de traitement sans complications</b> .....	<b>53</b>
<b>3. Concernant le suivi après l'arrêt de traitement :</b> .....	<b>56</b>
<b>4. Prise en charge des Patients atteints de l'ostéonécrose avérées</b> .....	<b>56</b>
4.1. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AAOMS .....	56
4.2. Stratégies thérapeutiques proposées par l'ADA 2011 .....	56
4.3. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AFSSAPS .....	57
4.4. Stratégies thérapeutiques proposées par SFSCMFCO .....	58
<b>5. Thérapies adjuvantes:</b> .....	<b>60</b>

5.1.OZONE :	60
5.2.LASER	61
5.3.OXYGÈNE HYPERBARE	62
<b>6.Nouvelles approches thérapeutiques</b>	<b>62</b>
6.1.PRF	62
6.2.PRP	67
6.3.Utilisation du teriparatide (Forsteo®)	69
6.4.Thérapie par cellules souches mésenchymateuses	69
6.5.Lapiézochirurgie	70
6.6.Lapentoxifylline associée à l'α-tocopherol	70
<b>7. Recommandations actuelles en implantologie :</b>	<b>71</b>
7.1. Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par bisphosphonates:	71
7.2. Patients sous biphosphonates et candidats à la pose d'implants	71
7.3. Prise en charge des complications implantaire	72
<b>8.Recommandations actuelles vis- vis les autres soins bucco-dentaires</b>	<b>73</b>
8.1. Recommandation en prothèse :	73
8.2. Recommandation en ODF	73
8.3. Recommandations en Endodontie	74
<b>Partie pratique</b>	<b>93</b>
<b>Conclusion</b>	<b>105</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>106</b>
<b>Annexes</b>	<b>107</b>

## INTRODUCTION :

Actuellement, l'augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer, amène de plus en plus les chirurgiens-dentistes à prendre en charge des patients sous traitement anticancéreux ceux-ci étant en outre en constante évolution. Parmi les thérapeutiques anti-cancéreuses on décrit : les bisphosphonates et les thérapies ciblées sont des traitements administrés dans le cadre de pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, les métastases osseuses, l'hypercalcémie maligne ou encore les myélomes multiples.

Néanmoins malgré leurs effets thérapeutiques positifs sur les pathologies osseuses, ces médicaments, en agissant sur la cicatrisation osseuse, entraînent de nombreuses répercussions qui peuvent contre-indiquer ou du moins nécessiter une vigilance accrue lors de certains actes dentaires. Parmi ces complications : L'ostéonécrose.

L'ostéonécrose a été décrite pour la première fois en 2003 par Marx. Il s'agit d'une nécrose osseuse des maxillaires qui peut être spontanée ou en réponse à un acte de chirurgie dentaire. C'est une extériorisation d'os nécrotique dans la cavité buccale qui ne cicatrise pas après 6 à 8 semaines d'évolution. Cette complication se produit chez un patient ayant reçu ou recevant des bisphosphonates ou des thérapies ciblées et n'ayant pas eu de radiothérapie de la sphère cervico-faciale.

Nous aborderons dans un premier temps la structure du tissu osseux, son remodelage et sa physiologie, pour ensuite décrire l'ostéochimionécrose des maxillaires ainsi que les différents médicaments responsables de cette infection. Nous nous interrogerons sur les solutions thérapeutiques pouvant être utilisées en 2023. (01)

Enfin, nous terminerons par décrire des exemples particuliers de la prise en charge bucco-dentaire des patients présentant une ostéochimionécrose au sein du service de Pathologie bucco-dentaire à la Clinique dentaire A.HANNACHI CHU Nedir Mohamed, ainsi que de leurs gestions et les prescriptions nécessaires.

# **Chapitre I : Rappels et généralités**

## 1. Rappel anatomique:

### 1.1. Anatomie des maxillaires:

#### 1.1.1. maxillaire supérieur :

Le maxillaire supérieur est un os pair et asymétrique qui participe à la constitution de la mâchoire supérieure. Il s'articule avec tous les autres os de la face et se situe au-dessous des cavités orbitaires, en dehors des fosses nasales et au-dessus de la cavité buccale, il supporte les dents maxillaires.

L'os maxillaire est de forme pyramidale triangulaire à sommet latérale tronqué orienté en dehors et présente 3 faces (supérieur orbitaire, postéro-latérale infra temporale, antérolatérale jugale), trois processus (frontal, palatin, alvéolaire) et une base médiane qui forme la paroi latérale des cavités nasales et la paroi supérieure de la cavité buccale.

L'os maxillaire est le plus volumineux de la face mais il est proportionnellement le plus léger, car creusé d'une cavité pneumatique (le sinus maxillaire), les deux maxillaires s'articulent entre eux pour former l'arcade dentaire supérieure et le palais osseux. (02, 04, 08)

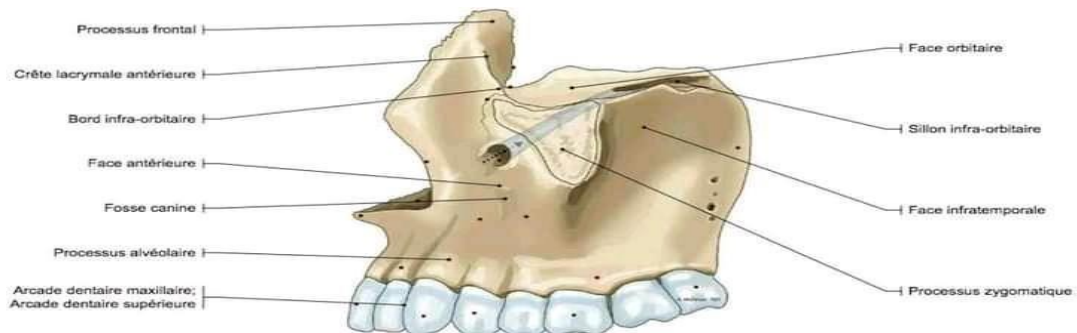


Figure 1: vue latérale du maxillaire supérieur .(04)

### 1.1.2. maxillaire inférieur :

La mandibule est un os impair et symétrique, il constitue à lui seul le squelette de l'étage inférieur de la face et qui est le seul os mobile de la face, il est composé d'un corps et deux branches ou Ramus.

La mandibule est incurvée en fer à cheval ouvert vers l'arrière. Il présente deux faces (une antérieure et convexe la symphyse marquée par un relief antérieur et médian, et l'autre postérieure et concave marquée par les reliefs des épines mandibulaire supérieur et inférieur), deux bords (supérieur creusé d'alvéoles recevant les dents, et inférieur cordialisé et très épais).

Il est creusé par le canal dentaire inférieur où passent les nerfs et artères alvéolaires inférieures. Chaque côté de la mandibule est formé d'une partie verticale, appelée branche montante et d'une partie horizontale, dite branche horizontale qui forment entre elles un angle légèrement supérieur à 90° appelé angle mandibulaire. (04,09,)

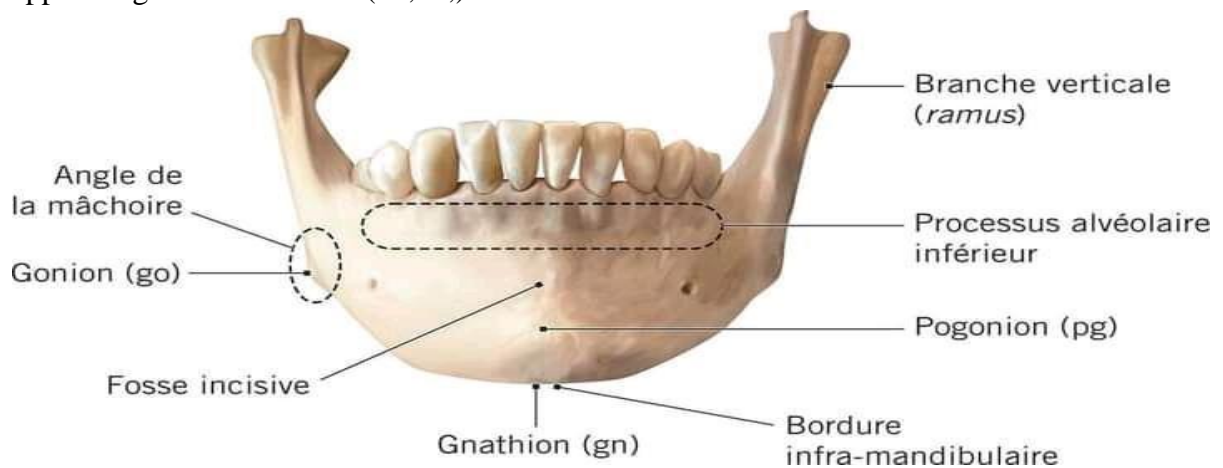


Figure 2: vue antérieur de la mandibule.(04)

### 1.1.3. L'os alvéolaire :

L'os alvéolaire est en continuité avec l'os basal du corps mandibulaire et celui des maxillaires. Il « Se moule » autour des racines pour former les alvéoles dentaires. L'existence de l'os alvéolaire est intimement liée à celle des dents dont la perte entraîne la disparition des alvéoles dentaires, l'os alvéolaire est constitué de deux corticales, elles sont constituées de tissu osseux compact. Les alvéoles dentaires (os spongieux) sont des logettes situées entre les deux corticales, et qui sont tapissées à l'intérieur par la paroi alvéolaire (lame criblée) dont l'épaisseur de cette paroi est d'environ 0,1-0,4mm. Les logettes alvéolaires assurent leurs fixations aux racines par l'intermédiaire de ligament alvéolo-dentaire.

Les alvéoles des dents sont séparées les unes des autres par des septa inter-dentaires et au niveau des molaires, pluri-radiculées, les alvéoles sont cloisonnées par des septa inter-radiculaires. (10)



Figure 3: Vue antérieure de l'arcade maxillaire : les alvéoles des incisives centrales sont déshabitées.(05)

## 1.2. Innervation et vascularisation des maxillaires :

L'os est un tissu très vascularisé, qui se caractérise par un **turnover** intense entre formation et résorption. L'endothélium vasculaire fait partie intégrante du tissu osseux et joue un rôle prépondérant dans les interactions avec les cellules osseuses. La vascularisation des os maxillaires est assurée par des branches de l'artère carotide externe. Le réseau veineux est directement calqué sur le réseau artériel.(54)

### 1.2.1. Au niveau du maxillaire :

L'innervation est faite par le nerf maxillaire, deuxième branche du nerf trijumeau (V2).

La vascularisation est abondante et assurée par l'artère infra-orbitaire au niveau du plancher de l'orbite, et par les branches collatérales de l'artère maxillaire au niveau de la fosse infra-temporale.(54)

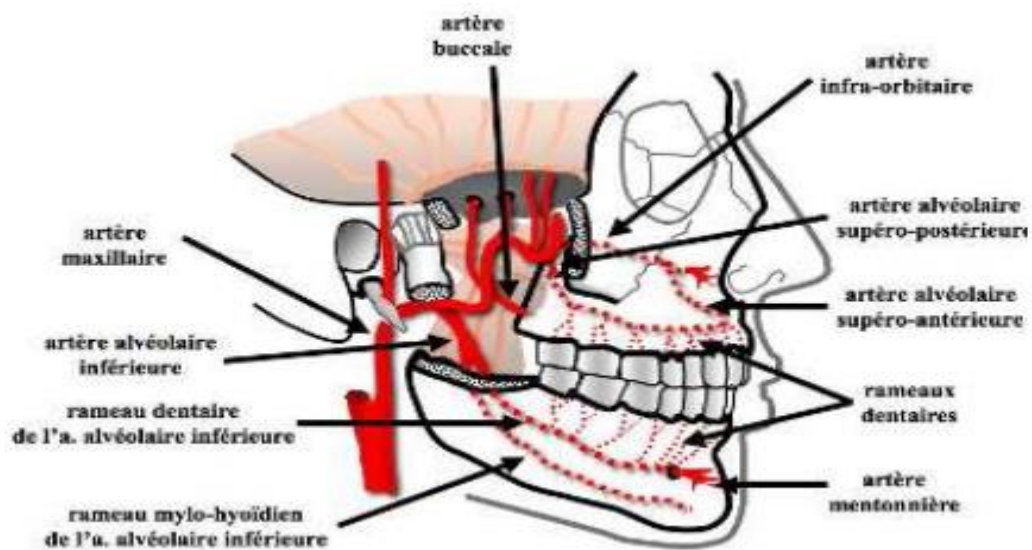


Figure 4 : Vue schématique de l'artère maxillaire et ses collatérales.(08)

### 1.2.2. Au niveau de la mandibulaire :

L'innervation est assurée par le nerf mandibulaire (V3).

La vascularisation est assurée par un réseau externe périosté comprenant l'artère faciale, sous-mentale, sublinguale, massétérique, ptérygoïdienne et mylo-hyoïdienne, et un réseau interne endo-osseux dépendant de l'artère alvéolaire inférieure (branche de l'artère maxillaire) située dans le canal mandibulaire au-dessus du nerf alvéolaire inférieur. (54)

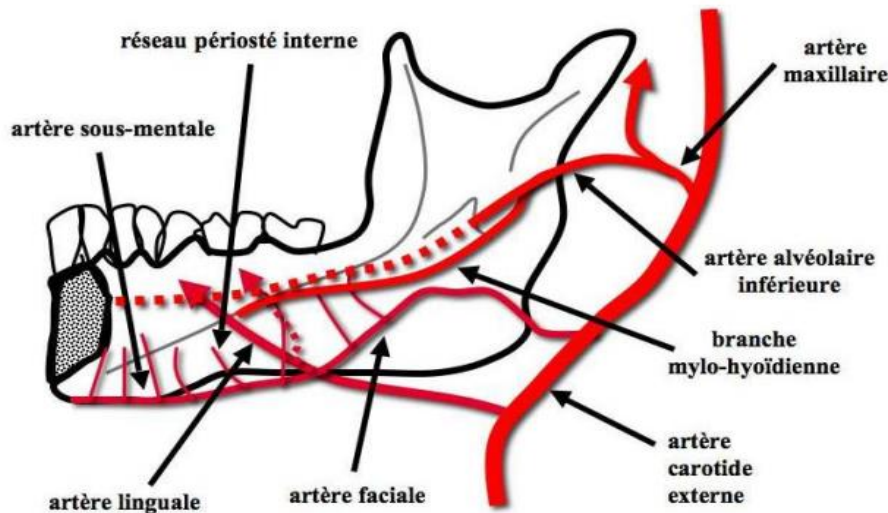


Figure 5: Vue schématique du réseau externe périosté et du réseau interne endo-osseux. (08)

## 2. Rappel histologique :

### 2.1. Macroscopie :

L'os présente, de la superficie vers la profondeur :

- ✓ Le périoste.
- ✓ l'os cortical ou compact.
- ✓ l'os spongieux.

#### 2.1.1. Le Périoste :

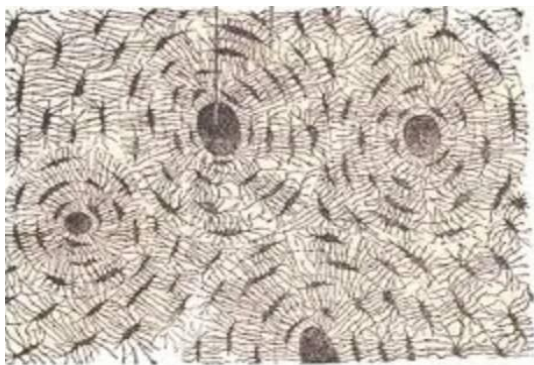
Le périoste désigne la membrane qui enveloppe les os longs et les os plats du corps. Il est constitué d'un tissu conjonctif, à la fois résistant et flexible.

Très vascularisé, le périoste contribue à oxygéner et nourrir les tissus osseux sous-jacents. Le périoste se compose de deux couches, l'une externe fibreuse riche en fibres de collagène fibres élastiques, fibroblaste, vaisseaux et nerfs et l'autre interne cellulaire riche en ostéoblastes, cette deuxième couche joue un rôle important dans la régénération de l'os en cas de fracture ou de plaie chirurgicale. Il garde ce potentiel ostéogénique toute la vie, même s'il ne l'utilise plus que pour combler des espaces vides, dans son périmètre. (14)

#### 2.1.2. Structure de l'os cortical (compact, os basal) :

L'os compact est un os dur et dense percé de canaux appelés canaux de Havers. On dit que c'est un os de type haversien. L'os haversien est un agglomérat d'ostéons : chaque ostéon se structure autour d'un canal de Havers.

L'os cortical est formé par une association dense d'unités structurales élémentaires (USE) cylindriques appelés ostéons. L'ostéon est constitué de lamelles concentriques au canal de Havers. Les ostéons, de structure cylindrique, sont reliés entre eux par des lamelles interstitielles formées par les restes d'ostéons antérieurs, l'ensemble donnant une structure compacte, hétérogène, anisotrope et viscoélastique. (15)



Os Haversien constitué d'une accumulation d'ostéons (cosmovation.com)

Tissu osseux compact Haversien

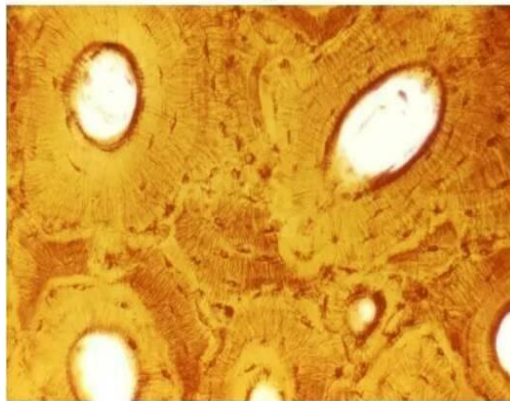


Figure 6 : l'os cortical.(15)

### 2.1.3. Structure de l'os spongieux (trabéculaire) :

L'os spongieux ou trabéculaire, situé surtout dans les épiphyses des os longs, dans les os courts et les os plats, joue un rôle d'amortisseur grâce à la moelle emprisonnée dans les alvéoles. L'os spongieux a une structure plus lâche et les lamelles osseuses ont tendance à être parallèles.

Il est friable et constitué également d'unités structurales élémentaires (USE) figurant des arches ou des plaques, sortes d'ostéons déroulés à texture lamellaire qui s'accrochent les uns aux autres au niveau des lignes cimentantes pour former une travée (ou trabécule osseuse). Celles-ci, épaisses de 0,1 à 0,5 mm et de directions variées, délimitent de petites cavités et forment une structure alvéolaire. Les parois de celles-ci sont continuées sur le sujet jeune mais se dégradent avec l'âge, se perforant et se réduisant à une structure filaire au stade ultime.(14)



Os spongieux (inserm.fr)

Os spongieux trabéculé (histoblog.viabloga.com)

Figure 7 : l'os spongieux

## 2.2.Microscopie:

### 2.2.1.Les cellules bordantes :

- Les cellules bordantes sont des cellules aplaties et allongées, possédant peu d'organites.
- Elles sont peu différenciées et reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions Communicantes.
- Elles sont situées en périphérie du tissu osseux, au niveau de surfaces osseuses qui ne sont soumises ni à formation ni à résorption osseuse à un moment donné.
- Les cellules bordantes ne synthétisent pas d'os, ce sont des ostéoblastes au repos, qui peuvent se transformer en ostéoblastes actifs si elles sont sollicitées.(16)

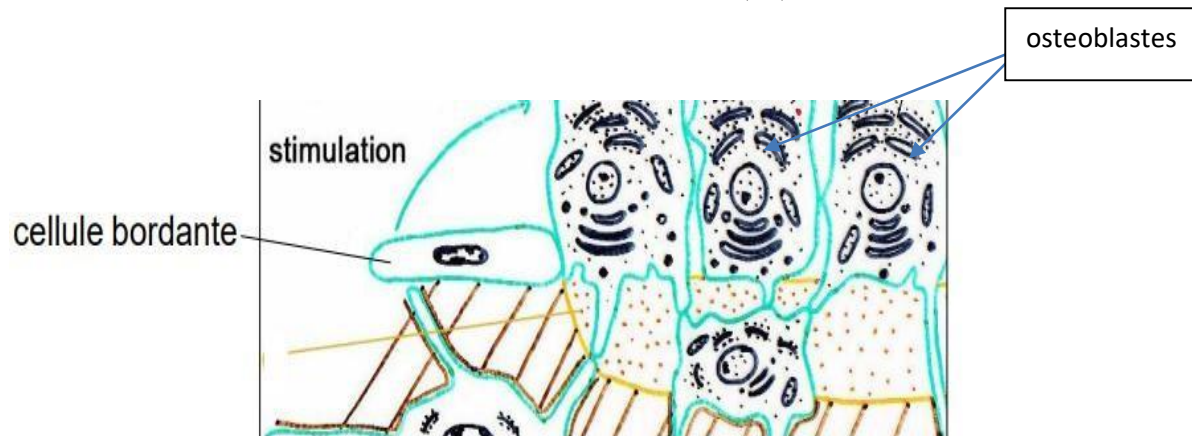


Figure 8 : prolifération et différenciation en ostéoblastes .(16)

### 2.2.2.Les ostéoblastes:

Ce sont des cellules d'origine mésenchymateuse, grossièrement prismatiques, avec un noyau volumineux, excentré, opposé au tissu ostéoïde. La fonction principale de l'ostéoblaste est de synthétiser et minéraliser le tissu ostéoïde au cours de la croissance osseuse, de son renouvellement chez l'adulte et de la réparation osseuse tout au long de la vie. Ils synthétisent également un grand nombre de protéine matricielles dont l'ostéocalcine et l'ostéopontine qui représentent 50 % des protéines non collagéniques de l'os, les molécules d'adhésion, les protéoglycanes et des facteurs de

croissance. (32)

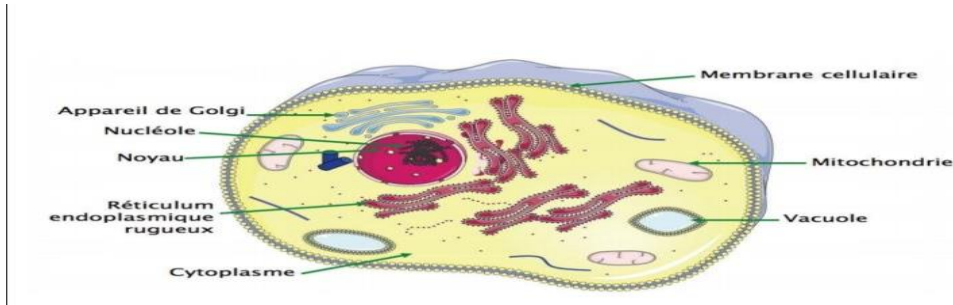


Figure 9: schéma d'ostéoblaste(32)

### 2.2.3.les ostéocytes :

Sont des ostéoblastes incorporés dans la substance calcifiée qu'ils ont eux-mêmes édifiée. Chaque ostéocyte est enclos dans une lacune, appelée : ostéoplaste. Ces cellules forment un système anastomosique favorisant les échanges d'oxygène et d'éléments stimulés mécaniquement et détectent le besoin d'une augmentation ou d'une diminution de la formation osseuse dans le processus d'adaptation fonctionnelle et la cicatrisation osseuse.(10)

#### Osteocytes



Figure 10 : schéma d'ostéocyte.(10)

### 2.2.4.Les ostéoclastes :

Ce sont des cellules géantes, multinucléées, à dimensions variées, avec de nombreuses mitochondries, présentant une disposition en bordure en brosse au contact de l'os. Leur rôle principal est la résorption osseuse au sein des lacunes de HOWSHIP, notamment dans le processus de remodelage.(20)

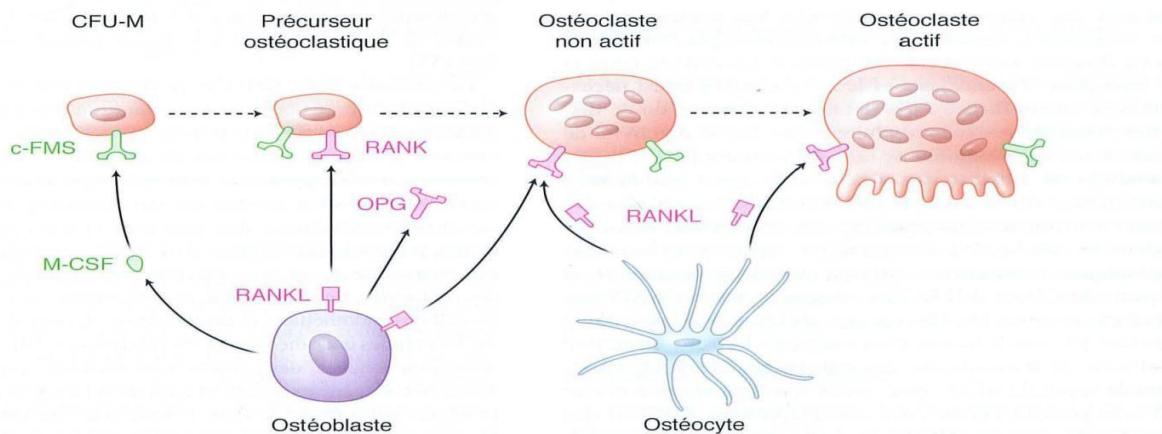


Figure 11: Les Étapes de la différenciation ostéoclastique; l'ostéoclaste dérive d'un précurseur myéloïde et sa différenciation est sous le contrôle de cytokines comme M-CSF et RANKL, produites par les cellules de la lignée ostéoblastique.(20)

### 2.2.5. Matrice extracellulaire :

Elle est composée d'une substance minérale, de collagène, d'eau, de protéines non collagéniques et de lipides dont les proportions varient en fonction du site anatomique et de l'âge du tissu. (21)

#### ➤ Phase minérale :

La phase inorganique de la matrice osseuse confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique et présente aussi une importante réserve minérale, environ 99% du calcium de l'organisme, 85% de phosphore, entre 40% et 60% de sodium et de magnésium sont incorporés dans les cristaux qui constituent la substance minérale osseuse. Elle est essentiellement composée de phosphate de calcium cristallisé sous forme d'hydroxyapatite. (21)

#### ➤ Phase organique (21%) :

Elle est composée majoritairement de glycosaminoglycane, de protéines et de glycoprotéines. On retrouve aussi des lipides mais en faible quantité. Les protéines peuvent être des protéines de structures (fibronectine par exemple) ou des facteurs de croissance. (21)

## 3. Rappel physiologique :

### 3.1. La physiologie du remaniement osseux :

#### 3.1.1. Remodelage osseux :

Le squelette constitue un réservoir unique dans lequel l'organisme peut puiser deux éléments minéraux indispensables : le calcium et le phosphore.

Cette régulation de l'équilibre phosphocalcique est rendue possible grâce à un renouvellement osseux permanent, appelé remodelage osseux. C'est grâce à ce renouvellement constant que le maintien de la masse osseuse tout au long de la vie adulte est conservé.

Les mécanismes d'adaptation du squelette à son environnement mécanique, de renouvellement tissulaire et de réparation des dommages osseux sont eux-aussi assurés par ce remodelage osseux. Ce processus est garanti par un ensemble de cellules, aussi appelé BMU (Basal Multicellular Unit), et suit un ordre séquentiel après la résorption osseuse de l'os ancien par les ostéoclastes et la synthèse de la matrice osseuse par les ostéoblastes. Ce mécanisme résulte de plusieurs phases mais suit toujours le même cycle.

Le remodelage osseux se déroule en plusieurs étapes. Il débute par une phase d'activation des ostéoclastes, vient ensuite une phase de résorption osseuse, puis une phase de transition et enfin la formation et la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse. Une séquence de remodelage osseux dure 4 à 6 mois. (32, 39, 40)

#### ➤ La phase d'activation :

Initialement la surface osseuse est recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse extracellulaire.

Ces cellules se rétractent sous l'action des facteurs ostéorésorbants (PTH, vitamine D3 et la prostaglandine E2), dégradent la couche collagénique sous-jacente et attirent par chimiotactisme les pré-ostéoclastes sur la zone osseuse ainsi exposée.

Les ostéoclastes proviennent de la fusion de ces pré-ostéoclastes. Cette différenciation des précurseurs ostéoclastiques en préostéoclastes puis en ostéoclastes dépend principalement de trois molécules : (ODF),(OPG) et (RANK). (32, 39, 40)

### ➤ La phase de résorption :

Après la phase d'activation des ostéoclastes, ceux-ci se fixe à la matrice et initient la phase de résorption qui s'effectue en deux étapes successives :

- Une phase de dissolution de la matrice inorganique (phase minérale) par acidification du compartiment de résorption, appelé lacune de Howship.
- Une phase de dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

De part leur morphologie, les ostéoclastes sont de véritables destructeurs du tissu osseux. Ils sont faits d'un « anneau périphérique de scellage » qui permet d'isoler une lacune de Howship, qui sert de chambre de digestion, entre la membrane de l'ostéoclaste et la surface de la matrice extracellulaire de l'os.

La membrane plasmique de l'ostéoclaste, formant le toit de la chambre de digestion, se différencie en une bordure en brosse au niveau de laquelle se trouve une pompe à protons. Cette pompe à proton sécrète des ions H<sup>+</sup> qui entraînent la dissolution de la phase minérale de la MEC du plancher de la chambre par acidification. Toujours au niveau de cette bordure en brosse, de nombreux lysosomes de la cellule déversent leur contenu enzymatique destiné à digérer les constituants organiques de la MEC osseuse. Cette phase dure environ 30 jours. (32, 39, 40)

### ➤ La phase d'inversion apposition :

#### ➤ Phase d'inversion (transition):

Quand l'ostéoclaste a creusé une lacune, il disparaît par apoptose et il est remplacé par des macrophages qui régularisent le fond de la lacune.

#### ➤ Phase d'apposition (synthèse) :

Lorsque la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (ou ligne cimentant), se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice non minéralisée (tissu ostéoïde) qui comble la lacune.

Plusieurs hormones (oestrogènes, androgènes et vitamine D) et de nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoclastes (FGF 2, TGFβ, IGF et BMPs) stimulent la production de la matrice osseuse et jouent un rôle essentiel dans l'ostéogénèse.

A la fin de la phase de formation, les ostéoblastes disparaissent par apoptose, ou se retrouvent inclus dans la matrice ostéoïde sous forme d'ostéocyte.

➤ **Phase de minéralisation :**

La minéralisation commence sur le front de minéralisation. Les phosphatases alcalines osseuses initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en influençant la concentration locale en ions calcium et phosphates. L'ostéocalcine augmente la concentration locale du calcium extracellulaire et de la vitamine D3 ; pour mémoire, cette dernière permet l'absorption intestinale du calcium et favorise sa fixation sur l'os.

➤ **Phase de repos :**

Les ostéoblastes qui n'ont pas disparu par apoptose, se transforment en cellules bordantes. Après la fin de la croissance, l'os continue à subir un remodelage permanent. La masse de l'os spongieux représente 20 % du squelette avec un turnover de 80 %, celle de l'os cortical 80 % avec un turnover de 20 %. On considère qu'environ 10 % du squelette se renouvelle chaque année, ce qui signifie que la totalité du squelette est renouvelée tous les dix ans.

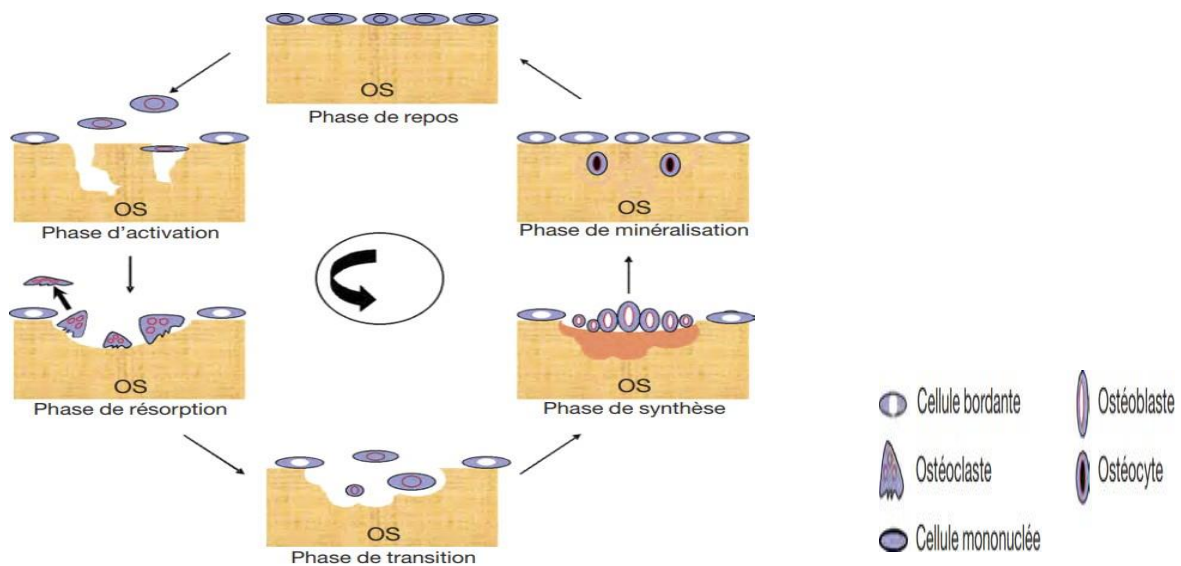


Figure 12: Différentes phases du remodelage osseux (32)

L'altération du processus de remodelage et/ou du couplage entre résorption et formation de l'os entraîne des modifications importantes de l'architecture et de la densité osseuses qui peuvent aboutir à long terme à une ostéoporose, une ostéomalacie ou une maladie ostéocondensante. (32, 39, 40)

**3.2. Cicatrisation osseuses :**

➤ **La première phase :**

Formation d'un hématome (hémorragie, rupture des différentes structures) .

Diminution de la vascularisation provoquant la mort de cellules osseuses. Les tissus au site de la fracture enflent, deviennent douloureux et il y a alors présence d'inflammation. (32)

➤ **La deuxième Phase :**

Formation du cal fibro-cartilagineux (augmentation de la circulation sanguine).

En quelques jours seulement, il y aura augmentation de l'apport sanguin, nettoyage des débris de l'inflammation et début de la reconstruction osseuse. Il y a alors production de collagène et formation d'os spongieux (os plus poreux).(32)

➤ **La troisième Phase** :Formation du cal osseux.

En moins d'une semaine, il y a progressivement la formation de nouvelles travées osseuses. La formation de cal osseuse se poursuit jusqu'à ce que l'os soit fermement soudé, deux mois environ après l'accident.(32)

➤ **La quatrième Phase** :

Remodelage osseux qui passe par les 5 phases précédemment décrites dans le titre \*3.1.1.Remodelage osseux \*(32)

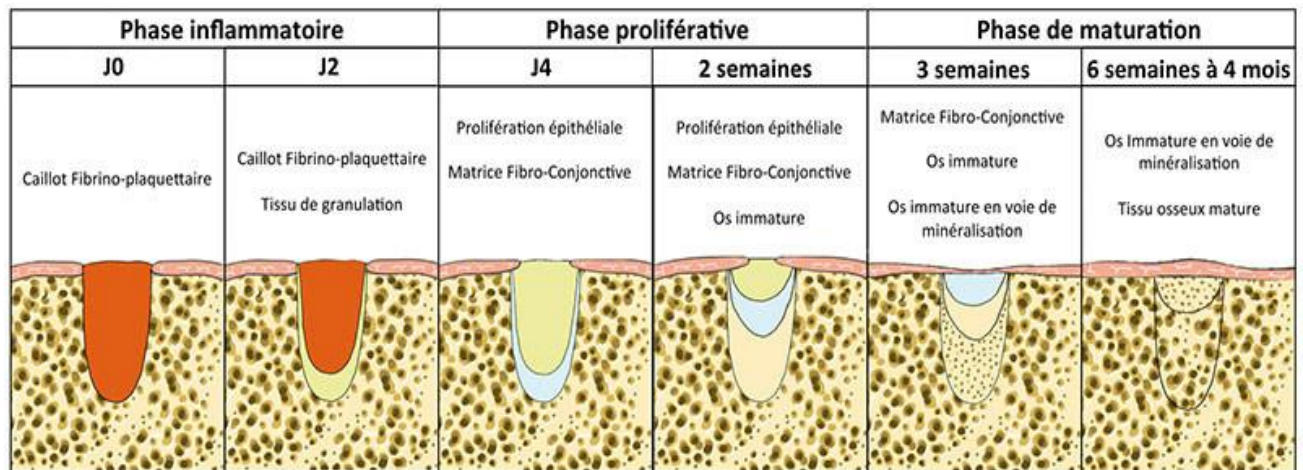


Figure 13: Représentation schématique des étapes de cicatrisation d'un alvéole osseux après extraction dentaire.(32)

### 3.3.Les ostéites des maxillaires :

#### 3.3.1.Définition :

L'ostéite correspond à un processus inflammatoire, d'allure aiguë ou chronique du tissu osseux, qu'il s'agisse d'une infection microbienne, d'une atteinte parasitaire, chimique.(27)

#### 3.3.2. Etiologies :

##### 3.3.2.1. Facteurs déclenchants :

➤ **Inoculation directe** : Le passage de germes se fait directement à l'os suite à :

- Extractions dentaires (DDS, molaires inférieures, dents incluses).
- Traumatisme osseux avec fracture ouverte et Traumatisme balistique.
- Infection post chirurgicale, l'inoculation se fait pendant l'opération.
- Greffe d'ostéite sur une pathologie osseuse préexistante (dysplasie fibreuse...).

➤ **Inoculation par voisinage ou contiguité** : Il existe un foyer infectieux qui va entraîner une ostéite :

- Pathologies dentaires et juxta dentaires (desmodontite, kyste apicaux, granulomes apicaux, parodontopathies sévères ...)
- Infections cutanées (furoncle...), muqueuse (ulcération, stomatites).
- Pathologies sinusiennes.
- Pathologies péri-implantaire.

➤ **Inoculation par voie hématogène** : Il s'agit de l'ostéomyélite hématogène.

- La localisation aux os de la face est exceptionnelle.
- Les points de départ sont cutanés ou oto-rhino-laryngé.
- Quand elle existe, elle se localise préférentiellement au niveau du maxillaire, dont la riche vascularisation et les nombreuses anastomoses semblent favoriser l'éclosion.

### 3.3.2.2. Facteurs favorisants :

Ce sont les facteurs prédisposant à l'infection : diminution des défenses immunitaires lors du diabète, éthylisme, corticothérapie prolongée, dialyse rénale, neutropénie, sida... (27)

### 3.3.3. Germes en cause :

les germes les plus souvent rencontrés sont :

- Le staphylocoque doré, aureus, épidermis, streptocoque, pneumocoque.
- Les bacilles gram négatif (*klebsiella*, *Enterobacter*, *E.Coli*).
- Les germes spécifiques: bacille de *koch*, le tréponème palladium, l'actinomyces *israéli*...

### 3.3.3.1 Anatomopathologie :

➤ La fréquence des ostéites du maxillaire supérieur est moindre :

- En raison de sa structure principalement spongieuse
- Du fait de la richesse vasculaire et les meilleures anastomoses vasculaires.

➤ La plus grande fréquence de l'atteinte de la mandibule :

- De part sa structure cortico-spongieuse.
- Du fait de sa vascularisation type terminale.
- Les racines dentaires sont implantées au sein de l'os spongieux qui offre moins de résistance à la dissémination infectieuse. (27)

### 3.3.4. Histopathogenie :

➤ **la forme aiguë** :

- caractérisée par une augmentation d'activité des ostéoclastes à l'endroit de l'infarctus suivi d'une résorption périphérique sous forme de séquestres qui finissent par être résorbés.
- Entre temps, le séquestre est responsable d'abcédation tel un corps étranger infecté.
- Pendant ce temps, une apposition périoste avec néo-ostéogenèse apparaît.

➤ **la forme chronique** :

- l'évolution est plus lente.

- Remaniement au niveau de la médullaire qui est remplacée par un tissu fibreux.
  - L'os trabéculaire apparaît irrégulier avec occlusion du système haversien.
  - Il y a épaississement sous-périosté lié à la néo-ostéogenèse avec remodelage et séquestres rares.
- (27)

**3.3.5. PHYSIO-PATHOLOGIE :** Elles varient cliniquement selon :

▪ **Localisation :**

- Corticale : ostéite,
- Médullaire : ostéomyélites,
- Périostée : périostite.
- Diffusion vers les tissus mous

▪ **Présence ou non de suppuration :**

- ostéites suppurées
- ostéites non suppurées, dites primitives, sèches.

▪ **Durée :**

- Aigue: installation rapide et sévère.
- Chronique : longue durée (plus de 4 semaines).

▪ **Cause :** microbienne ou non.

(27)

**3.3.6. Etude clinique des ostéites :**

**3.3.6.1. Ostéites d'étiologie infectieuse locale et régionale :**

Les alvéolites sont des micro-ostéites du rebord alvéolaire. Elles peuvent marquer le début d'une ostéite plus étendue. on décrit deux formes :

**3.3.6.1.1. Alvéolite sèche : ou dry socket :** Relativement fréquente, apparaît quelques heures voir 2 à 3 jours après l'extraction. Elle s'accompagne d'une douleur aiguë, violente, continue, quelque fois irradiante et rebelle aux antalgiques. Elle est due à :

- Un effet ischémique d'une anesthésie avec vasoconstricteurs.
- Un écrasement de l'os alvéolaire pendant l'extraction.
- Tabagisme.
- Prise de contraceptifs oraux.

➤ La clinique montre :

- Un alvéole déshabité et sec.
- Des parois osseuses blanchâtres, avec une odeur particulièrement nauséabonde.
- La guérison est obtenue avec ou sans traitement, sans séquelles, en une vingtaine de jours.

**3.3.6.1.2. Alvéolite suppurée :**

- Elle est due à une surinfection de l'alvéole ou du caillot sanguin (séquestre osseux, fragments dentaire...) et survient quelques jours après l'avulsion dentaire. Les douleurs sont moins intenses que dans l'alvéolite sèche.

- L'alvéole est comblée par bourgeons granulomateux, brunâtres et congestifs qui se détachent facilement et laissant parfois sourdre du pus.
- Trismus, adénopathies, fièvre...
- Un examen radiologique doit éliminer tout débris radiculaires ou corps étranger intra-alveolaire.
- En absence de traitement aucune évolution favorable n'est à attendre.

### 3.3.6.2. Infection de l'organe dentaire :

- Signes de monoarthrites associées à des douleurs.
- Œdème des parties molles gingival et sous-cutané.
- Adénopathies satellites.

#### ➤ Infection post-traumatique :

- Survient au cours d'une fracture (douleurs, tuméfaction, érythème, mobilité du foyer, fistule purulente, brèche muqueuse...)

#### ➤ Infection d'origine sinusienne :

- Sinusite aiguë ou chronique unilatérale avec douleurs locales, obstruction nasale, rhinorrhée purulente, larmoiement...

#### ➤ Infection d'origine tumorale :

- Dans les tumeurs bénignes, l'infection est souvent révélatrice.
- Dans les tumeurs malignes, l'interrogatoire retrouve souvent des épisodes antérieurs douloureux ou de tuméfaction, parfois anesthésie labiomentonnière.

#### ➤ Ostéite post-opératoire :

- L'infection survient au plus tôt 48h après une intervention sur les maxillaires.
- Augmentation des douleurs post-opératoires.
- Œdème, érythème local, mastication impossible.

### 3.3.6.3. Ostéites d'étiologie infectieuse générale : Exceptionnelles.

- Touchent les sujets jeunes ou personnes âgées.
- Région angulo mandibulaire.
- Signes généraux brutaux : Syndrome septicémique (température, frissons...)
- Douleur locale avec Trismus serré.
- Origine cutanée (furoncle, panaris...) ou pharyngé (angine).
- Rechercher une hyperleucocytose.
- VS et CRP sont augmentées.

#### ➤ Signes radiologiques :

- Les signes radiologiques sont retardés par rapport à la clinique (4jours à 3 semaines).
- Ostéolyse
- Décalkification localisée au niveau de l'os spongieux.
- Raréfaction de la trame corticale et médullaire à limites floues.
- A 4 semaines le diagnostic est toujours positif.

- Ostéogénèse périostée et sous-périostée plus accentuée chez le jeune.
- Séquestre vers la 4<sup>ème</sup> à la 11<sup>ème</sup> semaine
- Tissus mous : œdème.
- Réossification des zones radioclares, par contre, les zones d'ostéosclérose peuvent persister au titre de séquelles.(27)

### 3.3.7. Formes cliniques particulières :

#### 3.3.7.1.Ostéite hyperostosante de Garré :

C'est une néoprolifération périostée, elle survient principalement chez le sujet jeune (age moyen 10 à 12), sans prédominance de sexe, mais exclusivement à la mandibule (la localisation au deux tiers postérieurs de la mandibule est préférentielle).

➤ **Le diagnostic:** exige la présence de quatre critères définis par EVERSOL et AL :

- Asymétrie faciale. (En regard d'une dent causale, infectée ou extraite)
- Lésion fibro-osseuse périostée.
- Mise en évidence d'une étiologie infectieuse (dentaire ou non).
- Résorption partielle de la prolifération osseuse après traitement étiologique.

#### 3.3.7.2. Formes chroniques primitives :

- Elles font l'objet de discussion d'ordre nosologique.
- Elles peuvent survenir isolément ou s'inscrivent dans le cadre d'une pathologie diffuse.
- La nature bactérienne est contestée.
- Elles touchent presque exclusivement la mandibule.
- Elles touchent les patients avant 20 ans et après 50 ans.
- Les signes cliniques associent :

➤ **Signes d'ostéites mineures**

- Douleurs aiguës.
- Tuméfaction dure, adhérente à l'os.
- Trismus.
- Anesthésie labiomentonnaire (parfois).
- Pas de fièvre, pas de suppuration.

➤ **Les signes radiologiques :**

- Opacité médullaire et réaction de sclérose, parfois ostéolyse.
- Séquestres rares.
- Analyse bactériologique négative.
- Pas d'étiologie dentaire et parodontale.

#### 3.3.7.3.Formes avec localisations extra-faciales :

➤ **Ostéomyélite chronique récurrente multifocale :**Localisation faciale avec d'autres os (sternum, cotes, clavicule ...).

➤ **Syndrome de SAPHO :**

- C'est l'ostéomyélite chronique diffuse de la mandibule avec lésions de synovite, d'acné, pustulose palmoplantaire, d'hyperostose, d'ostéites diffuses (ostéosclérose, réaction périostée) touchant cotes, sternum, crane et les os longs.

- Touche le sujet jeune.
- L'origine génétique est suspectée mais non établie.
- Prélèvement bactériologique négatif en général.

#### **3.3.7.4. Ostéites sous biphosphanates :**

- Débute par une absence de cicatrisation d'un alvéole à la suite d'une extraction.
- L'ostéolyse est évoquée avec un examen bactériologique négatif.
- Examen histologique en faveur d'une ostéite chronique.
- Peuvent être spontanées malgré qu'elles restent rares .

#### **3.3.7.5. Formes rares :**

##### ➤ **Ostéite actinomycosique :**

- Dans l'atteinte osseuse, le maxillaire est plus atteint que la mandibule.
- Le diagnostic repose uniquement sur les examens complémentaires (biopsie et l'examen bactériologique).

##### ➤ **Ostéite tuberculeuse :**

- Elle est très rare causée par le bacille de Koch
- survient chez un enfant, en même temps que d'autres manifestations articulaires, ganglionnaires et cutanées.
- La découverte du BK à l'examen bactériologique et l'aspect histologique permettent le diagnostic.

##### ➤ **Ostéite et infection par le VIH.**

##### ➤ **Ostéite sur ostéopétrose (maladie d'Albers- schonberg).**

#### **3.3.7.6. Formes exceptionnelles :**

##### ➤ **ostéite par nécrose arsenicale :**

- Elles se présentent comme des ostéites alvéolaires par action caustique et sont consécutives à la pose malheureuse du pansement arsenicale.
- Signes cliniques
- Les signes d'une desmodontite subaiguë dans les premiers jours de la nécrose
- Puis apparition d'une nécrose plus importante entourée d'une gencive périphérique violacée, presque noirâtre, plus ou moins tuméfiée, sans saignement.
- En fin, c'est l'apparition d'une zone de nécrose osseuse péri-alvéolaire plus importante pouvant aboutir à l'élimination d'un simple séquestre ou d'un véritable bloc osseux.



Figure 14: Représentation d'ostéite arsenicale. (27)

### ➤ **Ostéite syphilitique :**

- Exceptionnelle de nos jours, ce sont les lésions tertiaires de la syphilis, plus fréquentes au maxillaire qu'à la mandibule.
- Les tests sérologiques et l'anatomo-pathologie confirment le diagnostic. (27)

## **3.4. La croissance tumorale :**

Les bisphosphonates et les thérapies ciblées sont des médicaments utilisés notamment dans le traitement de certains cancers.

Le développement tumoral se fait principalement par l'intermédiaire de deux phénomènes : l'ostéoclasie et l'angiogenèse. (28)

### **3.4.1. L'ostéoclasie:**

Les ostéoblastes inactifs sécrètent OPG qui va se lier à RANKL (RANK-Ligand), ce qui bloque l'activation des ostéoclastes en empêchant RANKL, à la surface des ostéoblastes de se lier à RANK à la surface des précurseurs ostéoclastiques. Quand le calcium extra cellulaire diminue, la sécrétion de PTH, qui se fixe sur les ostéoblastes inactifs, inhibe la synthèse d'OPG et augmente la synthèse de RANKL et M-CSF. Ce M-CSF va à son tour se lier à son récepteur situé à la surface du précurseur ostéoclastique et activer la synthèse de RANK à la surface de ce même précurseur. La liaison RANK/RANKL entraîne donc la différenciation ostéoclastique. (28)

### **3.4.2. L'angiogenèse**

Lorsque la tumeur se développe, il se produit une hypoxie du tissu au centre, ce qui entraîne une surexpression des protéines HIF qui vont à leur tour augmenter l'expression de facteurs pro-angiogéniques (VEGF, EPO, MDR1). VEGF est un facteur de croissance endothélial surexprimé dans les cellules tumorales. Il se fixe sur son récepteur tyrosine kinase sur les cellules endothéliales VEGFR, ce qui produit l'angiogenèse. (28)

### 4.3.3. Les métastases osseuses :

Certaines tumeurs sont plus ostéophiles que d'autres, notamment le cancer du sein, de la prostate, des poumons, du rein ou de la thyroïde. Une métastase se forme lorsque des cellules se détachent de la tumeur primitive et passent dans la circulation sanguine ou lymphatique par la présence de néovaisseaux sanguins plus perméables que la normale. Ces cellules se dirigent vers la moelle en passant par les larges pores des capillaires sinusoides destinés normalement au passage, entre autre, des réticulocytes vers la circulation . Les cellules néoplasiques, en rejoignant la moelle, vont se développer et former une métastase osseuse.

Il existe deux catégories de métastases osseuses : ostéolytiques et ostéocondensantes.

➤ **Les métastases ostéolytiques** sont caractérisées par une forte augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes. Le remodelage osseux est déséquilibré en faveur de l'ostéoclastogenèse.

➤ **les métastases ostéocondensantes**, a l'inverse la tumeur stimule les ostéoblastes qui engendrent une apposition osseuse qui s'accompagne aussi d'une augmentation de la résorption osseuse. La balance du remodelage osseux est en faveur de l'apposition. (28)

## **Chapitre II : L'ostéonécrose des maxillaires.**

## 1. Histoire de l'ONM :

La nécrose des maxillaires est une entité pathologique ancienne. Sa dénomination a vu plusieurs variations en fonction de l'agent ou les agents qui l'occasionnent. La forme la plus anciennement connue sous le terme de « Phossy jaw » (nécrose phosphorée de la mâchoire) a été décrite au XIXème et au début du XXème siècle chez les ouvriers des manufactures d'allumettes. Les têtes d'allumettes étaient trempées dans un bain de phosphore blanc, un composé chimique qui s'enflamme par simple frottement. L'exposition prolongée aux vapeurs de phosphore blanc pouvait provoquer, dans certains cas, cette ostéonécrose de la mâchoire. Des années de luttes syndicales ont aboutit à une interdiction d'utilisation du phosphore blanc remplacé par le phosphore rouge ou le sesquisulfure de phosphore .

En 2003, Marx a décrit l'ostéochimionécrose des maxillaires liée aux traitements par bisphosphonates d'où l'appellation de « Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)» . En 2010 des cas d'ostéochimionécrose ont été rapportés chez des patients traités par les anticorps anti-RANKL (Dénosumab®) en l'absence d'antécédents de traitement par les bisphosphonates et le terme de DRONJ (Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw) lui a été ainsi attribué. Récemment l'emploi de nouveaux anti-angiogéniques tel le bévacizumab ou le sunitinib, utilisés dans le traitement des métastases des tumeurs solide (sein, prostate, poumon...), ont également été la cause de survenue d'ostéochimionécrose. C'est ainsi que le terme plus large de MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) «ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments » a été proposé en 2014 par l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) . (29, 30)

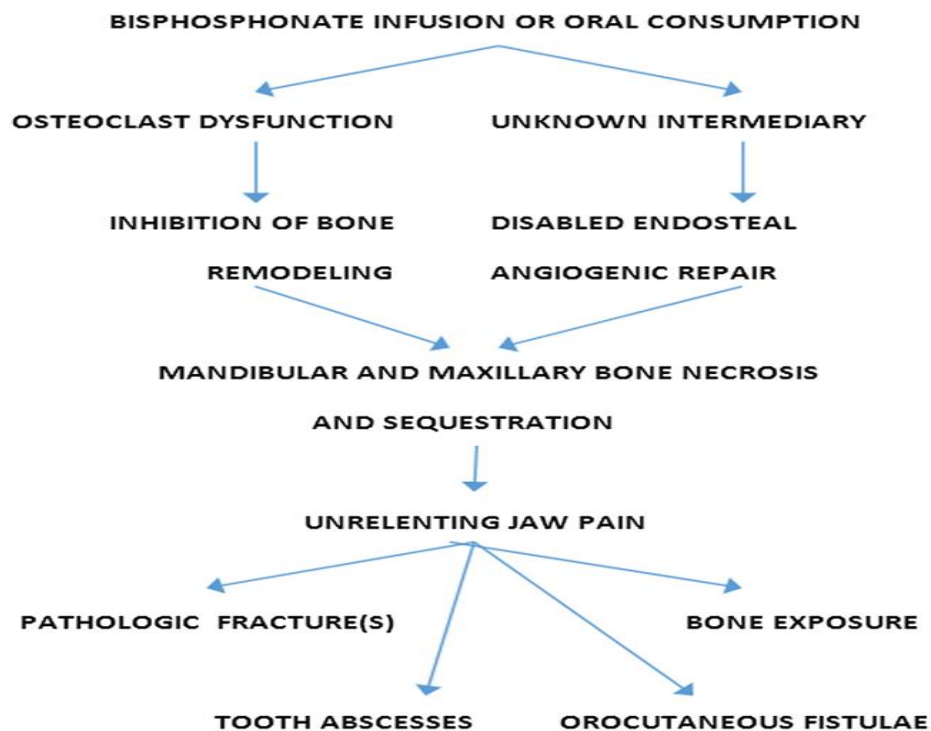


figure15 : Pathophysiologie et paramètres de la toxicité induite par les bisphosphonates, conduisant à une « ostéonécrose des maxillaires » (31)

2.1

L'ostéonécrose des maxillaires (ONM) est un effet indésirable de découverte relativement récente (2003).

L'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons (AAOMS) a proposé en 2014 une actualisation des critères caractérisant l'ONM, elle est définie selon quatre critères :

- Patient ayant reçu ou étant en cours de traitement avec une molécule anti-résorption ou anti-angiogénique
- Exposition osseuse (ou fistulisation intra ou extra-oral dans la région maxillo-faciale communiquant avec l'os) durant plus de 8 semaines.
- Absence d'antécédent de radiothérapie dans la région maxillaire.
- Absence de localisation métastatique au niveau des maxillaires. (32)



Figure16 : Ostéonécrose maxillaire secteur 3. (33)

### 3. Épidémiologie :

La prévalence des ostéochimionécroses est difficile à évaluer. En effet, l'incidence varie selon plusieurs facteurs : la molécule utilisée, la voie d'administration, la durée d'administration et la dose prescrite. Ainsi, le pourcentage varie entre 0,8 à 12% chez les patients cancéreux traités par BPs en IV selon les études avec une nette prédominance féminine (6 à 7 femmes pour 1 homme). Au niveau de la mandibule, en particulier dans la partie horizontale de la branche montante, on retrouve beaucoup plus d'ONMs (Ostéochimionécrose des Maxillaires) comparativement à la région symphysaire (65 % de mandibule, 28,4 % de maxillaire).

Dans la population pédiatrique, les données scientifiques concernant l'apparition des ONM reste très faible, et aucun cas n'a été décrit.

Dans les pathologies bénignes (ostéoporose, maladie de Paget...) pour tout traitement confondu (bisphosphonates et denosumab), la prévalence des OCN est située entre 0.001 à 0,10% après plus de 4 ans de thérapie anti-résorptive.

Concernant les pathologies malignes, de nombreuses études publiées, montrent une incidence moyenne des ONMBPs qui varie de 1 à 11 % (Bamias et coll.,2005 ; Durie et coll., 2005 ; Dimopoulos et coll., 2006 ;Zervas et coll. , 2006 ; Hoff et coll., 2010).

De manière générale, le risque de développer une OCNM chez des patients présentant un traitement par denosumab (Xgeva®) est similaire au risque chez les patients ayant un traitement par BPs (zolédronate). Chez ceux exposés au zolédronate, le risque de développer une OCNM est d'environ 1% (100 cas pour 10 000 patients) et varie entre 0,7 et 1,9 % pour les patients sous denosumab (70 à 90 cas pour 10 000 patients) . (34, 35)

Études cliniques	ONM sous dénosumab en % (nombre de cas)	ONM sous bisphosphonate en % (nombre de cas)
Bartsch et al 2010	2%	1,4%
Stopeck et al 2010	1,95%	1,37%
Henry et al 2011	1,12%	1,24%
Fizazi et al 2011	2,32%	1,26%
Scagliotti et al 2012	0,48%	0,25%
Lipton et al 2012	1,3%	1,8%
Chawla et al 2013	1,07%	Pas de données
Smith et al 2013	4,6%	0%
Henry et al 2014	0,75%	1,13%

Figure17 :Taux de survenue d'ostéonécroses selon les données de la littérature. (36)

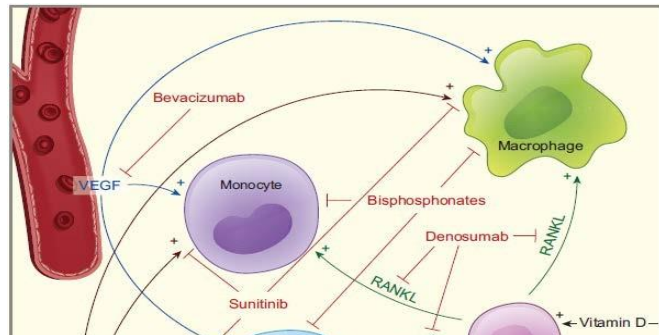
Substance ou associations de substances	Risque de survenue d'ONM (en %)
Aucun traitement	0 à 0,019
Acide zolédronique Zometa®	1
Dénosumab Xgeva®	0,7 à 2,4
Bevacizumab	0,2 à 0,5
Sunitinib	NC
Bevacizumab + Acide zolédronique	0,9 à 2,4
Sunitinib + Acide zolédronique	10%
Bevacizumab + Dénosumab	NC
Sunitinib + Dénosumab	NC

Figure18: Risque de survenue d'ONM pour chaque substance ou association de substances. (36)

## 4. Les Anti-résorptifs osseux :

### 4.1. Définition :

Les médicaments anti-résorptifs, c'est-à-dire qui bloquent la résorption osseuse ostéoclastique sont indiqués dans le traitement des maladies osseuses caractérisées par une hyper résorption osseuse, locale ou diffuse. Les bisphosphonates et les thérapies ciblées font partie de ces thérapeutiques. (37)



## 4.2. Les molécules anti-résorptives osseuses :

### 4.2.1. Les Bisphosphonates :

#### 4.2.1.1. Définition :

Les bisphosphonates ont été synthétisés pour la première fois en Allemagne en 1865, et utilisés comme agents anticalcaires ménagers, mais le premier bisphosphonate introduit en thérapeutique a été l'étidronate, à la fin des années 60.

Figure 19: Physiologie osseuse et actions du BVZ, SNT, BP et DNS sur le remodelage osseux. (32)

Les bisphosphonates sont des ralentisseurs du remodelage osseux, utilisés dans la plupart des pathologies osseuses, qui sont généralement caractérisées par une augmentation de la résorption osseuse. Ils agissent principalement par inhibition de l'activité ostéoclastique. (37)

#### 4.2.1.2. pharmacologie:

##### ➤ Structure :

Les bisphosphonates, anciennement appelés les diphosphonates, se caractérisent par une structure P-C-P, ce qui en fait des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique, caractérisé par la liaison P-O-P.

Cette substitution de l'oxygène par un carbone rend la liaison résistante à la dégradation enzymatique. Les bisphosphonates ont une forte affinité pour le phosphate de calcium solide.

Les propriétés pharmacologiques de chaque bisphosphonate dépendent de la nature des deux chaînes, et les différents composés ont des propriétés variables dépendant de la structure de ces deux chaînes. La liaison P-C-P, ainsi que la chaîne R1 servent à la liaison à la matrice osseuse (crochet osseux), alors que la chaîne R2 est responsable des propriétés biologiques.

L'affinité pour le minéral osseux est augmentée par le radical hydroxyle sur la chaîne R1. La puissance du bisphosphonate s'accroît avec la présence d'un radical amine (aminobisphosphonates).

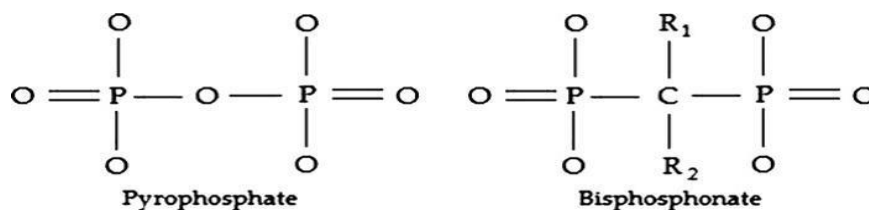


Figure 20: Analogie structurelle entre le pyrophosphate et le biphosphonates. (37)

Ils peuvent alors être divisés en deux groupes aux mécanismes d'action différents. Le premier comprend les bisphosphonates sans atome d'azote (clodronate – Bonefos, étidronate –Didronel) (1<sup>ère</sup> génération). Les bisphosphonates du second groupe sont azotés (zolédronate –Zometa, alendronate – Fosamax, pamidronate– Arédia, ibandronate –Bonviva, etc..). (37)

#### ➤ **Modes d'administration :**

Les bisphosphonates peuvent être administrés par :

- ✓ voie orale pour les affections bénignes, (ostéoporose, maladie de Paget...)
- ✓ voie intraveineuse pour les affections malignes,(myélome multiple,hypercalcémie maligne...). (44)

#### ➤ **pharmacodynamique :**

Les bisphosphonates déposés à la surface de l'os sont captés par les ostéoclastes lors de la digestion de la matrice osseuse, ostéoclastes dont ils inhibent la voie métabolique du mévalonate et la prénylation de certaines protéines de signalisation, empêchant leur activation. Il en résulte une inhibition de l'activité de résorption des ostéoclastes et leur mort cellulaire (apoptose). En dépit d'une réduction de la formation osseuse, puisque celle-ci est normalement couplée à la résorption, les bisphosphonates favorisent de manière transitoire une balance positive au sein des unités de remodelage osseux (BMU). L'histomorphométrie osseuse sur des biopsies trans-iliaques de patients traités par bisphosphonates démontre une diminution de la fréquence d'activation des BMU, conduisant à une homogénéité de la minéralisation. (30)

#### ➤ **Pharmacocinétique :**

La résorption digestive des bisphosphonates est faible (moins de 1%), pouvant être diminuée par les aliments, ou des ions bivalents ; il n'y a pas de biotransformation, ils se fixent rapidement sur le tissu osseux. L'affinité de la molécule pour le tissu osseux est grande.

La demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de quelques heures, par contre leur demi-vie osseuse dure plusieurs années, celle de l'alendronate par exemple, est de 10-9ans et dépend directement du taux de remodelage osseux. L'élimination se fait par voie rénale.20% à 80% des bisphosphonates absorbés se dirigent vers l'os. Environ 50 % sont stockés dans le tissu osseux, ce pourcentage varie légèrement en fonction du sexe, de l'âge, de la dose administrée et de la nature du composant. (44)

#### **4.2.1.3.Effets biologiques :**

Les BPs ont deux effets biologiques fondamentaux : l'inhibition de la calcification dans les tissus mous et l'inhibition de la résorption osseuse.

#### ➤ **Inhibition de la calcification dans les tissus mous :**

Les BPs préviennent les calcifications ectopiques in vivo grâce à leur propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène (Fleisch 1995). Plusieurs études expérimentales animales (Francis

et coll. 1969, Fleisch et coll. 1970, Casey et coll. 1972) et humaines (Bassett et coll. 1969, Cram et coll. 1971, Russell et coll. 1972) ont prouvé l'efficacité des BPs, administrés per os ou par voie IV, dans la prévention des calcifications extra-osseuses non seulement par leur action sur le tissu osseux minéral mais aussi par leurs effets sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.

Depuis un peu plus de trois décennies, les BPs ont prouvé leurs effets dans le traitement de certaines affections calcifiantes comme la myosite ossifiante (Bassett et coll. 1969, Russell et coll. 1972) et la calcinose (Cram et coll. 1971). Quelques études ont confirmé leur action inhibitrice dans l'athérosclérose. Meradji et coll. ont été les premiers à démontrer en 1978 l'effet bénéfique des BPs dans les calcifications artérielles : en se déposant dans les parois artérielles, ils empêchent l'accumulation des lipoprotéines dans les macrophages, or cette accumulation représente la première phase du processus d'athérosclérose. Récemment les BPs ont été utilisés dans le traitement des calcifications intracérébrales.

#### ➤ **Inhibition de la résorption osseuse :**

Les études in vitro et in vivo ont montré que l'inhibition de la résorption osseuse constitue le principal effet des BPs. Cet effet s'observe aussi bien chez les sujets sains que chez les sujets atteints d'une affection ostéolytique. Les BPs se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux : ils sont absorbés par les ostéoclastes ce qui perturbe leur fonctionnement et induit leur apoptose. Les BPs ne sont pas métabolisés : environ la moitié de la dose se fixe sur l'os, l'autre moitié est éliminée par le rein, sans modification de leur structure.

L'activité inhibitrice sur les ostéoclastes dépend de la structure du radical R2 et se fait par deux voies métaboliques distinctes. Les BPs qui ne possèdent pas de groupement amine (BPs simples) dans le radical R2 (étidronate, clodronate, tiludronate), se substituent à l'ATP pour former un métabolite cytotoxique pour les cellules. En revanche, les aminoBPs (pamidronate, risédronate, ibandronate, alendronate, zoledronate) interfèrent avec la voie du mévalonate en inhibant la prénylation des GTPases (Rho, Ras, Rac...) qui jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de signalisation intracellulaire ; cette action entraîne l'inhibition de l'activité de résorption des ostéoclastes. (44)

#### ➤ **Autre effets :**

❖ **Anti-tumorale :** Les bisphosphonates ont une action anti-tumorale propre. On les utilise en oncologie pour le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse. Les amino-bisphosphonates auraient cette propriété anti-tumorale en diminuant l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse, en diminuant la prolifération des cellules tumorales et en augmentant l'apoptose de celles-ci. De plus, Van der Pluijm et *al.*, en 1995, ont démontrés que les bisphosphonates avaient un effet anti-tumoral direct sur les néoplasies malignes.

❖ **Anti-angiogénique :** Les amino-bisphosphonates possèderaient une activité anti-angiogénique: ils seraient capables de s'opposer à la formation de nouveaux vaisseaux en diminuant la prolifération des cellules endothéliales (**zolédrone et l'ibandronate**), et en augmentant leur apoptose, en diminuant la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) surtout chez les patients traités par pamidronate.

❖ **Anti-inflammatoire** : Certaines molécules de biphosphonates possèderaient également des propriétés anti-inflammatoires en inhibant certaines cytokines. Les monocytes-macrophages ont une action régulatrice locale et systémique sur les processus inflammatoires, par l'intermédiaire des cytokines. Les macrophages, dont l'origine est commune aux ostéoclastes, sont donc aussi sensibles aux biphosphonates, qui inhibent ces cytokines.(14, 43, 44)

#### 4.2.1.4.Indications :

En plus de trois décennies, les indications des BPs se sont progressivement élargies. Après avoir été initialement utilisés dans la maladie osseuse de Paget ils sont maintenant prescrits pour traitement de l'ostéoporose qui se produit souvent après la ménopause ou chez les sujets âgés, pour le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse au cours de traitement prolongé par la cortisone pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse et, plus récemment, pour le traitement de la nécrose aseptique de la hanche, du syndrome SAPHO, de certaines dysplasies fibreuses des os et de l'ostéogenèse imparfaite.(42)

#### 4.2.1.5.Contre-indications :

Les seules contre-indications absolues sont la grossesse et l'allaitement car certains bisphosphonates traversent la barrière placentaire et peuvent également être excrétés dans le lait. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes sur le fœtus.

- Antécédents d'hypersensibilité au bisphosphonate.
- Hypocalcémie.
- Maladie rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 à 35 ml/min.
- Éviter les bisphosphonates oraux chez les patients présentant des troubles de l'œsophage, œsophage de Barrett, incapacité à se tenir debout ou assis pendant au moins 30 minutes, antécédents de chirurgie bariatrique.
- Antécédents de fracture atypique du fémur secondaire aux bisphosphonates.
- Antécédents d'ostéonécrose de la mâchoire secondaire aux bisphosphonates.

Les bisphosphonates doivent être administrés par voie intraveineuse aux patients présentant des difficultés de déglutition et des troubles inflammatoires ou autres troubles œsophagiens, gastriques ou intestinaux.

- Les patients atteints de myélome multiple sous traitement par thalidomide ne doivent pas recevoir de zolédronate. (45)

#### 4.2.1.6.Effets indésirables :

Les bisphosphonates sont bien tolérés. Leurs effets secondaires sont peu nombreux et rarement significatifs. Néanmoins, les patients doivent être informés des complications possibles et invités à signaler la survenue d'éventuels effets secondaires et plaintes au cours du traitement, en particulier si le bisphosphonate prescrit n'a pas encore été autorisé pour cette indication particulière. Dans une telle situation, le consentement éclairé du patient doit être obtenu par écrit avant le début du traitement. De

plus, également avant de commencer le traitement, le patient doit être examiné, en particulier la cavité buccale, et des investigations de base doivent être effectuées.(45)

➤ **Effet gastro- intestinale :**

Des effets secondaires gastro-intestinaux légers peuvent survenir lorsque les bisphosphonates sont pris par voie orale. Ceux-ci comprennent la diarrhée, les nausées, les douleurs gastriques et d'autres troubles abdominaux inhabituels. qui avaient été signalés auparavant chez 2 à 10 % des patients. Il convient de souligner que de tels effets secondaires graves ne peuvent survenir que si :

- le patient et le médecin ont négligé une œsophagite par reflux ou d'autres états pathologiques similaires.
- le patient a avalé les comprimés avec trop peu d'eau (minimum 200 ml recommandé).
- le patient se couche dans les 30 minutes suivant la prise du médicament.
- le patient a continué à prendre les comprimés après l'apparition des symptômes d'œsophagite curé. (45)

➤ **Hypocalcémie :**

Cela indique une toxicité aiguë due à la formation de complexes bisphosphonate-calcium, qui provoquent une baisse de la concentration sérique de calcium (définie comme un taux de calcium sérique de 7,5mg/dl). Elle est généralement transitoire et ne provoque pas de symptômes. Lorsque les bisphosphonates sont administrés par voie intraveineuse, en particulier à fortes doses. (46)

➤ **Syndrome pseudo-grippal :**

24H à 72H ou même plusieurs jours après la première administration IV d'un bisphosphonate contenant de l'azote, environ 40 % des patients présenteront un syndrome grippal avec fièvre, frissons, myalgies et arthralgies qui tendent à disparaître dans les 3 jours. Cette symptomatologie peut également survenir après de fortes doses orales.

Une prise en charge symptomatique et de soutien par AINS et Paracétamol est suffisante. La proportion de patients touchés est considérablement diminuée après les perfusions ultérieures.(46)

➤ **Effets oculaires :**

Des cas isolés d'effets secondaires oculaires, notamment des troubles visuels, ont été signalés chez des patients prenant des amino-bisphosphonates, en particulier le pamidronate. Ces effets comprenaient des réactions inflammatoires telles que la conjonctivite, la sclérite, l'uvéite et même la rétinite ; ces inflammations sont généralement unilatérales et réversibles après l'arrêt des bisphosphonates intraveineux, mais peuvent récidiver à la reprise des perfusions.(45)

➤ **Effet rénale :**

Dans le passé, la perfusion (ou l'injection) rapide de grandes quantités d'etidronate ou de clodronate entraînait une insuffisance rénale aiguë, qui constitue également un danger lorsque l'hypercalcémie

s'accompagne d'une déshydratation.

Aucune toxicité rénale n'a été rapportée suite à l'ingestion orale de bisphosphonates, notamment en raison de leur absorption minimale et lente dans le tractus gastro-intestinal.(45)

➤ **Effets secondaires hématopoïétiques :**

Des effets sur les cellules hématopoïétiques ont rarement été observés, même après un traitement à long terme par bisphosphonates. Occasionnellement, une anémie ou d'autres cytopénies peuvent être observées après le zolédronate.(45)

➤ **Les effets neurologiques :**

Se traduisent par des céphalées, des vertiges, des sensations d'hypoesthésie ou à l'inverse d'hyperesthésie, et une dysgueusie.(42)

➤ **Perturbation de la minéralisation :**

L'étidronate administré à fortes doses (> 5 mg/kg de poids corporel par jour) pendant des périodes prolongées (> 6 mois) peut provoquer une ostéomalacie. La minéralisation est généralement normalisée dans les 3 mois suivant l'arrêt du bisphosphonate.

➤ **Fibrillation auriculaire :**

L'étude HORIZON Pivotal Fracture 2007, réalisée sur 3 ans, a montré que le groupe des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose traitées par une injection annuelle de zolédronate présentait un risque accru de survenue d'arythmies par rapport au groupe des patientes traitées par placebo.(45)

➤ **Hépatotoxicité :**

L'hépatotoxicité est rare ; la plupart des cas ont été signalés chez des patients atteints d'une maladie hépatique préexistante.(47)

➤ **Fracture fémorale atypique :**

Au cours des 5 dernières années, plusieurs cas de fractures de fragilisation fémorales inhabituelles chez des patients utilisant des bisphosphonates oraux, généralement de l'alendronate, ont été rapportés.

Les rapports de cas et les séries de cas suggèrent que les patients avec les fractures atypiques du fémur avaient généralement reçu un traitement au bisphosphonate pendant 5 à 6 ans en moyenne. Mais le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA) a conclu que les bénéfices apportés par l'utilisation des bisphosphonates dans l'ostéoporose restaient supérieurs à leurs risques.(47)

➤ **Manifestations buccales :**

Les effets secondaires bucco-dentaires des bisphosphonates sont rares mais sévères. Ces effets sont surtout liés aux traitements par voie IV dans les pathologies malignes, mais peuvent

exceptionnellement survenir avec les traitements dans l'ostéoporose.

Il existe quelques cas d'ulcérations chroniques de la muqueuse buccale associées à l'administration d'aldostérone chez des patients ostéoporotiques.



Figure 21: Ulcérations du plancher buccal après administration d'alendronate(45)

Ces cas appartenaient à des femmes ménopausées ostéoporotiques sous traitement par alendronate. Les ulcérations sont atypique : superficielles, large, douloureuse et souvent entourées d'un halo érythémateux. Cet effet secondaire probablement caustique ne devrait plus s'observer depuis les recommandations précises d'ingestion des BP par voie orale (ne pas croquer ou sucer les comprimés)..

Les perfusions de bisphosphonates peuvent entraîner une perte ou une altération transitoire du goût (goût métallique), observée chez environ 5 % des patients. (45)

#### ➤ **Ostéonécrose de la mâchoire :**

Ces effets secondaires ont été signalés pour la première fois chez un seul patient en 2003, et la littérature a été revue en 2004 et 2005. L'ONM a été définie en 2007 par le groupe de travail de l'American Society for Bone and Mineral Research (AS BMR) : (45, 46)

Comme une zone d'os exposé qui n'a pas guéri dans les 8 semaines, chez un patient qui recevait ou avait été exposé à un bisphosphonate et n'avait pas subi de radiothérapie dans la région crânio-faciale.

#### **4.2.2. Les thérapies ciblées:**

Ce sont de nouveaux composés qui ont été développés et qui sont actifs contre des cibles biologiques spécifiques. Il s'agit de cibles moléculaires impliquées dans la cancérogenèse et la croissance tumorale ou les anomalies causales de la maladie cancéreuse.

Ces thérapies sont moins toxiques car elles épargnent les cellules normales à la différence des thérapies anticancéreuses dites «classiques» (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) qui ont de nombreux effets secondaires. En effet, elles s'attaquent à la fois aux cellules cancéreuse set aux cellules saines.

Les thérapies ciblées peuvent s'utiliser seules ou en complément des autres traitements conventionnels.

Ces nouveaux médicaments ont pour effet d'inhiber une ou plusieurs protéines à activité «kinase» qui jouent un rôle dans la progression tumorale.

Cependant, ces nouvelles thérapies peuvent entraîner des ONMs à partir de 1 à 5 mois de traitement (voire très précocement pour le bévacizumab). Ces ONMs sont identiques à celles rencontrées avec les BPs. De plus, l'association d'une thérapie ciblée avec des BPs semble entraîner un développement plus rapide des ONMs et souvent une symptomatologie plus présente. (48)

#### ➤ **Classification :**

Il existe trois types de thérapies ciblées:

**Les anticorps monoclonaux(X-mab):** qui reconnaissent la partie extra-cellulaire des récepteurs tyrosine kinase.

**Les inhibiteurs de la tyrosine ou de la serine-thréonine kinase (X-inib):** présentant une activité mono ou multi-cibles intracellulaires.

**Les anti-TNF  $\alpha$ :** facteurs de nécrose tumorale (aucun cas d'ONM a été rapporté sans la littérature).  
(48)

#### **4.2.2.1.Dénosumab (PROLIA® ,XGEVA®) :**

Le Dénosumab est un nouvel anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain, il inhibe la liaison de l'activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire kappa-B (RANKL, qui fait partie de la famille des facteurs de nécrose tumorale) aux récepteurs RANK situés à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, ce qui supprime les marqueurs de la résorption osseuse chez les patients atteints de diverses tumeurs métastatiques et fait l'objet de plusieurs essais cliniques pour la prévention et le traitement.

##### **❖ Voie d'administration :**

PROLIA® 60mg doit être administré Par voie sous-cutanée. L'administration doit être réalisée par une personne formée de manière appropriée à la technique d'injection.

XGEVA® 120mg injection sous-cutanée.

##### **❖ Posologie :**

Le Dénosumab est administré par voie sous cutanée . Il est commercialisé sous deux formes, la Prolia dosé à 60 mg, qui s'administre tous les 6 mois contre l'ostéoporose . Le Xgeva dosé à 120 mg qui s'administre chaque mois lors de métastase osseuse des tumeurs solides .

##### **❖ Pharmacodynamique :**

Dans le cadre du remodelage osseux, l'ostéoblaste active l'ostéoclaste en sécrétant une protéine : le RANK ligand (RANKL). Le RANKL se fixe sur son récepteur membranaire spécifique, RANK, présent sur l'ostéoclaste et de ces précurseurs .

L'identification de la voie RANK/RANKL dans les années 1990 a ouvert la possibilité de développer de nouveaux agents qui réduiraient la résorption osseuse ostéoclastique en inhibant RANKL. Les effets de RANK ligand sont naturellement inhibés par l'ostéoprotégérine (OPG), qui en se liant à RANKL en diminue la disponibilité et donc freine la résorption osseuse.

Des études ultérieures ont étudié l'inhibition de RANKL à l'aide de dénosumab, Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain (IgG2) dont la cible est le RANKL.

Des tests de liaison in vitro ont montré une liaison de haute affinité du denosumab et de l'OPG (ostéoprotégérine) aux formes soluble et membranaire du RANKL humain . Il s'y lie avec une affinité et une spécificité élevée, empêche RANKL de se lier à son récepteur RANK, inhibant ainsi le développement, l'activation et la survie des ostéoclastes.

Les études STAND et DECIDE suggèrent que le dénosumab est une alternative thérapeutique aux biphosphonates en tant qu'agent anti catabolique, lors de l'initiation d'un traitement anti ostéoporotique ou après traitement par biphosphonates.

Son efficacité anti-fracturaire est équivalente à certains biphosphonates dont l'alendronate et zolédronate. Cependant, à la différence des biphosphonates, le denosumab agit plus vite car son action démarre dès le milieu extracellulaire des ostéoclastes.(49)

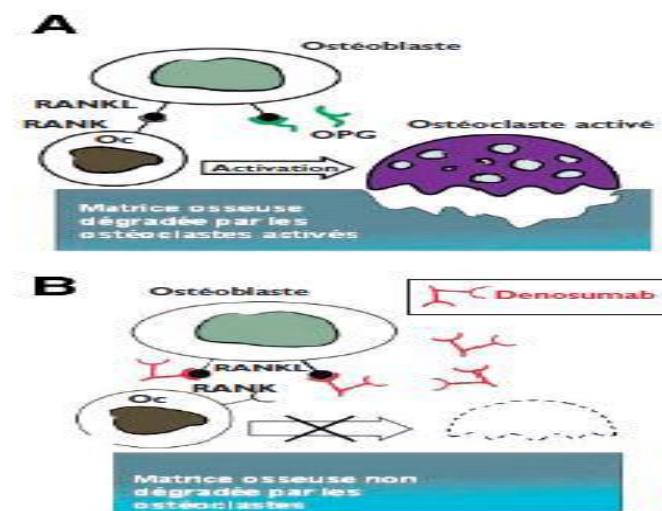


Figure22 : mode d'action dénosumab (49)

### Indication :

- l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les hommes à risque élevé de fractures. Une injection sous cutanée d'une seringue de 60 mg est indiquée tous les 6 mois.
- Le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures .
- Le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique avec un risque élevé de fractures : il permet de diminuer significativement le risque de fracture osseuse.
- Le traitement de la perte osseuse due à un traitement inhibiteur de l'aromatase chez les femmes contre le cancer du sein non métastatique.
- La prévention des complications osseuses chez les patients adultes atteints de tumeurs solides avec métastases osseuses: fractures pathologiques, irradiations osseuses, compression médullaire ou chirurgie osseuse) des tumeurs solides avec métastases osseuses.
- Le traitement chez l'adolescent et l'adulte de tumeurs à cellules géantes de l'os non résécables et dont l'exérèse causerait sûrement une morbidité sévère.
- Le traitement de l'hypercalcémie maligne réfractaire aux biphosphonates intraveineux.

Chez le patient souffrant d'insuffisance rénale, le denosumab, peut aussi être une indication à la différence des biphosphonates, et sans avoir besoin de modifier les doses.

L'intérêt d'un tel traitement est évident dans l'ostéoporose, mais aussi dans de nombreuses pathologies rhumatologiques où le remodelage osseux est un mécanisme pathogénique central comme par exemple les affections néoplasiques (myélome, métastases osseuses) mais aussi toutes les arthrites chroniques érosives.

### ❖ Contre indication :

Le dénosumab est très bien toléré et présente très peu de contre-indication :

-Il semble que le denosumab présente un possible risque d'infection ce qui entraîne une contre-indication chez les patients sous traitement immunosuppresseur ou qui présentent un risque important d'infection.

- Le denosumab n'est pas prescrit chez la femme enceinte ou allaitante ni chez les enfants. En revanche, le Xgeva® peut être prescrit chez l'adolescent ayant atteint sa pleine maturité.

- Il ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active.

-l'Xgeva® est contre indiqué en cas des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire.

- Le Prolia® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypocalcémie. S'agissant de l'Xgeva® pas de contre-indication mais il est primordial d'évaluer la calcémie et la vitamine D avant tout traitement et de les corriger si besoin.

#### ❖ Les effets indésirables :

##### -Hypocalcémie :

L'apparition d'hypocalcémie transitoire, dose-dépendante, avec élévation secondaire de la PTH justifie une supplémentation préalable adéquate en calcium et en vitamine D. Ce risque est particulièrement accru en cas d'insuffisance rénale.

##### - Infections cutanées :

Sous denosumab il n'a pas été observé de modifications des paramètres biologiques de défense immunitaire mais une survenue néanmoins plus fréquente de cellulites et d'infections

communautaires nécessitant une hospitalisation.

##### - Fractures atypiques du fémur :

Dans le programme d'études cliniques menées dans l'ostéoporose, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées, avec une fréquence rare, chez les patients traités par denosumab.

Les douleurs musculo-squelettiques étaient très fréquentes dans mais Les douleurs musculo-squelettiques ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquentes.

##### - Eruptions médicamenteuses lichémoides :

Des éruptions médicamenteuses lichénoïdes (par exemple des réactions de type lichen plan) ont été rapportées chez des patients après la commercialisation.

##### - Ostéonécrose de la mâchoire :

Après avulsion dentaire a été décrit dans la phase d'extension de FREEDOM.

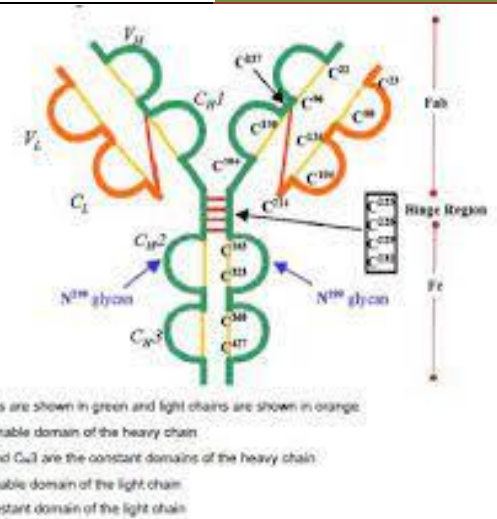
À plus forte dose (120 mg/mois), en oncologie, l'ostéonécrose de la mâchoire survient à une fréquence similaire à celle observée sous acide zolédronique.(49)

#### 4.2.2.2.Le Romosozumab (EVENTY®):

Le romosozumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 humanisé, a un poids moléculaire d'environ 149 kDa et est produit dans une lignée de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois) à l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN.

C'est un médicament prometteur et de forme particulière d'antigène Dirigé contre la sclérotine, qui inhibe la formation osseuse, il favorise la formation osseuse au détriment de la résorption.

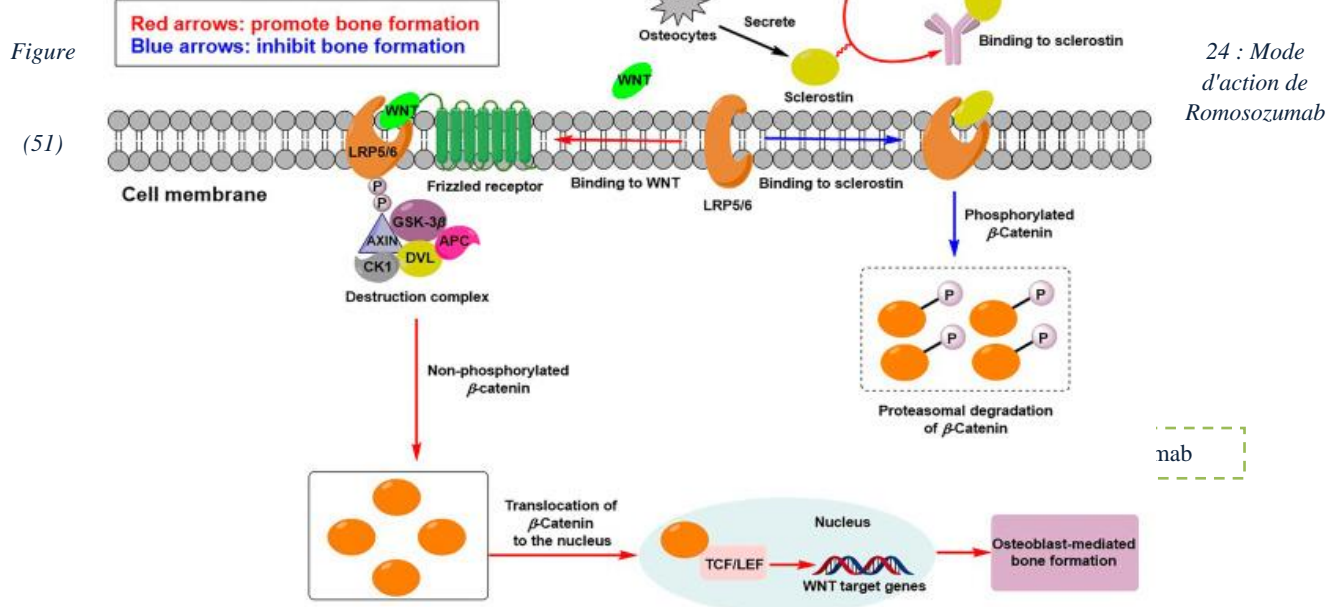
Il a récemment été approuvé en administration pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture et des cas d'OCNM ont été rapportés durant l'étude.



❖ **Structure et pharmacodynamie du Romosozumab :**

- Romosozumab, est un anticorps monoclonal qui a une forte affinité pour la protéine sclérotine.
- Romosozumab favorise l'augmentation de l'ostéof ormation en inhibant la sclérotine, une protéine qui régule négativement la formation osseuse et de la génération des ostéoblastes.
- La sclérotine est de gène SOST générée par les cellules ostéocytes et son rôle principal est l'inhibition de la voie wnt qui est nécessaire à la différenciation des ostéoblastes.

• Le rôle du Romosozumab est donc d'inhiber la protéine sclérotine et donc de libérer la voie Wnt permettant une meilleure qualité de différenciation ostéoblastique et par conséquent une meilleure formation osseuse.



❖ **Posologie et mode d'administration :**

- EVENTITY 105 mg solution injectable en stylo pré-rempli
- EVENTITY 105 mg solution injectable en seringue pré-remplie

- La dose recommandée est de 210 mg de romosozumab (administrée en deux injections sous-cutanées de 105 mg chacune) une fois par mois pendant 12 mois.

#### ❖ Propriétés pharmacocinétiques:

##### ➤ Absorption:

Le temps médian pour atteindre la concentration maximale (t max) de romosozumab était de 5 jours (intervalle : 2 à 7 jours). Après une dose sous-cutanée de 210 mg, la biodisponibilité était de 81 %.

##### ➤ Biotransformation :

Le romosozumab étant un anticorps monoclonal humanisé (IgG2) avec une affinité et une spécificité élevée pour la sclérotine, il est éliminé par une voie d'élimination saturable rapide (c'est-à-dire une clairance non linéaire médiée par la cible, médiée par la dégradation du complexe romosozumab sclérostine) et par une voie d'élimination non spécifique lente médiée par le système réticuloendothélial.

##### ➤ Élimination :

Après la C max, les taux sériques ont diminué avec une demi-vie moyenne de 12,8 jours. L'état d'équilibre était généralement atteint au 3ème mois avec une accumulation inférieure à un facteur 2 après une administration mensuelle.

#### ❖ Indications :

EVENTITY est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture.

#### ❖ Contre-indications:

- EVENTITY est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au romosozumab ou à tout ingrédient de la préparation.
- Hypocalcémie
- Antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC).

#### ❖ Les effets indésirables :

##### • Infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) :

Dans des études contrôlées randomisées, une augmentation de la fréquence des événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC)) a été observée chez des patients traités par romosozumab par rapport aux avec témoins.

##### • Hypocalcémie :

Une hypocalcémie passagère a été observée chez les patients recevant le romosozumab.

Les patients doivent être recevoir une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement au romosozumab.

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 15 à 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou sous dialyse présentent un risque accru de développer une hypocalcémie.

##### • Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives, incluant un angioœdème, un érythème polymorphe et une urticaire, sont survenues dans le groupe romosozumab au cours des essais cliniques.

• **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) :**

Est un effet secondaire rare de romosozumab. L'ONM peut se produire spontanément et est généralement associée à une extraction dentaire ou à une infection localisée accusant un retard de guérison retardée.

Lors de l'évaluation du risque d'apparition d'ONM chez un patient, les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte : - puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (le risque augmente avec la puissance anti-résorptive du composé) et la dose cumulée du traitement inhibiteur de la résorption osseuse. - cancer, comorbidités (par exemple, anémie, coagulopathies, infection), tabagisme. - traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou. - mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.(51)

**4.2.2.3. Bevacizumab (AVASTIN®) :**

Le Bevacizumab (Avastin®; Genentech, Inc, South San Francisco, CA) est un anticorps IgG<sub>1</sub> monoclonal anti-VEGF humanisé (poids moléculaire, 149 kDa) . En association avec la chimiothérapie, il est approuvé pour le traitement du cancer colorectal (CRC) avancé, du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé, du cancer du sein métastatique (MBC) et du cancer des cellules rénales avancé . En tant qu'agent unique, il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le traitement de deuxième intention du glioblastome multiforme avancé. D'autres études sont également en cours dans d'autres tumeurs solides, ce qui indique le bénéfice thérapeutique potentiel du Bevacizumab dans le traitement anticancéreux combiné.

❖ **Structure :** AcM humanisé, IgG1k

❖ **Nomenclature Ge :** IgG1κ G1e0

❖ **Cible:** VEGF (*vascular endothelial growth factor*)

❖ **Mode de production :** produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de Hamster Chinois.

❖ **Forme galénique :** Flacons de 4 ml ou 16 ml contenant respectivement 100 mg et 400 mg de bevacizumab. Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de bevacizumab.

❖ **Mode d'administration :** IV perfusion de 90 min, pas en bolus.

❖ **Conservation :** Au réfrigérateur pendant 3 ans avant ouverture. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours entre 2°C et 8°C puis pendant 48 heures supplémentaires entre 2°C et 30°C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Pour éviter toute contamination microbiologique, il est fortement recommandé d'utiliser la solution immédiatement après dilution.

**❖ Indications :**

- **Cancer colorectal métastatique** : en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine chez les patients adultes (étude AVF2107g).

- **Cancer du sein métastatique** :

- En association au paclitaxel, en première ligne.
- En association à la capécitabine, en première ligne.

- **Cancer bronchique** :

- Non à petites cellules en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne pour des cancers avancés et non opérables, métastatiques ou en rechute
- Non à petites cellules non épidermoïdes, en association à l'erlotinib, en première ligne pour des cancers avancés et non opérables, métastatiques ou en rechutes, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

- **Cancer du rein** (avancé et/ou métastatique) : En association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne.

- **Cancer de l'ovaire** avancé, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif :

- En association au carboplatine et au paclitaxel, en première ligne.
- En association au carboplatine et à la gemcitabine en première récurrence.
- En association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée en rechute.

- **Carcinome du col de l'utérus** persistant, en rechute ou métastatique :

- En association au paclitaxel et au cisplatine.
- En association au paclitaxel et au topotécan.

**❖ Usage** : réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie, oncologie médicale.

**❖ Posologies :**

- Cancer colo-rectal : 5 ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines en IV.
- Cancer du sein : 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines en IV.
- Cancer bronchique : 15 mg/kg toutes les 3 semaines

- Cancer du rein : 10 mg/kg toutes les 2 semaines
- Cancer de l'ovaire : 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines
- Cancer du col de l'utérus : 15 mg/kg toutes les 3 semaines

#### ❖ Pharmacodynamie :

Le bevacizumab se lie sélectivement au VEGF humain et neutralise l'activité biologique par inhibition de la liaison du VEGF à ses récepteurs Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situé à la surface des cellules endothéliales. Cette neutralisation permet de réduire la

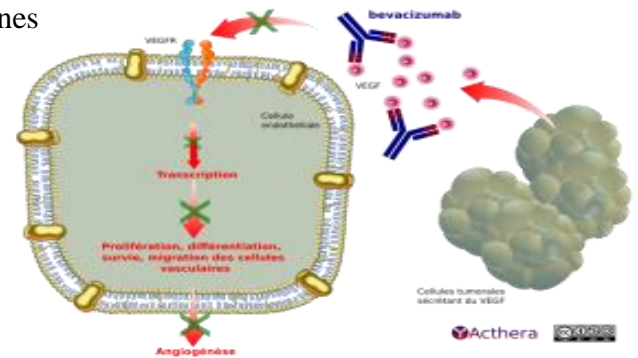


Figure25 : Mécanisme d'action de Bevacizumab .

vascularisation des tumeurs et de diminuer l'angiogenèse tumorale, inhibant ainsi la croissance tumorale.

❖ **Effets indésirables les plus fréquents** : neutropénie, leucopénie, thrombopénie, hypertension, asthénie, amaigrissement, troubles digestifs.

❖ **Contre-indications** : hypersensibilité au médicament, grossesse et allaitement.

❖ **Utilisation chez la femme enceinte** : CI (et pas de données disponibles sur le CRAT) (52)

#### 4.2.2.4.Sunitinib(Sutent®):

##### ❖ Définition:

Le sunitinib, principe actif de Sutent, est un composé qui inhibe les tyrosines kinases de plusieurs récepteurs, tels VEGF-R 1 et 2, impliqués dans l'angiogenèse. Inhibition permet de bloquer la croissance cellulaire, le développement des métastases et la progression tumorale en diminuant fortement l'angiogenèse.

Grâce à l'imagerie par résonance magnétique et à l'imagerie de contraste du flux vasculaire, l'effet anti-angiogénique du sunitinib a pu être démontré. Les vaisseaux des tumeurs devenaient moins perméables du fait d'une baisse de la quantité de micro-vaisseaux dans les tumeurs.

##### ❖ Posologie et voie d'administration:

Il est disponible sous forme de gélules de 12.5 mg, 25 mg et 50 mg.

❖ Sutent est destiné à une administration orale, peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

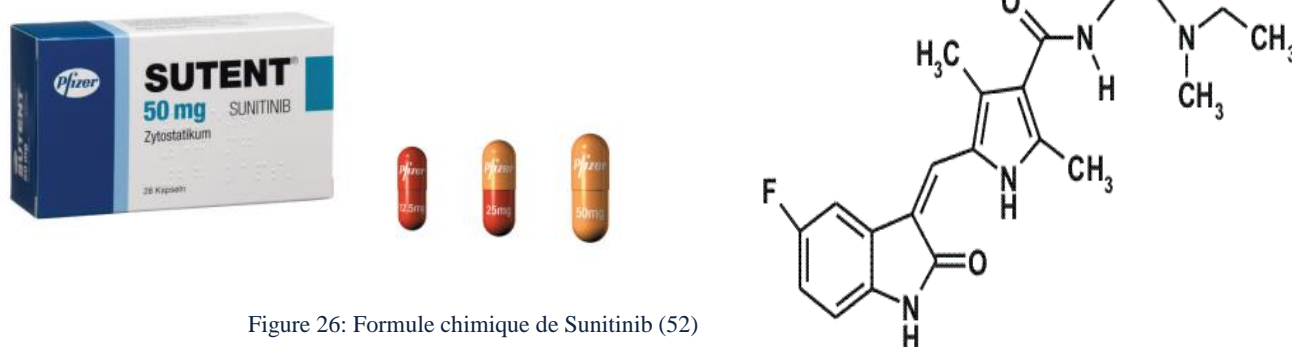


Figure 26: Formule chimique de Sunitinib (52)

### ❖ Indications :

Ce traitement est prescrit dans le cadre :

- Des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
- Du cancer du rein métastatique (MRCC)
- Des tumeurs neuro endocrines du pancréas (PNET)

De nombreuses autres études concernant le champ d'application du Sunitinib sont encore en cours.

### ❖ Contre indications:

Hypersensibilité à l'un des composants.

### ❖ Les effets indésirables:

les plus couramment observés sous Sutent (chez plus d'un patient sur 10) sont notamment les suivants: faiblesse (fatigue), troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, sensation de malaise, inflammation de la muqueuse buccale, indigestion et vomissement), troubles respiratoires (tels qu'essoufflement et toux) et affections cutanées (décoloration de la peau, sécheresse de la peau et éruption cutanée), changements de couleur des cheveux, dysgueusie (altérations du goût), épistaxis (saignements du nez), perte de l'appétit, hypertension (tension artérielle élevée), syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire (éruptions cutanées et engourdissement au niveau des paumes et de la plante des pieds), hypothyroïdie (sous activité de la glande thyroïde), insomnie (difficulté à s'endormir et à rester endormi), étourdissements, maux de tête, arthralgie (douleur aux articulations), neutropénie (faibles taux de neutrophiles, un type de globules blancs), thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes), anémie (faible nombre de globules rouges) et leucopénie (faible nombre de globules blancs).

Les effets indésirables les plus graves observés sous Sutent sont notamment les suivants: insuffisance cardiaque et rénale, embolie pulmonaire (caillot dans un vaisseau sanguin alimentant les poumons), perforation gastro-intestinale (trous dans la paroi de l'intestin) et hémorragies internes (saignements).

Cette thérapeutique bien que correctement tolérée, peut cependant provoquer des ostéonécroses des maxillaires. Souvent, les patients avaient reçu ou recevaient des BPs en IV en parallèle. Le sunitinib pourrait ainsi amplifier l'action des BPs qui est l'inhibition du remodelage osseux. Il pourrait aussi être un frein à la réparation de la muqueuse gingivale.

En 2010, 27 cas d'ONMs ont été attribués au sunitinib (parmi 101 000 patients traités). La majorité des cas était survenue chez des patients ayant reçu antérieurement ou de façon concomitante un traitement par des Bps en IV. (52)

#### 4.2.2.5. Aflibercept (ZALTRAP®):

ZALTRAP solution à diluer pour perfusion 25 mg/ml IV (aflibercept) est un médicament anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) indiqué, en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI), chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

❖ **Structure :** protéine de fusion recombinante correspondant aux domaines extracellulaires des VEGFR humains 1 et 2 fusionnés au fragment Fc d'une IgG1 humaine.

❖ **Cible:** VEGF (*vascular endothelial growth factor*) A et VEGF-B, PlGF (*placenta growth factor*) A et PlGF-B

❖ **Mode d'administration :** ZALTRAP doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse pendant 1 heure.

❖ **Indications :**

L'Aflibercept est utilisé dans la prise en charge de :

- dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA), formes néovasculaires
- œdème maculaires secondaires à une occlusion veineuse rétinienne
- baisses d'acuité visuelle dues à l'œdème maculaire diabétique
- baisses d'acuité visuelle dues à une néo vascularisation choroïdienne (NVC) myopique
- cancers colorectaux métastatiques.

❖ **Usage :** Prescription initiale hospitalière annuelle

❖ **Posologies :** 4 mg/kg de poids corporel suivi de l'administration de la chimiothérapie FOLFIRI. Le cycle de traitement est répété toutes les 2 semaines (Zaltrap®).

❖ **pharmacodynamie :**

L'Aflibercept est une protéine de fusion composée des domaines extracellulaires des récepteurs VEGFR-A et B. Cette protéine est capable de se lier au VEGF-A, B et PlGF A et B. Cette liaison permet l'inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire par blocage de l'interaction de ces ligands angiogéniques avec leurs récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales.

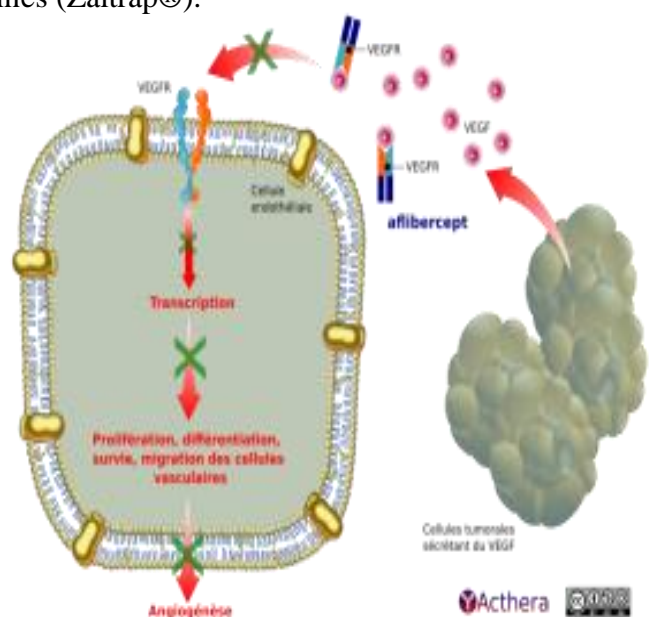


Figure27 : pharmacodynamie de Aflibercept (52)

- ❖ **Effets indésirables les plus fréquents:** hémorragie conjonctivale, douleurs oculaires
- ❖ **Contre-indications :** hypersensibilité au médicament, patient avec infection oculaire(52)

## 5. Hypothèses étiopathogéniques :

La physiopathologie de l'ostéonécrose n'est pas encore bien élucidée. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été proposées :(54)(59)

### ➤ **Théorie de l'hypocellularité :**

Les biphosphonates ont pour principal effet d'induire l'apoptose des ostéoclastes, ce qui aboutit à une diminution du remodelage osseux. L'accumulation de biphosphonates dans l'os, l'inhibition ostéoclastique et donc le blocage du remodelage osseux serait à l'origine de la formation de l'ostéonécrose. (59 )

### ➤ **Théorie de l'hypo vascularisation:**

La seconde hypothèse fréquemment évoquée repose sur l'action anti-angiogénique des biphosphonates qui inhibent la prolifération des cellules endothéliales, la formation de capillaires.

Cette hypothèse explique l'incidence importante de l'ostéonécrose au niveau de la mandibule qui est un os sensible aux phénomènes ischémiques car il est vascularisé par des artères terminales. (54)

### ➤ **Théorie infectieuse:**

Les os maxillaire et mandibulaire sont en contact étroit avec la muqueuse de la cavité buccale et donc avec un milieu très septique. La présence de bactéries de type actinomyces pourrait favoriser la résorption osseuse par la libération de protéases et de substances acides. Cette colonisation bactérienne par la flore buccale associée à un remodelage osseux diminué pourrait être la cause ou un facteur favorisant l'ostéonécrose. (59)

### ➤ **Théorie toxique envers les tissus mous:**

Les biphosphonates auraient un effet toxique sur les tissus mous du tractus digestif ainsi que sur la muqueuse buccale, ce qui expliquerait l'apparition d'une déhiscence de la muqueuse qui provoquerait une contamination bactérienne et un retard de la cicatrisation, aboutissant au développement de l'ostéonécrose. (54)

### ➤ **Théorie des microfractures:**

Les os maxillaires subissent un remodelage osseux physiologique important lors de leurs fonctions (mastication) et/ou para-fonctions (bruxisme), ce qui explique que la concentration et donc les effets des biphosphonates y soient plus élevés que dans d'autres sites osseux. L'inhibition du remodelage osseux et donc de la capacité de réparation peut provoquer des microfractures physiologiques lors des contraintes mécaniques, ce qui favoriserait l'ostéonécrose. (59)

## 6 .Diagnostic :

### 6.1. ASPECT CLINIQUE :

- ✓ Les signes et les symptômes cliniques sont variables d'un individu à l'autre et sont généralement liés au stade d'évolution de la pathologie.
- ✓ En effet, l'ostéonécrose peut rester asymptomatique pendant plusieurs mois et se révéler lors d'un épisode infectieux ou traumatique.
- ✓ Cliniquement, l'ONM apparaît comme une zone d'exposition osseuse, d'aspect blanc jaunâtre, rugueux.
- ✓ Le sondage de l'os est asymptomatique et ne provoque pas de saignement, mais il ramène des séquestres osseux avascularisés de petite taille (quelques mm).
- ✓ La gencive et la muqueuse buccale périphérique apparaissent souvent normales ou légèrement inflammatoires.
- ✓ Changement de l'aspect du parodonte, ulcérations persistantes, érythème muqueux.
- ✓ Une locale surinfection peut aussi s'ajouter, provoquant un œdème et générant des liquides séropurulents.
- ✓ Parfois, des cutanées ou muqueuses fistulées peuvent se développer.
- ✓ Les dents des zones concernées par l'ONM peuvent également devenir mobiles et tomber spontanément.
- ✓ Halitose et hypoesthésie labio-mentonnaire rares. (58)



Figure 28 : ONM chez une patiente traitée par BP, 4 mois après extraction. (58)

### 6. 2 Examen radiographique :

Les anomalies radiologiques observées lors d'une ostéonécrose de la mâchoire sont assez peu spécifiques. C'est leur association à un contexte clinique évocateur qui permet d'établir le diagnostic. Les examens radiologiques permettent d'apprécier l'étendue des lésions et de détecter les complications. (44)

#### ❖ Radiographies conventionnelles : rétro alvéolaires et panoramiques :

Les signes radiologiques sont souvent absents au stade initial de l'ostéonécrose, parfois même lorsque la lésion est visible cliniquement.

- Dans un premier temps la densité radiologique est augmentée par les biphosphonates qui diminuent le remodelage osseux.
- Une perte significative de la phase minérale osseuse, de l'ordre de 30 à 50 %, est nécessaire pour

qu'une ONM soit décelable par ces examens.

- mais plus tard , la Radiographie panoramique peut montrer des images de 3 types :
  - ✓ Ostéolytique : lacunes à l'emporte-pièce, élargissements ligamentaires ou érosion des corticales .
  - ✓ Ostéocondensante : os « trop » radio-opaque, épaissement de la lamina dura, des appositions périostées .
  - ✓ Séquestres osseux.

Elles restent cependant peu spécifiques : elles ne permettent pas de différencier une ostéochimionécrose d'une métastase osseuse ou d'une ostéoradionécrose. D'une façon générale, les radiographies conventionnelles ont aussi tendance à sous-estimer l'étendue des lésions et ne font pas toujours apparaître les séquestres de petite taille. Leur pouvoir de diagnostic reste donc assez faible .(54)



Figure29 : Panoramique montrant une Ostéonécrose mandibulaire gauche a. Radiographie panoramique dentaire b. Tomodensitométrie en coupe axiales ( 18).

#### ❖ Examen tomodensitométrique :

- Le scanner est un examen **plus performant** que les radiographies conventionnelles : il permet une meilleure appréciation de l'extension des lésions osseuses et de la présence d'éventuels séquestres. Il apporte également une vision tridimensionnelle de la cavité buccale, particulièrement intéressante en vue d'une chirurgie.
- Le scanner permet d'individualiser de façon précise les zones d'ostéolyse (zones infectées, avec présence de pus et gonflement des tissus mous) et d'ostéosclérose (zones nécrotiques plus denses).(54)

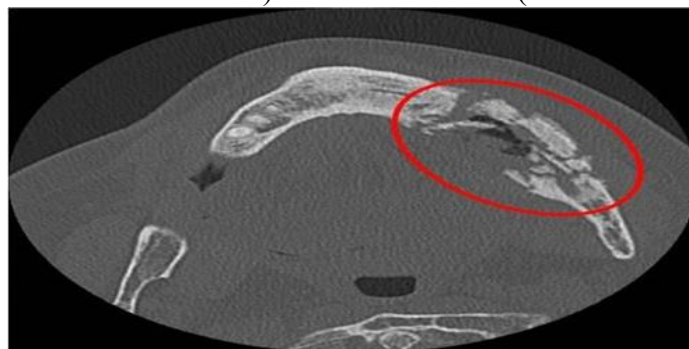


Figure30 : scanner montrant une nécrose de la branche horizontale de la mandibule gauche avec de nombreux séquestres chez une femme de 62 ans traitée depuis 4 ans par du zoledronate pour des métastases osseuses (54 ).

#### ❖ L'Imagerie par Résonance Magnétique :

L'IRM permet une évaluation encore plus précise de l'étendue des lésions et des infections associées. Elle permet de préciser l'atteinte des tissus mous adjacents, des sinus maxillaire et du canal mandibulaire.

Son excellente sensibilité permettrait également de détecter les ostéonécroses infracliniques (54)

❖ **Le CBCT (Cone Beam) :**

Il est plus précis avec une irradiation minimale, c'est l'examen de référence dans la prise en charge pré- et post-opératoire d'un patient atteint d'une ONM.

Il pourra mettre en évidence les limites d'atteintes corticale et spongieuse, l'atteinte des tissus mous, les fractures ou encore orostomes (communication entre la cavité buccale et la peau du cou). (54)

❖ **Scintigraphie:**

La scintigraphie osseuse au gallium 67 et au technétium 99 est très sensible puisqu'elle permet de révéler dès le début une hyperfixation et par la suite permet d'identifier 100% des ostéonécroses liées aux bisphosphonates. (54)

Malgré cette sensibilité pour les OCN, leurs spécificités faibles de 57% ne permettent pas de différencier une OCN d'une ostéite ou d'une récurrence tumorale. ( 57)

**6.3.Classification :**

L'AAOMS a proposé une première classification en 2006, qui a été revue en 2009, avec l'apparition du stade (28).

	Signes cliniques	Signes radiologiques
Stade 0	Pas d'exposition osseuse, ni signes de nécrose Symptômes et signes cliniques non spécifiques (douleurs dentaires, osseuses ou sinusale ; hypoesthésie...)	Résorption alvéolaire ; Épaississement de la lamina dura et sclérose trabéculaire ; Absence de cicatrisation osseuse de l'alvéole après l'extraction dentaire.
Stade 1	Exposition osseuse asymptomatique ; Nécrose sans signe d'infection ; Fistule où l'os est palpable par sondage.	Images similaires que le stade 0, localisée au niveau de l'os alvéolaire.
Stade 2	Exposition et nécrose avec infection ; Fistule où l'os est palpable par sondage ; Douleurs associées à une rougeur avec ou sans écoulement purulent.	Images similaires que le stade 0, localisée au niveau de l'os alvéolaire.
Stade 3	Exposition étendue au-delà de l'os alvéolaire ; Nécrose avec infection ; Fistule où l'os est palpable par sondage ; Fistule extra-orale, nasale ou sinusienne.	Ostéolyse avancée atteignant le bord inférieur de la mandibule ou le plancher du sinus maxillaire ; Fracture pathologique de la mandibule.

**6.4.Diagnostic différentiels :** Les diagnostics différentiels à évoquer sont :

**6.4.1.D'autres types d'ostéites :**

➤ **Les ostéomyélites :** Pathologies extrêmement rares. Ce sont des ostéites dont le point de départ se trouve en dehors de la sphère buccale. L'origine est souvent cutanée (furuncle, anthrax, etc.) ou ORL (angine), le germe en cause étant habituellement un staphylocoque doré. Celui-ci est diffusé par voie sanguine avant de se fixer sur la mandibule.

Ces affections sont rares et s'observent le plus souvent chez l'enfant ou quand l'os est fragilisé par certaines affections (dystrophie osseuse...)

- **Clinique :**

- Fièvre
- Douleur et tuméfaction mandibulaires
- Absence de douleur dentaire

- **Radiologique :**

Zone de déminéralisation osseuse touchant initialement l'os spongieux puis érodant la corticale, à distance des dents. Isolement d'un séquestre osseux .(27)

➤ **L'ostéoradionécrose ou ORN :**

Fréquence+

L'ostéoradionécrose touche les patients ayant reçu un traitement par radiothérapie avec irradiation des maxillaires (cancers ORL et de la cavité buccale). Elle fait généralement suite à un traumatisme muqueux ou osseux (avulsion dentaire, biopsie, implantologie, prothèse mal ajustée...) mais peut également être spontanée.

- **Principaux facteurs de risque d'ostéo radionécrose :**

- Proximité du tissu osseux dans le champs d'irradiation entraîner une xérostomie ou d'hyposialie.
- Dose élevée d'irradiation.
- Chirurgie alvéolo-dentaire.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire.
- Alcool, tabac.

- **Clinique :**

- Douleur
- Tuméfaction et érythème des tissus parodontaux
- Mobilités dentaires inexplicables
- Exposition osseuse dans la cavité orale, notamment des alvéoles d'extraction qui ne cicatrisent pas.
- +/- présence de pus.

- **Radiologie :** Panoramique et scanner.

Densification de la trame osseuse initialement, puis déminéralisation, zones hypodenses avec bords irréguliers, séquestre osseux.(27)

### 6.4.2. Des tumeurs osseuses primitives ou des métastases :

Les tumeurs osseuses primitives peuvent être non cancéreuses (bénignes) ou cancéreuses (malignes) tels des ostéosarcomes . ces derniers peuvent entraîner une nécrose de l'os .La plupart des métastases siègent au niveau du maxillaire inférieur .les cancers de la prostate , du poumon et de sein ont été les sièges primitifs les plus courants .les symptômes ressemblent fortement à ceux d'une ONM à la différence que l'exposition osseuse est plus rare .

Le bilan radiologique permet de suspecter le diagnostic , et montre un éventuel envahissement du périoste seule la biopsie puis l'examen histologique de la pièce d'exérèse permet un diagnostic de certitude . (48)

### 6.4.3.Des pathologies de la cavité buccales :

maladie parodontale, gingivite, inflammation de la muqueuse, sinusite, pathologie liée à une carie, pathologie de l'articulation temporo-mandibulaire (37).

**7.Facteurs de risque de survenue des ONM:****7.1.Facteurs de risque liés aux AR:****7.1.1.Nature de molécule:**

Selon les études de l'ADA en 2011, La SFSCMCO, en juillet 2013, l'AAOMS en 2014, le Déno-sumab était responsable plus que le biphosphonate de développer une ONM:

- Le risque de développer une ONM chez un patient atteint d'un cancer métastatique et traité par:
  - Zolédronate se situe aux alentours de **1%**.
  - Déno-sumab à environ entre **0,7 et 1,9%**.
- Le risque de développer une ONM chez un patient atteint d'une ostéoporose et traité par:
  - Zolédronate à environ **0.017%**.
  - Déno-sumab à environ **0,04%**.

Selon l'American Society of Clinical Oncology, le Zolédronate seul présenterait un risque de survenue d'ONM 10 fois plus élevé que l'utilisation du Pamidronate ou de l'association successive de Pamidronate et de Zolédronate).(42)

**7.1.2.Voie d'administration:**

D'une façon générale, les AR administrés par voie intraveineuses ont d'avantage impliqués dans les ostéonécroses que ceux pris par voie orale (selon une étude de Woo et Cool).

**7.1.3.La dose cumulée et La durée:**

-La dose cumulée représente la dose totale d'AR administrée avant l'apparition de l'ostéonécrose, Elle constitue sans doute le facteur prédisposant le plus important pour le développement de l'OCN

-Plus la durée du traitement est longue, plus le risque d'ostéonécrose est augmenté.

Selon Magremanne et Coll, la durée moyenne d'apparition l'ONM est estimée de 16 mois pour l'acide aolidronique, 34 mois pour le pamidronate IV et 54 mois pour les bisphosphonates oraux).(42)

**7.2.Facteurs généraux de comorbidité:****7.2.1.Facteurs liés au patient:**

Certains auteurs soulignent que les ONM les cancer et la maladie d'ostéoporose, sont prévalentes dans la population âgée (plus de 65ans), et fréquent chez les femmes surtout lorsqu'on parle d'ostéoporose et le cancer de sein).(58)

**7.2.2.Pathologie primaire:**

L'incidence de l'ostéonécrose chez les patients traités pour des affections malignes (myélome multiple) est sensiblement plus élevée que celle chez les patients traités pour des affections bénignes (ostéoporose). Elle est estimée à 1.5% chez les patients traités pour des affections malignes durant 4à12mois, et atteint 7.7% lorsque le traitement dure entre 37 et 48 mois. Pour le traitement des pathologies malignes le risque apparaît dès les premiers mois de traitement avec les biphosphonates intra veineux (9,4 à 24 mois pour le Zolédronate et 39 à 72 mois pour le Pamidronate).(54)

**7.2.3. Thérapeutiques médicamenteuses :**

Les médicaments de chimiothérapie et les corticoïdes sont parfois considérés comme des facteurs de risque d'ONM, notamment en raison du fait qu'ils peuvent retarder les phénomènes de cicatrisation. Le traitement concomitant par des médicaments possédant des propriétés anti-angiogéniques

(thalidomide, bortezomib , bevacizumab, sunitinib...) pourrait aussi accroître le risque de développer une ONM.

Dans l'étude rétrospective menée par Chrisodoulou et al, l'usage concomitant de bévacizumab, de sunitinib ou de sorafénib avec les BP fait monter la fréquence de l'ONM à 16 % (contre 1,1% pour les BP seuls) : l'utilisation de médicaments antiangiogéniques semble donc accroître le risque d'ONM.(59)

#### **7.2.4. Pathologies concomitantes :**

##### **➤ Insuffisance rénale :**

les BP sont éliminés par le rein, et en cas d'insuffisance rénale, ils s'accumulent de façon plus importante.

##### **➤ Diabète :**

le diabète est associé à une ischémie de la microcirculation osseuse, une dysfonction des cellules endothéliales, et une diminution du turnover osseux, ainsi qu'une induction de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes : la néoformation et l'architecture osseuses sont altérées en cas de diabète, de même que la cicatrisation est retardée. De plus, le stress oxydatif, phénomène accru chez les diabétiques, pourrait favoriser le développement de l'ostéonécrose.(59)

##### **➤ Obésité :**

L'obésité a été associée au risque d'ONM dans l'étude de Wessel. Plusieurs hypothèses ont été proposées : cette obésité pourrait être liée à un usage prolongé de corticoïdes, l'espérance de vie des patients obèses souffrant de cancer pourrait être supérieure à celle de patients perdant du poids durant leur maladie, d'où des doses de chimiothérapies ou de stéroïdes supérieures, ou encore, l'obésité pourrait être corrélée à une augmentation de l'activité de mastication, qui aboutirait à des microtraumatismes des tissus durs déjà compromis.

l'anémie et dans une moindre mesure l'hypertension artérielle, maladie systémique inflammatoire (arthrite rhumatoïde), hypocalcification, déficit en vitamine D , hyperthyroïdisme, l'ostéopénie...(42)

#### **7.2.5 .Habitudes de vie :**

##### **➤ Tabac :**

Le tabac a pu être associé à l'ONM. Dans la cavité orale, les carcinogènes de la fumée retardent la cicatrisation des plaies et aggravent la maladie parodontale. De plus, la nicotine du tabac pourrait accroître la vasoconstriction dans l'os, d'où des états d'ischémie. (42)

##### **➤ Alcool :**

La consommation excessive d'alcool plus de trois unités par jour (> 500ml d'éthanol/semaine) pendant plusieurs années.

Associer l'alcool et le tabac c'est multiplier le risque en affectant la micro-circulation et retarde potentiellement la cicatrisation (42)(59)

#### **7.2.6. Facteurs génétiques :**

Certaines études préliminaires suggèrent qu'un polymorphisme portant sur un seul nucléotide pourrait être associé à une augmentation du risque de survenue d'ONM chez les patients cancéreux (myélome).(59)

### 7.3. Facteurs de risques locaux :

#### 7.3.1. Facteurs anatomiques :

- La mandibule et le maxillaire sont plus fréquemment le site d'infection que tous les autres os du corps. La mâchoire est séparée de la cavité buccale, zone vulnérable aux traumatismes et microbiologiquement diverse, par une barrière fragile constituée d'une fine muqueuse et d'un périoste.
- La mandibule constitue la localisation préférentielle : 65 % des cas intéressent la mandibule, 26% des cas le maxillaire (Ceci s'expliquerait par l'épaisseur plus importante des corticales et la vascularisation moins dense de la mandibule), et 9 % des cas présentent une double localisation maxillaire et mandibulaire. Les secteurs postérieurs mandibulaires semblent être plus concernés que les régions symphysaire et para symphysaire mandibulaires.
- les os de la mâchoire sont des sites de renouvellement osseux élevé, les niveaux de BP dans le maxillaire et la mandibule seraient sélectivement élevés.
- Ostéonécrose est plus fréquente dans les zones où les reliefs osseux recouverts d'une muqueuse de fine épaisseur telles que les tori mandibulaire, ligne mylohyoïdien exostose osseuse. (59)

#### 7.3.2. Facteurs bucco-dentaires :

##### ❖ Hygiène bucco-dentaire:

il a été montré qu'un bon niveau d'hygiène buccale réduit de manière significative l'incidence des ONMBPs dans une population traitée par zolédronate IV en onco-hématologie (Ripamonti et coll, 2009). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour la population ostéoporotique, un mauvais niveau d'hygiène est souvent considéré comme favorisant (Woo et coll, 2006 ; Hess et coll., 2008 ; Silverman et coll., 2009).

##### ❖ Facteurs pathologiques:

le risque de développer une BRONJ chez les patients cancéreux exposés aux bisphosphonates IV avec antécédent de maladie dentaire inflammatoire (ex : maladie parodontale et abcès dentaires) est multiplié par sept.

- infections dentaires incluant les infections périapicales.
- caries dentaires.
- présence de racines résiduelles .
- dents compromises pour des raisons parodontales (profondeur de poche supérieure ou égale à 5 mm, mobilité 2 ou 3, atteinte de furcation, perte d'attache supérieure à 50%).(59)



Figure31 : Facteurs de risque d'apparition de l'ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates.(59)

### 7.3.3. geste chirurgicale:

Le nombre de cas d'ostéonécroses des mâchoires est en constante augmentation. Certaines surviennent chez des patients traités par bisphosphonates oraux pour ostéoporose ou maladie de Paget, mais la plupart concerne des patients traités par bisphosphonates par voie intraveineuse et ayant subi des interventions dentoalvéolaires avaient plus de risque de ONM .Elles surviennent le plus souvent après un geste chirurgical et semblent plus fréquentes .(34)

#### ➤ Avulsion dentaire :

La pratique de l'extraction dentaire est un facteur de risque de l'ostéonécrose, à la fois avec les bisphosphonates oraux et les bisphosphonates intraveineux. Le risque est néanmoins accru si le patient est traité pour des affections malignes par des bisphosphonates intraveineux. L'analyse des cas d'ostéonécrose montre que cette dernière est survenue après une avulsion dentaire ou un geste chirurgical dans plus 68% des cas . La prévalence de l'ostéonécrose avec les bisphosphonates oraux augmente significativement après une avulsion dentaire, passant pour la prévalence minimum retenue de 0,01% à 0,09% et pour la prévalence maximum retenue de 0,04% à 0,34%. D'après une étude de cohorte, l'incidence et le ratio de risque sont estimés à 1% et 31,2 pour les patients traités par bisphosphonates oraux et à 14,8% et 457,7 pour les patients traités par bisphosphonates intraveineux .(34)

#### ➤ Implantologie :

D'après les recommandations de la société française de stomatologie et de chirurgie maxillo faciale et chirurgie orale publiées en juillet 2012 , le risque d'ostéonécrose est faible, mais ne peut être totalement écarté, chez les patients traités pour une affection bénigne par des bisphosphonates oraux. Pour les patients atteints d'une ostéoporose, la pose d'implants est possible après une évaluation rigoureuse du risque, s'ils sont traités par bisphosphonates oraux, mais aucune donnée actuelle ne permet d'apprécier le risque lorsque l'administration des bisphosphonates se fait par intraveineuse. Le risque est plus élevé chez les patients traités par bisphosphonates intraveineux pour des affections malignes. Le risque d'ostéonécrose peut être lié à la pose de l'implant, mais son développement peut aussi être une complication tardive et survenir spontanément quelques années après la pose. Depuis ce rapport, des études complémentaires ont été publiées et confirment ces premières données(54)

### 7.3.4. Atteinte parodontale:

Les infections dentaires intra-osseuses tel un foyer péri-apical ou parodontal, ou une péri-implantite favorisent l'infection et représentent un facteur de risque majeur dans le développement de l'ostéonécrose Selon une étude de Pichardo auprès de 44 patients présentant une ostéonécrose maxillaire, 97.8% d'entre eux présentaient déjà un foyer dentaire ou parodontal avant la détection de la nécrose.

Toutefois la prévalence de l'ostéonécrose des maxillaires peut être nettement diminuée par l'élimination de foyers infectieux car le séquestre osseux ne peut être résorbé ou remodelé du fait du mécanisme d'action des bisphosphonates (de même que celui du dénosumab). L'effet antiangiogénique des bisphosphonates est un facteur aggravant. (62)

### 7.3.5.Port d'une prothèse amovible:

Les amino-biphosphonates ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses. Un traumatisme même mineur comme une légère ecchymose peut entraîner une ostéonécrose sévère.

En effet certains auteurs affirment que les prothèses mal ajustées entraînent des traumatismes des tissus mous pouvant conduire à une ostéonécrose des maxillaires, d'où la nécessité d'un examen clinique minutieux lors de chaque visite pour déceler toute lésion de la muqueuse buccale liée à un mauvais ajustage de la prothèse.(43)

## **Chapitre III : Prise en charge des patients à risque d'ostéonécrose**

## **1. La prévention avant le traitement :**

### **1.1. Prévention dans le cadre des pathologies bénignes :**

Suite à l'indication d'un traitement anti résorbeur par un médecin prescripteur, le patient se voit dans la nécessité d'effectuer auprès d'un chirurgien-dentiste ou d'un stomatologue un bilan bucco-dentaire Complet.

- Les recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé) en 2007 précisent, un bilan bucco-dentaire clinique et radiologique comprenant un panoramique dentaire complété de clichés rétro alvéolaires. Un scanner pourra être demandé au besoin.
- Tous les patients doivent subir des examens dentaires avant instauration du traitement, surtout si ces derniers n'ont pas eu de suivi depuis plusieurs années. Malgré un risque d'ONM faible (0,10%), le chirurgien- dentiste doit sensibiliser son patient à ce risque, surtout si le traitement est susceptible de dépasser 4 ans.
- En cas d'impossibilité de réaliser l'examen bucco-dentaire avant le début du traitement, il doit être pratiqué le plus rapidement après son initiation.
- Les foyers infectieux bucco dentaires seront recherchés et éliminés. Du fait du risque moins important d'ONM comparé aux patients cancéreux métastatiques, les traitements sont moins agressifs chez les patients dont le risque de fractures est jugé trop important, les soins dentaires ne doivent pas retarder le début du traitement par les antirésorbeurs, et les implants indispensables peuvent être réalisés.
- Le praticien doit prendre en compte les facteurs de risques individuels relatifs au patient : âge (plus de 65 ans), traitement aux glucocorticoïdes, utilisation prolongée des anti résorbeurs. (32)

### **1.2.. Prévention dans le cadre des pathologies malignes :**

Chez les patients atteints de myélome multiple ou métastases osseuses il est important de réaliser un bilan bucco-dentaire par un chirurgien-dentiste ou un stomatologue et un bilan radiologique. Le panoramique doit être complétée par des clichés rétro alvéolaires voir un scanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.

- Une élimination de tous les foyers infectieux potentiels ou avérés est requise avant la mise en place du traitement, ainsi que la réalisation de l'ensemble des soins dentaires jugés nécessaires.
- Les racines résiduelles, les dents non reconstituables de façon pérenne, les dents mobiles, les dents avec atteintes de furcation ou pathologies apicales doivent être extraites. De même, les dents de sagesse en désinclusion, les dents de sagesse incluses avec kyste odontogène doivent aussi être avulsées. Les berges osseuses doivent être régularisées pour éviter toutes lésions des tissus mous. Une fermeture primaire des plaies doit être recherchée. Les autres chirurgies dento-alvéolaire doivent être réalisées dans ce même temps.
- La chirurgie implantaire est contre indiquée. Cependant, pour les implants déjà en place et ostéo - intégrés, seule la maintenance est de rigueur.
- En fonction du risque carieux, la réalisation de gouttière de fluoruration peut être nécessaire. Une bonne compréhension par le patient, de l'ensemble des effets indésirables et complications pouvant être induite par

- Le traitement est primordial, permettant la mise en place de techniques d'hygiène adaptées et d'une surveillance accrue, avec la nécessité de signaler toute inflammation, mobilité, douleur ou gonflement.
- Si l'état clinique du patient le permet, il est préférable de n'instaurer le traitement anti résorbeur qu'une fois la situation dentaire assainie. Lorsque le traitement ne peut être retardé, les soins les plus invasifs sont à réaliser en premier et attendre la cicatrisation muqueuse (minimum 6 semaines) et si possible la cicatrisation osseuse complète (120 jours).
- ❖ La décision de retarder le traitement par les antirésorbeurs pour permettre les soins dentaires et la cicatrisation osseuse, doit être prise par le médecin prescripteur. Il faut juger des bénéfices et des risques en fonction des facteurs de risques individuels de chaque patient. La collaboration étroite du chirurgien-dentiste avec l'oncologue, et le médecin généraliste est primordiale pour permettre une prise en charge adéquate du patient.
- ❖ Des rendez-vous de contrôles, de préventions, des séances de soins doivent être réalisés de manière périodique, au minimum deux fois par an, afin d'éviter le délabrement des dents restantes et donc les extractions, et ce indéfiniment. (32)

## **2. Prise en charge des patients sous biphosphonate (en cours de traitement) sans complications:**

Les actes qui impliquent la manipulation de l'os sont à réaliser seulement si absolue nécessité après discussion du rapport bénéfice/risque avec le médecin en charge de la maladie, on privilégie les soins conservateurs et une visite de contrôle est de rigueur tous les six mois en cas d'administration per os ou tous les quatre mois en cas d'administration IV. (32)

### **❖ Chirurgie orale et maxillofaciale :**

Pour les patients qui doivent subir des interventions de chirurgie orale ou maxillofaciale une information du risque de développer une ONM doit être mise en place.

L'extraction reste impérative dans les cas suivants :

- ✓ Pour des dents avec atteinte parodontale et une mobilité de niveau III selon l'indice de Mühlemann : mobilité transversale supérieure à 1 mm
- ✓ Pour des dents non conservables avec foyer infectieux actif.(32)

### **2.1. Dans le cadre de pathologies malignes (Métastases osseuses ; Myélome multiple ; Hypercalcémie maligne) :**

✓ Ce sont les patients les plus à risque étant donné que la majorité reçoivent un traitement par biphosphonates intraveineux.

✓ L'extraction doit être effectuée en étant le moins agressive possible pour le parodonte et en privilégiant une cicatrisation de première intention quand cela est possible. Le traitement par biphosphonates ne doit pas être arrêté. Un anesthésique sans vasoconstricteur doit être utilisé. Une antibiothérapie doit être instaurée la veille du geste et poursuivie jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement).

✓ Une régularisation de la crête alvéolaire et la pose de suture hermétique avec rapprochement berge à berge est préconisée 2 ; si cela n'est pas possible, il faut alors utiliser des membranes biologiques placées au contact de la plaie chez les patients pour lesquels l'extraction ne peut pas être évitée.

✓ La stabilisation des dents mobiles en stade 1 et 2 à l'aide d'une attelle parodontale doit être préférée à l'avulsion. Pour les dents présentant une lésion carieuse délabrante, mais sans mobilité pathologique, ils peuvent être traités par amputation coronaire et traitement endodontique. (32)

## 2.2. Dans le cadre de pathologies bénignes : (Ostéoporose ; Maladie de Paget ; Syndrome SAPHO)

- Le risque d'ostéonécrose est moins important, car la dose de biphosphonates administrée est beaucoup moins importante, et peut être faite par voie orale, mais il demeure toujours présent.
- Les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, doivent être effectuées sous traitement antibiotique et de la façon la plus atraumatique possible.
- La levée d'un lambeau de pleine épaisseur doit être évitée. Un lambeau d'épaisseur partielle sera privilégié si des difficultés de fermeture du site opératoire surviennent, afin de préserver la vascularisation de l'os sous-jacent.
- Les pathologies dentaires ou parodontales doivent être traitées, même si un risque d'ONM existe, car les complications éventuelles qu'elles peuvent entraîner sont susceptibles d'être plus graves et étendues. Leur prise en charge par la suite en sera d'autant plus difficile. (32)

### ❖ La fenêtre thérapeutique : « Drug Holiday »

Depuis les premiers rapports sur BIONJ publiés dans la littérature, la possibilité de suspendre les bisphosphonates a été envisagée, à la fois comme mesure préventive chez les patients asymptomatiques nécessitant une chirurgie maxillo-faciale et comme stratégie thérapeutique, pour vérifier si cela pouvait en quelque sorte stimuler la cicatrisation des lésions.

*Damm & Jones* proposent une alternative à la fenêtre thérapeutique classique. Leur approche est fondée sur la physiologie osseuse et la pharmacodynamie de la molécule. Cependant, aucune étude ne confirme la validité de leur proposition. Etant donné que 50% des BP est éliminé par le rein et que l'ostéoclaste, principal réservoir de BP a une durée de vie de deux semaines, le taux sérique de BP libre serait extrêmement faible

Après deux mois d'arrêt de traitement. Donc, une fenêtre thérapeutique de deux mois devrait suffire avant un geste invasif.

Le concept d'un « drugs holiday » chez les patients recevant des BP oraux ou du dénosumab qui nécessitent des extractions dentaires est un sujet de controverse permanent. La l'AAOMS, en 2009 recommandée l'arrêt des BP oraux pendant 3 mois avant et 3 mois après une chirurgie dentaire invasive si les conditions systémiques le permettent.

L'innocuité de l'interruption de la BP orale a été démontrée dans un essai clinique prospectif et randomisé. Un arrêt médicamenteux après 5 ans de traitement par BP n'augmente pas le risque de fracture non vertébrale.

la FDA (Food and Drug Administration) rapportait qu'il n'y avait pas de donnée suffisante et importante pour recommander la réalisation de fenêtre thérapeutique.

Contrairement au BP, le dénosumab ne se fixe pas à la matrice osseuse. Par conséquent, ces effets anti-résorbeurs devraient cesser au bout de 6 mois après le traitement. Cependant, aucune étude n'appuie ou ne réfute la stratégie d'arrêt du traitement dans la prévention de l'ONM. Il en est de même concernant les anti-angiogéniques.

En 2011, l'ADA a suggéré que les patients recevant des doses cumulées plus faibles de bisphosphonates (<2ans) ou le dénosumab peut continuer le traitement anti résorptif pendant le

traitement dentaire invasif. Un groupe de travail international recommandait une fenêtre thérapeutique jusqu'à cicatrisation du site chez les patients ayant un traitement par BP depuis plus de 4 ans, un risque élevé d'ONM, des facteurs concomitants de risque ou ayant une polyarthrite rhumatoïde, du diabète, un tabagisme non sevré ou un traitement par glucocorticoïde.

Selon AAOMS les patients qui ont sous BP oral pendant moins de 4ans et qui ont également pris des corticostéroïdes ou des médicaments anti-angiogéniques parallèlement, Le prescripteur doit envisager l'arrêt de bisphosphonate (congé médicamenteux) pendant au moins deux mois avant la chirurgie buccale, si les conditions systémiques permis. L'anti-résorptif ne doit pas être redémarré jusqu'à la cicatrisation osseuse. Ces stratégies sont basées sur des rapports indiquant que des corticostéroïdes et des agents anti angiogéniques, en peut augmenter le risque de développer MRONJ. Cependant, des études prospectives à long terme sont encore nécessaires pour établir l'efficacité des vacances médicamenteux de réduisant le risque de MRONJ pour ces patients

Pour les patients atteints d'un cancer avec métastases osseuses et devant bénéficier d'un geste chirurgical : l'arrêt du traitement par BP intraveineux reste très controversé avant la réalisation d'un geste chirurgical. Contrairement au BP, le dénosumab ne se fixe pas à la matrice osseuse. Par conséquent, ces effets anti-résorbeurs devraient cesser au bout de 6 mois après le traitement. Cependant, aucune étude n'appuie ou ne réfute la stratégie d'arrêt du traitement dans la prévention de l'ONM. Il en est de même concernant les anti-angiogéniques.

L'arrêt des bisphosphonates IV n'a montré aucun avantage à court terme. Cependant, si les conditions systémiques le permettent, l'arrêt à long terme pourrait être bénéfique pour stabiliser les sites établis de BRONJ, réduire le risque de développement de nouveaux sites et réduire les symptômes cliniques. Les risques et les avantages de la poursuite du traitement par bisphosphonates ne doivent être évalués que par l'oncologue traitant en consultation avec le chirurgien buccal et maxillo-facial et le patient.

Après une intervention dentaire invasive, l'arrêt temporaire des AR peut être envisagé comme un moyen de favoriser la cicatrisation des plaies chirurgicales. L'arrêt temporaire des AR n'est pas associé à l'ONM mais à la cicatrisation des plaies, en particulier à l'épithélialisation. Les BP peuvent augmenter le risque d'infection locale et, éventuellement, contribuer à une altération de la cicatrisation de la muqueuse buccale. Il pourrait également induire une altération de la cicatrisation osseuse de la mâchoire et le maintien de l'inflammation dans les tissus conjonctifs. Par conséquent, si les conditions systémiques le permettent, la reprise du traitement anti-résorptif est recommandée environ 2 mois après la procédure dentaire invasive. Cependant, si les conditions systémiques s'aggravent pendant l'arrêt du médicament, le premier moment pour reprendre le traitement AR devrait être de 2 semaines après un traitement dentaire invasif lorsque l'épithélialisation du site chirurgical est terminée.

L'efficacité d'un arrêt médicamenteux doit encore être confirmée par des études appropriées ; dans les rapports de cas publiés jusqu'à présent, les résultats ont été encourageants, en particulier en ce qui concerne l'utilisation d'un arrêt médicamenteux à titre préventif. Ces résultats positifs peuvent être liés, au moins en partie, à la suspension de l'effet anti-angiogénique, qui permet une meilleure cicatrisation de la muqueuse. Cependant, les effets d'un arrêt médicamenteux sur les ostéoblastes et les ostéoclastes ne sont toujours pas clairs, car les bisphosphonates ont une longue demi-vie dans l'os, de sorte que l'efficacité d'une brève suspension du traitement est discutable. (32)

### **3. Concernant le suivi après l'arrêt de traitement :**

- Les patients qui ont débuté leur traitement doivent être suivi par leurs chirurgiens-dentistes tous 3 à 6 mois, même plusieurs années après leur traitement.
- Plus les traitements sont longs, plus les risques de survenue d'ONM augmentent, et ce indépendamment de la pathologie (bénigne ou maligne). C'est pourquoi les patients sous molécules anti-ostéoclastiques doivent, au même titre que les patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie cervico-faciale, bénéficier de consultations bucco-dentaires de contrôles périodiques.
- Ces examens cliniques et radiologiques permettront d'identifier précocement les modifications des tissus mous et des tissus durs, car il faut garder à l'esprit que le risque d'ONM pour ces patients continue d'exister, même si le traitement est terminé. (32)

#### 4. Prise en charge des Patients atteints de l'ostéonécrose avérées :

A ce jour, le traitement des ostéonécroses liées à la prise de BP n'est pas codifié. La pathogénie de l'ostéonécrose de la mâchoire restant imprécise, son traitement reste aujourd'hui hasardeux. Il n'existe pas de consensus international sur les stratégies thérapeutiques d'une ONMBPs. Aucune étude contrôlée n'a comparé l'efficacité d'une technique par rapport à l'autre. (32)

##### 4.1. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AAOMS :

Dès 2009, l'AAOMS publiait déjà un ensemble de recommandations concernant la prise en charge des patients atteints d'ONM, notamment due à la prise de biphosphonates. Ces recommandations ont été mise à jour récemment, en 2014. Elles reprennent celles de 2009, en y apportant des modifications basées sur les expériences et les connaissances actuelles de la pathologie en élargissant par exemple, aux nouvelles molécules responsables d'ONM telles le denosumab ou l'association des anti-angiogéniques aux anti-ostéoclastiques(64)

##### 4.2. Stratégies thérapeutiques proposées par l'ADA 2011 :

L'ADA ; utilise les différents stades de l'ONM décrit par l'AAOMS pour émettre ces recommandations dans la prise en charge de la pathologie. Elle prône la mise en œuvre au maximum des traitements conservateurs.(64)

STADE	Recommandations de l'ADA 2011	Recommandations d'AAOMS 2014
<b>PATIENTS A RISQUE</b>	Le chirurgien- dentiste doit enseigner au patient les techniques d'hygiène buccodentaire. Les soins dentaires de routine doivent être réalisés afin d'éviter toute lésion carieuse compromettant l'organe dentaire	Pas de traitement Éducation du patient
<b>STADE 0</b>	Des mesures conservatrices locales, une prescription analgésique et d'antibiotiques doivent être réalisées afin de diminuer les	Prise en charge systémique, avec antalgiques et Antibiotiques

	symptômes douloureux et infectieux. Une communication avec le médecin prescripteur doit se mettre en place, afin d'éventuellement modifier ou arrêter le traitement	
<b>STADE 1</b>	Le patient doit réaliser des bains de bouche antiseptiques. Un débridement superficiel de l'os nécrosé permettra la suppression des irritations des tissus mous. Les séquestres osseux doivent être éliminés. Un traitement antalgique et antibiotique doit être instauré. Le patient devra être examiné tous les 3 à 6 mois. La poursuite du traitement par biphosphonates devra être évaluée avec le médecin prescripteur	Bains de bouche antiseptiques Suivi clinique régulier et rapproché Éducation du patient et révision des indications pour Intérêt ou non de poursuite des bisphosphonates
<b>STADE 2</b>	Les mesures sont identiques à celles du stade 1 en ajoutant des contrôles plus fréquents	Traitement symptomatique avec antibiotiques oraux Bains de bouche antiseptiques Antalgiques Débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et Contrôler l'infection locale.
<b>STADE 3</b>	Le protocole est le même que celui du stade 2. Un nouveau débridement chirurgical, voire une résection du segment de l'os nécrosé, doit être réalisée afin de pallier l'infection persistante et la douleur. Après antibiogramme, une antibiothérapie par voie intraveineuse pourra être réalisée	Bains de bouche antiseptiques Antibiothérapie orale et antalgiques Débridement chirurgical/résection pour contrôle à plus long termes de l'infection et de la douleur

#### ONM et traitements recommandés (ADA et AAOMS)(32)

#### 4.3. Stratégies thérapeutiques proposées par l'AFSSAPS :

Bien que ces recommandations datent de 2007, elles sont ici exposées pour comparaison. Elles ne prennent pas en compte les ONM sous Dénosumab ou anti-angiogénique. L'AFSSAPS dans sa lettre, évoque une prise en charge indifférente du stade de la pathologie. Ces lignes directrices se composent de quatre points :

- ❖ Le patient doit être impérativement adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale d'ORL ou d'odontologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de :
  - Réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre.
  - D'éviter tout geste chirurgical.
  - De traiter médicalement la douleur.
  - De poursuivre une hygiène bucco- dentaire stricte.

❖ Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique (Chlorhexidine aqueuse 0,1%) sont recommandés en présence d'ulcérations avec zone d'os nécrotique visible en bouche.

❖ Les traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima. Il conviendra de préférer une chirurgie de propreté : régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnants, élimination de séquestre mobile. En cas de fractures, et lorsque la nécrose osseuse envahit largement la mandibule, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé, ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose

❖ Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement par Biphosphonates. La poursuite du traitement par BP doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.

En septembre 2014, l'AFSSAPS a publié deux lettres concernant la prise en charge des patients sous Dénosumab ayant développé une ONM. Elle préconise une prise en charge individuelle adaptée par un chirurgien-dentiste ou un stomatologue ayant une bonne connaissance de l'ONM. L'AFSSAPS recommande l'interruption temporaire du traitement par Prolia® ou Xgeva® jusqu'à la résolution complète de l'ONM et la diminution des facteurs de risques, lorsque cela est possible.(64)

#### 4.4. Stratégies thérapeutiques proposées par SFSCMFCO :

Contrairement à l'AAOMS, qui en 2009 utilisait les différents stades de la pathologie pour exposer ces traitements, la SFSCMFCO différencie la prise en charge en deux catégories : **une approche conservatrice non chirurgicale** et **une approche chirurgicale radicale**. (64)

##### ➤ L'approche conservatrice non chirurgicale :

Elle est préconisée pour les stades de 0 à 2. Elle vise **premièrement** à réduire la douleur, **deuxièmement** réduire l'infection des tissus mous et osseux et **troisièmement** à minimiser la progression de la nécrose.

Elle se détaille en cinq points :

- Une éducation du patient avec maintenance et hygiène bucco-dentaire.
- Des rinçages buccaux antiseptiques à raison de 2 fois par jour (Chlorhexidine ou Peroxyde d'hydrogène)
- Un traitement analgésique.
- Un traitement antibiotique de 7 à 14 jours ou plus si nécessaire. La prescription d'Amoxicilline, de Phénoxyméthyl pénicilline, d'Amoxicilline/acide Clavulanique ou de Clindamycine, avec ou sans Métronidazole est suggérée. Un antibiogramme peut être réalisé pour confirmer les germes responsables et adapter la molécule.
- Un suivi rapproché est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

Un débridement superficiel peut compléter ces mesures si nécessaire, afin d'éliminer les irritations des tissus mous. L'élimination des séquestres osseux mobiles et des dents symptomatiques sans lever de lambeau muco périosté et sans exposer d'avantage l'os sain d'être réalisée(64)

##### ➤ L'approche chirurgicale radicale :

Lorsque l'ensemble des mesures exposées ci-dessus auront échoué, ou dans les stades d'ONM plus avancés, des mesures chirurgicales avec résection de l'os nécrosé, ~~sur~~ traitement antalgique et antibiothérapie locale et systémique, sont préconisées. Ces procédures chirurgicales sont les suivantes:

- Débridement chirurgical avec ostéotomie (séquestrectomie).
- Régularisation de tous les bords osseux.
- Fermeture primaire de la plaie, sans tension.

Le curetage de l'os nécrosé et l'obtention d'une fermeture fiable des tissus mous par une technique chirurgicale sous anesthésie locale (sans vasoconstricteur) de l'os nécrosé jusqu'à atteindre des marges saines vascularisées. Toutefois, ces résultats méritent d'être évalués à long terme

❖ Concernant la quantité d'os à retirer, deux écoles s'affrontent. La première technique est non agressive. Elle est basée sur le retrait du séquestre à minima, avec une intervention la plus conservatrice possible au niveau des tissus mous. La seconde technique est plus radicale, préconisant d'emblée un débridement plus important, généralement la suppression complète du tissu nécrosé, jusqu'à l'obtention d'un saignement, signe d'un état osseux sain. Quoiqu'il en soit, la fermeture du site par rapprochement berge à berge de la muqueuse est recherchée. Diverses techniques sont décrites comme par exemple, la fermeture en plusieurs plans ou encore les fermetures par lambeau (muscle mylohyoïdien).

❖ Lorsque toutes les approches ont échoué, en présence d'importants segments d'os nécrosé ou en présence d'une fracture pathologique, une chirurgie plus radicale peut être proposée, mais elle doit concerner un faible nombre de patients. Cette chirurgie associe une résection segmentaire de la mandibule ou une maxillectomie partielle et éventuellement une reconstruction par lambeaux osseux micro vascularisés ou un lambeau tissulaire régional (lambeau infra-hyoïdien, lambeau naso-génien).

❖ En conclusion, la SFSCMFCO insiste sur le fait qu'à ce jour, aucune technique de prise en charge de l'ONM ne peut être considérée comme ayant des résultats plus satisfaisants qu'une autre, chaque auteur ayant des critères de "guérison" ou de réussite propre à son étude. Il est cependant admis par la plupart des praticiens que ce critère est défini par l'obtention d'une fermeture muqueuse. Avec poursuite de l'antibiothérapie (64)

### 5. Thérapies adjuvantes :

Des traitements adjuvants (ozonothérapie, laser, oxygène hyperbare) ont été proposés afin de tenter d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients (médical ou chirurgical), en stimulant la prolifération cellulaire et le processus de réparation tissulaire et par conséquent à la réduction de la douleur. ( 58)

#### 5.1. Ozone :

l'o<sub>3</sub> médical est un mélange de 5 % d'ozone et 95% d'oxygène, est un agent anti bactérien puissant. il est utilisé pour soigner des plaies.

L'ensemble des études démontrent que l'ozone comme adjuvant à une chirurgie conservatrice est une thérapie permettant d'obtenir de très bons résultats en termes de cicatrisation muqueuse. il a des Propriétés antibactériennes sur les aérobies et anaérobies (Efficace sur Staphylocoque doré) – Propriétés antimycosiques et virucides – Augmentation de la vascularisation (angiogenèse) et de l'oxygénation des tissus de plus il favorise une meilleure circulation sanguine – Amélioration de la phagocytose et de la diapédèse des phagocytes (agit comme une cytokine) – Augmentation de la

différenciation des fibroblastes – Diminution de la douleur – Stimulation de la formation d'un tissu de granulation – Induction de la formation d'un séquestre osseux .( 68 )

➤ **L'ozone huileux** : pour les ONM inférieures à 2,5 cm (106 ) .Le gel conservé à 4°C est mis en place dans une gouttière en silicone sur mesure et appliqué sur la zone d'ONM. La chaleur du corps entraîne une réaction exothermique faisant passer le gel en huile relarguant alors l'O<sub>3</sub> gazeux. Une aspiration chirurgicale évite au patient d'avalier ou d'inhalier des particules. (67)

➤ **L'ozone gazeux** : pour les ONM de taille supérieure à 2,5cm. (67)

➤ **Protocole de Ripa Monti et al. En 2012 :**

- Nettoyage de la surface osseuse à l'insert ultra-sonique pour réduire l'infection et favoriser la pénétration de l'O<sub>3</sub>
  - Empreinte au silicone pour enregistrer la forme de l'arcade
  - Préparation de la chambre d'insufflation en ayant repéré la localisation des lésions d'ONM, en creusant l'empreinte à ces endroits là
  - Trous calibrés pour que les tuyaux de gaz puissent passer
  - On teste alors l'adaptation du dispositif en bouche
  - Insufflation de l'ozone, les tuyaux étant reliés à la source d'ozone.
- ❖ 10 jours d'antibiotique en préopératoire (500 mg/jour d'azithromycine) afin de réduire l'infection causée par la nécrose avant la réalisation de l'acte.
- ❖ Aucun effet secondaire et aucune toxicité n'ont été signalés. (68 )



Figure32 :Dispositif utilisé pour les insufflations d'ozone(65)

## 5.2. LASER :

➤ **Laser de faible intensité ou LLLT (Low level light therapy)** : Il s'agit des lasers dit « froids » lasers He-Ne (633 NM), Nd YAG (1064 nm), lasers diodes (790-810), avec un effet bio stimulateur favorisant la cicatrisation osseuse et des tissus mous, surtout sur les lésions précoces. On note aussi un effet sur la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, sur le métabolisme des fibroblastes, ainsi que la croissance des capillaires sanguins et lymphatiques, améliorent l'activité de la phosphatase alcaline et induisent l'augmentation de la prostaglandine qui interviennent dans la formation de l'os un effet antimicrobien, la résolution de l'inflammation et la cicatrisation épidermique, une action antalgique.

Le protocole varie selon les études, certains appliquent le laser une première fois durant la chirurgie sur l'os sain restant puis sur les tissus mous trois fois par semaine pendant trois semaines, pendant 1 min à une distance de 2mm du site, et ce répété cinq fois. D'autres font deux sessions de cinq applications d'une minute à une distance de 1 à 2mm. Ou encore cinq applications d'une minute, une fois par semaine pendant deux mois. (65)

➤ **Les lasers Er : YAG** : le High level laser ou laser chirurgical a une longueur d'onde (2940nm) bien absorbée par l'eau et l'hydroxyapatite. Sont des alternatives intéressantes aux appareils rotatifs classiques (moins invasive), ils sont utilisés pour l'ablation des tissus nécrosés (sans échauffement et sans nécrose des tissus avoisinants). Aussi ces lasers ayant des propriétés bactéricides et bio stimulatrices qui permettent une bonne cicatrisation. Cette technique est proposée dans les cas avancés d'OCNM.

L'association de la biostimulation par LLLT et du laser Er : YAG peut réduire la charge microbienne, améliorer la symptomatologie, et induire une réponse muqueuse complète et une guérison à long terme.

En 2015 Porcaro et al associent le LLLT ou Nd : YAG/Diode en période pré- et post- opératoire et le laser Er : AG en période per-opératoire, ce qui donne de meilleurs résultats quant à la cicatrisation muqueuse qui se fait plus rapidement et de meilleure qualité. Selon Weber et al cette association devrait être le protocole de choix pour traiter les lésions d'ONM. (65)

➤ **Le protocole de prise en charge** : comprenait un traitement médical péri opératoire (gel de chlorhexidine à 1 %, rifamycine et doxycycline (100mg/j) pendant 10 jours préopératoires et 7 jours postopératoires), une ablation au laser Er : AG guidée par la fluorescence de la doxycycline dans l'os vital (l'os vital apparaît vert vif et alors que l'os nécrotique apparaissait sans fluorescence ou très pâle.) l'acte fait sous lumière UV et une biostimulation au laser Nd : YAG/diode. La lésion a régressé du stade 3 au stade 1 et a montré une cicatrisation presque complète après traitement au laser. (65)

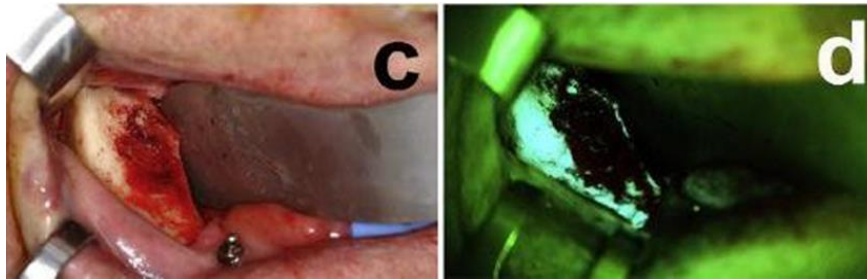


Figure33:Aspect du site durant l'intervention, Figure34:os nécrotique non fluorescent(65)

### 5.3. Oxygénothérapie hyperbare (OHB) :

Le principe de l'oxygène hyperbare repose sur l'augmentation de la pression partielle en oxygène (PO<sub>2</sub>) dans les tissus par l'usage d'oxygène à une pression supérieure à la pression atmosphérique permettrait une mobilisation cellulaire, une diminution de l'œdème et de l'inflammation, une augmentation de l'activité antimicrobienne, de la vasculogénèse et de la réparation tissulaire.

Pour certains auteurs, il y a un bénéfice à l'utilisation de l'OHB 2 ATA 40 séances 2h 2x/j par rapport à un groupe témoin. Pour d'autres, l'OHB seule ne provoque pas de guérison complète, Elle doit être associée à une autre modalité thérapeutique telle que le débridement chirurgical, et/ou l'antibiothérapie, et/ou le laser.(68)

## 6. Nouvelles approches thérapeutiques :

### 6.1. Le plasma riche en fibrine PRF :

Le PRF est un concentré plaquettaire permettant de rassembler en une seule membrane de fibrine, l'ensemble des constituants favorables à la cicatrisation présents dans un prélèvement sanguin.

En 2001, le Dr Choukroun décrit pour la première fois un concentré plaquettaire de seconde génération, nommé PRF « platelet-richfibrin » qui correspond à un réseau tridimensionnel alliant un gel de fibrine à un sérum enrichi en cytokines plaquettaires et leucocytaires.

Pour Dohan et coll., le PRF a été inventé pour répondre à une problématique de prédictibilité et d'optimisation de la réponse cellulaire au cours du processus de cicatrisation en allant jusqu'à mimer « une matrice cicatricielle ».

En 2009, Toffer le définit comme un biomatériau autologue composé d'un réseau de fibrine riche en plaquettes, en leucocytes et en facteurs de croissances.

Le protocole de préparation du PRF est décrit en 2001 par le Dr Choukroun :

- Un prélèvement de sang est réalisé au niveau de la veine basilique ou sur la veine saphène externe en particulier lors d'interventions.
- Ce protocole requiert des tubes secs en plastique de 10ml ne présentant ni thrombine, ni anticoagulant.
- Ces tubes sont immédiatement centrifugés à 3000 tours par minute, pendant 10 minutes.



Figure 35 : prélèvement du sang veineux (68)



Figure 36 : centrifugation(68)



Figure 37 : le contenu après centrifugation (68)



Figure 38 : prélèvement du coagulum(68)

« L'absence d'anticoagulant permet l'activation massive et rapide des plaquettes et le déclenchement de la coagulation ».

- après centrifugation, On obtient trois étages :
- un culot d'hématies et de leucocytes,
- une zone intermédiaire, correspondant au concentré plaquettaire, le caillot de fibrine
- une partie supérieure, le surnageant, qui est le plasma acellulaire.(68)

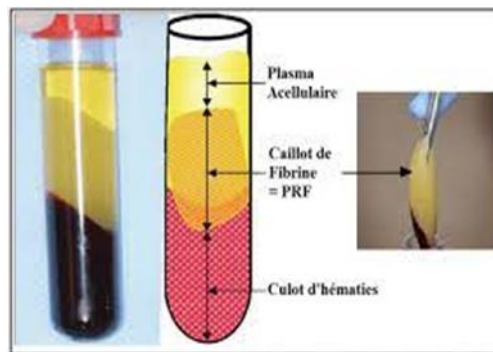


Figure 39 : contenu du tube après centrifugation(68)

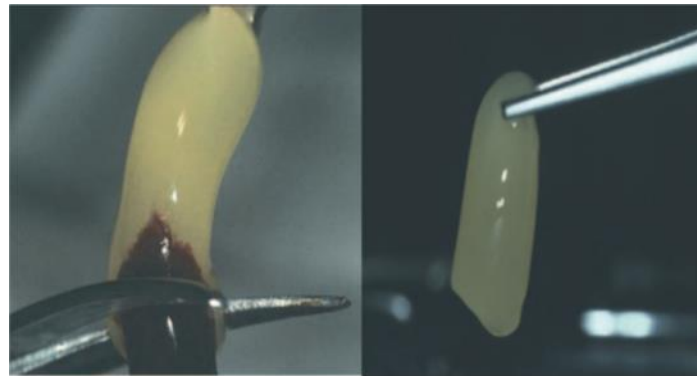


Figure 40 : récupération de la membrane riche en fibrine(68)

- Le caillot de PRF obtenu après centrifugation va être extrait du tube de prélèvement.
- Afin de récupérer le PRF il suffira de le séparer grâce à une paire de ciseaux des hématies.
- Le caillot de fibrine est une matrice de fibrine riche en cellules médullaires de l'immunité et de l'inflammation, d'une grande quantité de cytokines d'origine plaquettaire et leucocytaires avec certains facteurs de croissances.
- Le fibrinogène est d'abord concentré dans la partie haute du tube, la thrombine circulante va ensuite le transformer en fibrine : c'est le phénomène de polymérisation. Ce phénomène permet d'obtenir un réseau tridimensionnel de fibrine.
- La partie supérieure du caillot de PRF contient une zone libre de cellules, imbibée de glycosaminoglycanes (héparine et acide hyaluronique). Ils ont une grande affinité pour les cytokines plaquettaires, et permettent de guider la migration cellulaire et les phénomènes de cicatrisation.
- La partie inférieure du caillot est une accumulation de plaquettes : Les plaquettes sont des cellules qui ont montré un rôle très important dans la régulation de l'hémostase par la formation de caillots vasculaires et de fibrine. Elles sont activées au contact des parois du tube et initient les réactions de la coagulation. Les facteurs de croissance qui sont libérés, sont piégés dans les mailles du réseau de fibrine en cours de formation. Quand ces facteurs de croissance sont mis en contact avec de la matrice osseuse, elle favorise la différenciation des cellules mésenchymateuses indifférenciées en cellules types ostéoblastes ostéoinduction (68)

➤ **Le VEGF ; Facteur de croissance vasculaire** : il est présent dans les phénomènes d'angiogenèse. Il stimule les étapes de croissances des cellules endothéliales : prolifération, migration, spécialisation et enfin leur survie.(68)

- **Le TGFβ (Transforming Growth Factor Beta) :** est le facteur de croissance le plus abondant de l'os humain. Il a rôle important dans la réparation tissulaire. C'est à dire qu'il est impliqué dans la différenciation mais aussi dans le contrôle de la croissance tissulaire. Il synthétise le collagène de type et la fibronectine. Il va contrôler l'ostéogenèse et jouer un rôle primordial dans le processus D'ossification et de réparation osseuse.(68)
- **Le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) :** permet d'activer la mitose cellulaire et plus particulièrement celle des ostéoblastes qui sont présents sur le site greffé.(68)
- **Le BMP-2 (Bone Morphogenetic Proteins 2) :** est une protéine ostéo-inductrice qui agit sur la multiplication cellulaire et plus particulièrement celle des ostéoblastes au sein de la matrice osseuse déminéralisée, au cours de la différenciation cellulaire. Elle va directement différencier les cellules mésenchymateuses en ostéoblastes.

Une fois séparé du caillot d'hématies, le coagulum peut être utilisé de différentes Façons :

- ✓ Tel quel dans le comblement d'alvéoles d'extraction par exemple
- ✓ Sous la forme d'une membrane après une légère compression
- ✓ Sous forme de fragments s'il est associé à une greffe osseuse.(68)

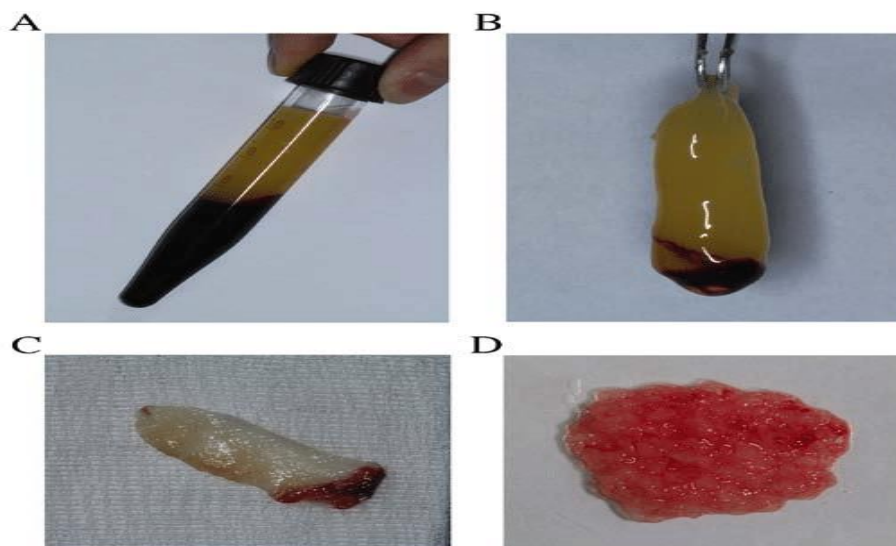


Figure 41 : a-prélèvement sanguin après centrifugation b-coagulum c-membrane d-fragment d'après(68)

### Les intérêts du PRF :

Plusieurs intérêts ont vu le jour depuis la création du PRF. Le principal atout du PRF est d'accélérer la cicatrisation des tissus (mous et durs).

#### ➤ PRF comme échafaudage pour la cicatrisation :

- La membrane de PRF se présente comme un échafaudage idéal pour permettre la migration des cellules au cours de la cicatrisation. Comme on l'a vu, elle est riche en fibrine, en plaquettes, en globules blancs, en facteurs de croissance, en cytokines plaquettaires et en d'autres composants propices à la réparation tissulaire.
- Une étude a été réalisée par Li et coll en 2013, au cours de laquelle une hypothèse a été émise. Le PRF pourrait fournir un matériau d'échafaudage pour la régénération du parodonte. Cette étude nous permettrait de déterminer la faculté du PRF à favoriser la prolifération et la migration des

cellules grâce à son rôle d'échafaudage.

- Pendant 7 jours maximum, les progéniteurs parodontaux ont été cultivés dans trois milieux de culture différents : le PRF, le plasma pauvre en plaquettes ou DMEM seul. Au cours de cette étude, des fibroblastes, des progéniteurs de follicule dentaires, et des ostéoblastes provenant d'os alvéolaires ont pu être quantifiés.
- Les auteurs ont calculé leur taux de prolifération. Les résultats permettent de démontrer que le PRF a entraîné des taux de prolifération plus élevés que ceux obtenus dans le milieu DMEM seul ou le plasma pauvre en plaquettes.
- Une autre étude réalisée par Dohan et coll. permet d'analyser les effets du PRF sur la cicatrisation du tissu osseux.
- Cette étude *in vitro*, a pour but d'analyser les effets du PRF sur des BMSC (Bone mesenchymal stemCells), qui sont cellules souches osseuses mésenchymateuses humaines.
- Ces dernières ont été récoltées dans la cavité orale. Lors de cette étude, les BMSC des cultures primaires ont été cultivées avec ou sans membrane PRF. Après 7 jours elles ont été retirées.
- Les résultats obtenus permettent de prouver que le PRF a engendré une stimulation significative ( $p < 0,01$ ) de deux phénomènes : la prolifération et la différenciation de ces BMSC durant l'expérience.
- Le nombre de BMSC en culture, en présence de 1 ou 2 membranes de PRF était significativement ( $p < 0,01$ ) plus élevée que les cultures témoins tout le long de l'expérience, dans n'importe quelles conditions.
- De plus, les cultures où il y avait deux membranes de PRF, ont subi une stimulation significativement plus élevée qu'avec celles qui ne contenaient qu'une membrane, au moins jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour ( $p < 0,01$ ).
- Donc le PRF peut stimuler significativement la prolifération et la différenciation des BMSC *in vitro*, de façon dose-dépendante.(68)

#### ➤ Gestion de l'esthétique des tissus mous :

- Le PRF accélérerait la cicatrisation de la greffe gingivale libre (GGL). C'est un adjuvant efficace à ce type de chirurgie. Au niveau du site donneur, il recouvre la plaie palatine. Or cette zone est très douloureuse en post-opératoire ; du fait de la présence du PRF, la cicatrisation étant plus rapide la douleur s'en voit diminuée.
- Au niveau du site receveur, la prolifération des fibroblastes et du collagène par la libération des facteurs de croissance permet d'accélérer le temps de cicatrisation. Elle favorise l'angiogenèse autour de la zone, empêche la migration de cellules indésirables vers le site de la plaie.
- En chirurgie plastique, des études ont démontré que l'utilisation des concentrés plaquettaires permet une cicatrisation plus rapide et mieux coordonnées.(68)

#### ➤ Utilisation du PRF en implantologie :

- Un des intérêts en chirurgie préimplantaire provient du fait que le PRF possède une structure de réseau tridimensionnelle, qui est flexible et durable. Cette matrice est riche en composants favorables à la réparation tissulaire. Le caillot de PRF est un concentré de plaquettes et de leucocytes. C'est un concentré immunitaire et plaquettaire. Cette membrane de fibrine unique contient tous les constituants d'un échantillon de sang propice à la cicatrisation et à l'immunité.
- L'utilisation du PRF au cours d'interventions chirurgicales permet de faciliter le contrôle opératoire du site chirurgical et permet l'accélération de l'intégration, et du remodelage du

biomatériau greffé.

- Après la première année de la pose de l'implant un remodelage osseux initial autour des implants se produit. Pour réduire ce remodelage osseux diverses approches ont été proposées comme celle modifiant les tissus mous péri implantaires. Il a été démontré que l'amincissement de l'épaisseur des tissus péri-implantaire, entrainerait une modification de l'os crestal.
- Une étude réalisée par Henh et coll montre que le PRF ne permet pas d'augmenter l'épaisseur de tissus. Cet adjuvant est utile pour augmenter l'épaisseur des tissus mous péri-implantaires s'il est associé à une greffe de tissus conjonctif ou épithélio-conjonctif.
- De nos jours, le PRF a montré beaucoup d'utilité dans les traitements pro-implantaires. Mais celui-ci reste controversé. Nous allons donc voir les limites du PRF :
- Une des grandes particularités du PRF réside dans l'absence d'anticoagulant, elle devrait déclencher l'activation massive de toutes les plaquettes et ainsi relarguer toutes les cytokines qu'elles contiennent. Il est probable que ces molécules soient en parti piégées dans les mailles de fibrine du PRF, aucun dosage comparatif n'est encore venu étayer cette théorie. Cette théorie étant à la base du PRF.
- En effet des études ont montré en 2008 et 2018 la présence de facteurs de croissance dans la matrice de PRF.
- Malgré cela, la SFPIO, réfute les conclusions des études et depuis 2011 elle considère que les résultats obtenus ne permettent pas de montrer significativement qu'il persiste des cytokines fixées au réseau de fibrine du PRF.
- La réussite de cette technique repose entièrement sur le fait que le prélèvement et le transfert vers la centrifugeuse doivent être rapides. Sans anticoagulant, le sang qui a été prélevé va commencer à coaguler dès qu'il va entrer en contact avec le verre du tube. Mais, il faut au moins quelques minutes de centrifugation pour concentrer le fibrinogène dans la zone médiane et supérieure du tube.  
C'est la seule solution pour avoir un caillot de fibrine qui soit chargé de sérum et de plaquettes et utilisable cliniquement.
- Si le temps mis pour prélever le sang et démarrer la centrifugation est trop long, c'est l'échec assuré, la fibrine polymérise de façon diffuse dans le tube. On va obtenir seulement un amas flasque et sans consistance de sang vaguement centrifugé.
- L'utilisation du PRF, ne peut pas être systématisé dans de nombreuses situations chirurgicales car les volumes de PRF qui peuvent être produit sont limités. Étant donné que ce biomatériau est autologue dans sa totalité, il est issu du sang du patient, donc on ne peut en obtenir qu'une quantité limitée. On ne peut pas envisager une banque de PRF provenant de patients donateurs, car chaque PRF est marqué par son organisme d'origine (cellules immunitaires, molécules plasmatiques angiogéniques). C'est pourquoi la qualité intrinsèque de cette matrice de fibrine naturelle, la rend spécifique à un individu propre.
- Malgré l'engouement que les concentrés plaquettaires procurent, peu d'études fiables s'y rapportent.
- Il a été démontré que les concentrés plaquettaires riches en facteurs de croissance amélioreraient la cicatrisation tissulaire mais seulement dans les cas cliniques. Même si cliniquement leurs vertus ont été mises en évidence, il convient de mener des études cliniques selon des protocoles rationalisés et surtout reproductibles, pour permettre de valider les utilisations simples, et d'agrandir les champs d'applications de celui-ci.
- Le PRF est considéré comme un gel de fibrine enrichi en sérum. C'est une matrice chargée en

éléments nutritifs, qui permet une colonisation cellulaire efficace.

- Le fait que le PRF soit sous forme de gel, présente un inconvénient clinique. Du fait de sa consistance massive de caillot, le PRF ne peut pas être utilisé comme une colle, mais plutôt comme un liant biologique.
- Cet adjuvant ne peut substituer un matériau de greffes osseuses car il ne permet pas d'augmenter le volume osseux à lui seul.(68)

### 6.2. Le plasma riche en plaquettes PRP :

- Cette technique autologue mise en place en 1997 par Whitman.
- Elle consiste à prélever 8 ml du sang à un patient.
- Les tubes de prélèvements contiennent un anticoagulant afin de contrôler l'activation des plaquettes et empêcher que la coagulation se déclenche immédiatement.
- Ce tube est centrifugé à 3100 tr/min pendant 5 min.
- Ce concentré plaquettaire est mélangé à de la thrombine bovine et chlorure de calcium, ce qui déclenche la coagulation de manière amplifiée.
- La gélification va se produire rapidement. On obtient un Plasma riche en plaquette « PRP ».
- Pendant les 10 premières minutes, les plaquettes sécrètent environ 70 % des facteurs de croissance qu'elles contiennent.
- La libération complète des facteurs de croissance a lieu dans l'heure qui suit.

❖ L'avantage du traitement PRP est que le plasma riche en plaquettes peut accélérer la régénération de l'os, du cartilage et de l'épithélium

❖ Un autre avantage du traitement PRP est l'amélioration de la microcirculation et du métabolisme, ce qui stimule l'immunité locale.



Figure 42 : fractions sanguines et contenu après centrifugation (PRP, culot d'hématies)(69)

❖ On l'utilise dans de nombreuses applications cliniques : le comblement du sinus maxillaire , les augmentations de crête osseuse alvéolaire , les reconstructions mandibulaires , le traitement des poches parodontales , le comblement des alvéoles dentaires post-extractionnelles , l'ostéointégration des implants dentaires.(69)

➤ **Effets du PRP en combinaison avec une greffe osseuse autologue** : La greffe osseuse autologue, pour ses propriétés ostéogéniques, ostéo-inductives et ostéo-conductives, est considérée comme l'option de choix pour la régénération osseuse en implantologie orale. Les concentrés plaquettaires ajoutés à une greffe osseuse autologue agissent sur les cellules ostéoprogénitrices présentes au sein de la greffe, en accroissent la mitogenèse, et stimulent l'angiogenèse, de par leurs effets sur les cellules endothéliales.

▪ Le PRP possède quelques inconvénients :

- ✓ La durée de préparation qui est longue et onéreuse.
- ✓ La fibrine se présente sous forme de réseau désordonné.
- ✓ Les facteurs de croissance contenus dans ce réseau sont libérés le premier jour seulement.

❖ Les seules contre-indications directes à l'application du PRP sont les problèmes hémorragiques et/ou les conséquences hémorragiques se traduisant par une diminution du nombre de plaquettes en dessous de 100.000/ $\mu$ l et une anémie (hémoglobine en dessous de 90 g/l) ainsi qu'une intolérance aux anticoagulants et aux coagulants.(69)

### 6.3. Utilisation du teriparatide :



Figure 43 : TERIPARATIDE 20  $\mu$ g/80  $\mu$ l sol in stylo prérempli.(69)

- L'injection de tériparatide contient une hormone polypeptidique biosynthétique composée des 34 premiers acides aminés de l'hormone parathyroïdienne humaine (PTH). Il agit en amenant le corps à construire de nouveaux os et en augmentant la force et la densité osseuses (épaisseur).
- La TPD est un agent anabolisant dont l'administration intermittente stimule initialement la formation osseuse par les ostéoblastes puis la résorption osseuse par les ostéoclastes ; favorise ainsi le remodelage osseux.
- Ces effets ostéo-anaboliques de la TPD contrecarrent la propriété antiostéoclaste des BP (Kwon et coll., 2012 ; Kim et coll., 2014).
- Ma et al ont montré in vivo que l'hormone parathyroïdienne humaine (tériparatide) a la capacité d'inverser les effets inhibiteurs des agents anti-résorptifs comme l'alendronate.
- L'utilisation réussie de l'hormone parathyroïdienne intermittente à faible dose dans la résolution de l'ONM a été rapportée pour la première fois par Harper et Fung (2007)
- La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour, par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.
- La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 24 mois. Ce traitement de 24 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.
- Il est important de préciser aussi que le tériparatide ne peut être utilisé pour traiter les ONM chez des patients atteints de pathologies osseuses malignes et métastatiques.(70)(71)

#### 6.4. Thérapies par cellules souches mésenchymateuses :

- Des transplants de moelle (cellules souches) chez l'animal sont à l'étude actuellement et pourraient dans l'avenir solutionner les ONMs.
- Une attention particulière a été portée aux cellules souches multipotentes mésenchymateuses (CSM) et leur capacité à conserver leur pouvoir de multiplication tout en étant capable de se différencier en différents types cellulaires, tels que les ostéoblastes, les ostéocytes, les chondrocytes, et les adipocytes. Expérimentalement, les CSM ont été étudiées pour améliorer la régénération des tissus lorsqu'elles sont transplantées dans des zones de nécrose osseuse. Divers chercheurs ont mis au point une application clinique pour le traitement de l'ostéonécrose. Leur technique a été utilisée en coordination avec une procédure de décompression de base classique et implique la récolte par ponction autologue de la moelle osseuse, l'isolement de la fraction de cellules mononucléaires, et l'injection de celles-ci dans la zone nécrotique de la tête fémorale, dans le canal de décompression.
- Cette stratégie de traitement est basée sur l'hypothèse selon laquelle les CSM multipotentes, dans la ponction de moelle osseuse, peuvent repeupler les trabécules de la zone nécrotique dans la tête fémorale. On obtient ainsi une amélioration de la régénération et le remodelage de l'os nécrotique. (420)

#### 6.5. La piézochirurgie :

- Blus & Coll sont les premiers à avoir utilisé cette méthode pour la prise en charge chirurgicale des ONM. Huit patients présentant 9 sites BRONJ ont été traités, 2 au maxillaire et 7 à la mandibule ; ils sont atteints de cancer métastatique ou d'ostéoporose sous zolédronate ou alendronate ont été soumis à un protocole utilisant la piézochirurgie afin de traiter leur ONM de stades 2 ou 3.
- Des bains de bouche à la chlorhexidine à 0,2% à raison de deux fois par jours, ainsi qu'une antibiothérapie sur deux fois deux semaines séparées d'une semaine a été instaurés.
- A l'issue de ce traitement médical, les patients tous résistants ont subi le protocole chirurgical suivant :
  - ✓ Antibioprophylaxie (Amoxicilline + Acide clavulanique 2g/j et Métronidazole 1g/pendant 2 semaines, débuté la veille de l'intervention)
  - ✓ Lambeau d'accès
  - ✓ Suppression de l'os nécrosé en surface puis séquestrectomie à l'aide d'insert ultrasonique
  - ✓ Régularisation des bords osseux
  - ✓ Gingivoplastie et fermeture de première intention.
- La cicatrisation muqueuse complète a été obtenue entre deux semaines et un mois avec disparition des symptômes. Le suivi moyen des patients était de 23 mois.
- La chirurgie osseuse par ultrasons a été introduite comme outil chirurgical pour traiter Avec succès les patients atteints de BRONJ qui nécessitaient un traitement chirurgical. Mais les données devraient encourager davantage les protocoles expérimentaux in vivo/in vitro sur l'implication des ultrasons chirurgie dans le traitement de BRONJ. (42)

#### 6.6. La pentoxifylline associée à l' $\alpha$ -tocophérol :

- La pentoxifylline (PTX) est un dérivé de méthylxanthine, désignée comme la 1- (5-oxohexyl) - 3,7-diméthylxanthine. Elle a été commercialisée en Europe pour la gestion des troubles vasculaires dont la claudication intermittente, et a été mise au point pour agir contre certains médiateurs inflammatoires, TNF $\alpha$  compris. Il s'agit d'un vasodilatateur.

- La pentoxifylline, anticorps anti-TNF $\alpha$ , augmente la flexibilité érythrocytaire, vasodilate, inhibe les réactions inflammatoires et inhibe la prolifération de fibroblastes dermiques.
- La pentoxifylline et ses métabolites améliorent la circulation sanguine en diminuant la viscosité et en améliorant l'oxygénation des tissus.
- La posologie habituelle de la pentoxifylline est de 400 mg, trois fois par jour pendant les repas. Bien que l'effet de la pentoxifylline puisse être observé dans les 2 à 4 semaines Il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 8 semaines.
- Une thérapie combinée avec le tocophérol est souvent préconisée. Une prescription de pentoxifylline (vasodilatateur) + alpha-tocophérol (vitamine E) diminuerait l'apparition d'os exposé (jusqu'à 74%) Les tocophérols représentent une classe de composés chimiques organiques constitués de divers phénols méthylés, dont beaucoup ont une activité de vitamine E.
- L'alpha-tocophérol (vitamine E) piège les radicaux libres générés pendant le stress oxydatif et protège les membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique.
- Tocophérols et tocotriénols sont des antioxydants liposolubles, mais semblent avoir également de nombreuses autres fonctions dans le corps.
- Compte tenu des propriétés antioxydantes bien connues du tocophérol, ces deux médicaments, pentoxifylline et tocophérol, ont récemment été décrits comme des agents antifibrotiques puissants et synergiques.(42)

## **7. Recommandations actuelles en implantologie :**

- Les implants dentaires et les traitements par bisphosphonates sont des thérapeutiques incontournables aujourd'hui. Le but principal est de savoir si les patients qui sont sous bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse peuvent bénéficier d'un traitement implantaire.
- Des interrogations concernent aussi les conséquences de la mise en place d'implants chez des patients traités par bisphosphonates par rapport au risque de développer une ostéonécrose des maxillaires associés aux bisphosphonates. Il est donc important de se demander si l'ostéo-intégration des implants peut être affecté par la prise de bisphosphonates.(72)

### **7.1. Patients porteurs d'implants dentaires et candidats à un traitement par bisphosphonates:**

Les recommandations sont identiques à celles des patients ne portant pas d'implants. Ce dernier doit être informé des risques et bénéfices du traitement. Un examen bucco-dentaire clinique et radiologique avant l'instauration du traitement est indispensable. Les foyers infectieux bucco-dentaires doivent être éliminés. La prise en charge, les recommandations et le suivi du patient sont les mêmes que pour un patient sans implant. La présence d'implants déjà intégrés dans l'os n'augmente pas le risque d'ostéonécrose, leur dépose n'est donc pas nécessaire. Le patient doit être informé qu'un suivi bucco-dentaire régulier (au minimum 2 fois par an) et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables pour détecter et traiter le plus tôt possible les pathologies bucco-dentaires. (72)

### **7.2. Patients sous bisphosphonates et candidats à la pose d'implants :**

La mise en place d'implant nécessite une ostéotomie relativement importante. L'os subit des contraintes dynamiques et thermiques non négligeables. Les Bps diminuent les capacités de cicatrisation de l'os et des tissus mous(72)

#### **➤ En cas de prise de bisphosphonates par voie intraveineuse :**

Selon l'AAOMS, le traitement par bisphosphonates par voie intraveineuse pour une pathologie maligne est une contre-indication absolue à la mise en place d'implants dentaires. Le chirurgien-dentiste doit informer le patient des risques d'apparition d'une ostéonécrose, des contre-indications et des autres alternatives thérapeutiques à la pose d'implants. Il doit bénéficier d'une information claire et précise qui sera consignée dans le dossier médical. (72)

➤ **En cas de prise de biphosphonates par voie orale :**

La pose d'implant n'est pas contre indiquée chez les patients traités par bisphosphonates oraux pour une pathologie bénigne. L'AAOMS recommande l'interruption du traitement au moins 2 à 3 mois avant une intervention chirurgicale pour les patients sous BPs oraux depuis plus de 4 ans, avec ou sans corticoïde associé, ainsi que pour les patients sous BPs oraux depuis moins de 4 ans et avec facteurs de risque (diabète, obésité, tabac...) et ou un traitement corticoïde concomitant et ce jusqu'à une cicatrisation muqueuse et osseuse complète.(72)

**7.3. Prise en charge des complications implantaire :**

On parle d'échec primaire ou immédiat l'absence d'ostéointégration après la période de cicatrisation, et d'échec secondaire ou tardif la péri-implantite et les complications d'origine mécanique. (72)

➤ **Péri-implantite:**

La péri-implantite correspond à une inflammation de la muqueuse peri-implantaire, d'un saignement et /ou une suppuration et d'une perte osseuse autour de l'implant elle est susceptible d'augmenter le risque d'ostéonécrose, elle doit donc être traitée le plus rapidement possible. Des mesures non chirurgicales basées sur une approche mécanique la moins traumatique possible (curetage, désinfection de surface) et pharmacologique (antibiothérapie) avec un suivi toutes les 4 à 6 semaines sont à privilégier. Si le traitement non chirurgical (conservatrice) ne suffit pas il faut alors faire un lambeau permettant de nettoyer les tissus péri-implantaires en évitant au maximum d'exposer l'os et en réalisant si possible une fermeture primaire des plaies sans tension. En cas de nouvel échec, l'implant devra être déposé en appliquant les mêmes précautions que pour sa pose

➤ **L'ONM Péri implantaire :**

L'ONM péri-implantaire correspond à une ONM uniquement autour des implants et on autour des dents restantes.

La prise en charge de l'ONM péri-implantaire est la même que celle d'une ONM classique et dans ce cas il faudra aussi déposer l'implant en cas d'évolution défavorable.

Il existe des mesures conservatrices non chirurgicales permettant de diminuer la douleur, l'infection osseuse et l'infection des tissus mous afin de réduire la progression de la nécrose osseuse, elles consistent en :

- Éducation du patient à l'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire.
- Rinçage buccal antiseptique (Chlorhexidine) 2 fois par jour.
- Traitement médicamenteux de la douleur (antalgique).
- Traitement antibiotique durant 1 à 2 semaines voire plus longtemps si nécessaire. On préconise l'amoxicilline, la phénoxyméthylpénicilline, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique et la clindamycine (avec ou sans métronidazole). Un prélèvement local peut être effectué afin d'identifier les germes responsables et de valider le choix de l'antibiothérapie.

- Débridement superficiel (régularisation des berges osseuses pour supprimer les Irritations des tissus mous).
- Suivi régulier du patient.
- Concertation avec le médecin prescripteur quant à la poursuite du traitement par biphosphonates.
- En cas d'évolution défavorable, il est recommandé de déposer l'implant. Les séquestres osseux ainsi que les épines osseuses irritatives doivent être éliminés sans exposer davantage l'os sain.
- Ces mesures non chirurgicales sont indiquées pour les ONM de stade 0 à 2.
- Si toutefois la technique conservatrice échoue ou pour les ONM de stade 3, on Effectue alors une technique chirurgicale avec une résection de l'os nécrosé.
- Un débridement chirurgical avec élimination de séquestre osseux
- Une régularisation des bords osseux
- Une fermeture étanche de la plaie, sans tension
- Un traitement analgésique et antibiotique local et systémique.(72.73.74,75.76.77,78)

## 8. Recommandations actuelles vis- vis les autres soins bucco-dentaires :

### 8.1. Recommandation en prothèse :

- Le port de prothèse est envisageable mais il faut que sa confection et sa mise en place respectent les muqueuses buccales. Des contrôles réguliers doivent être effectués pour anticiper toute infection.
- Les prothèses dentaires doivent être adaptées et équilibrée pour limiter les possibles séquestres osseux qu'elles pourraient engendrer.
- Avant le début du traitement par les anti résorbeurs, chez les patients porteurs de prothèses amovibles, il faut faire très attention aux traumatismes muqueux, en particulier au niveau du frein de la langue. Il faut ajuster les bords afin d'éviter tout risque d'irritation de la muqueuse et des tissus mous.(77,79)

#### ➤ Dans le cadre des pathologies malignes :

- En cas de nécessité prothétique, la prothèse fixée est recommandée car elle ne prend pas appuis sur les tissus mous.
- Les prothèses amovibles doivent être ajustées et rebasées avec de la résine souple, pour éviter toute blessure des tissus mous, notamment au niveau des tissus de recouvrement des bases osseuses. Il est conseillé aux patients de ne pas porter leurs prothèses la nuit.(80)

#### ➤ Dans le cadre des pathologies bénignes:

- Les prothèses fixées doivent être correctement adaptées.
- Les prothèses amovibles doivent être réajustées et rebasées pour éviter tous risques de blessures ou de coupures des tissus mous, et empêcher une exposition osseuse (risque d'ostéonécrose des mâchoires).(80)

### 8.2. Recommandation en ODF :

Les mouvements orthodontiques et le déplacement des dents chez des patients prenant des bisphosphonates ou dénosumab sont possibles, en particulier chez les patients à risque plus faible mais un tel traitement n'est pas encore prévisible, surtout chez les patients à haut risque.

La durée allongée du traitement, le mouvement des dents au ralenti et la fermeture incomplète des

espaces (extractions ou autre) accompagnée d'un mauvais parallélisme des racines sont fort probables et ne doivent pas être considérés comme un échec dans ces cas. **Solutions suggérées :**

1– Dans l'anamnèse, il faut s'intéresser non seulement aux traitements en cours mais aussi aux antécédents thérapeutiques mêmes lointains (penser à la demi-vie souvent très longue). Une recherche systématique de prise de biphosphonate doit être conduite en raison de son interférence avec le traitement orthodontique.

2– Le rapport entre le bénéfice du traitement orthodontique et le risque d'accélérer la survenue d'ostéonécrose doit être évalué. Il faut savoir dans ces cas que les complications sont plus redoutables avec les biphosphonates administrés par voie intra-veineuse que par voie orale.

3– Si le choix est fait d'initier un traitement orthodontique, proscrire autant que faire se peut les plans de traitement incluant des extractions.

4– Prévoir un consentement éclairé spécifique pour ces patients, car le traitement orthodontique, même s'il n'est pas spécifiquement inducteur de l'ostéonécrose chez ces patients peut en être un facteur déclenchant.(81,82,83)

### 8.3. Recommandations en Endodontie :

Certains groupes sont particulièrement à risque et méritent une attention particulière. Il s'agit notamment des patients traités avec des BP IV ainsi que des patients qui prennent des BP par voie orale depuis plus de 3 ans et qui présentent simultanément des problèmes systémiques (tels qu'une maladie rénale chronique, un diabète, une corticothérapie). (Bamias et al. 2005, Ruggiero et al. 2009).

1. Le consentement éclairé et la communication avec le médecin traitant du patient sont les premières et les plus essentielles étapes avant toute intervention.

2. Un bain de bouche à la chlorhexidine pendant une minute, avant de commencer le traitement, réduit le nombre de micro-organismes dans la cavité buccale, et minimise la possibilité de bactériémie qui peut être présente en raison d'un traumatisme des tissus mous.

3. Éviter d'utiliser des agents anesthésiques avec des vasoconstricteurs pour réduire le risque de vascularisation inadéquate, car les BP ont déjà des effets anti-angiogéniques.

4. Minimiser les traumatismes, en particulier sur les tissus mous, lors de l'application de la pince de digue en caoutchouc (Une attention particulière doit être portée pour éviter tout dommage aux tissus gingivaux lors de la mise en place d'un clamp de digue en caoutchouc (Kyrgidis 2009). Une alternative peut être l'utilisation de cales pour stabiliser la digue en caoutchouc au lieu d'utiliser des pinces).

5. Effectuer le travail dans un environnement strictement aseptique. Désinfectez la dent et la digue en caoutchouc en les frottant avec une solution désinfectante adaptée pendant 2 minutes. La teinture d'iode (5%) s'est révélée être l'un des rares agents fiables pour désinfecter les digues en caoutchouc et les surfaces dentaires lors de la préparation d'un champ de travail endodontique aseptique.

6. Éviter la perméabilité du foramen apical, ce qui peut augmenter le risque de bactériémie à partir de débris extrudés. Les localisateurs d'apex électroniques sont utilisés pour déterminer la constriction apicale. Par conséquent, il peut être recommandé d'utiliser les localisateurs d'apex électroniques pendant le nettoyage et la mise en forme pour empêcher l'extrusion apicale.

7. Lors de la mise en forme du canal radiculaire, utilisez des systèmes rotatifs en nickel-titane (NiTi) et évitez les systèmes à va-et-vient, qui peuvent provoquer une plus grande extrusion de débris.

8. Appliquer des techniques d'obturation avec un minimum de risques de dépassement et de sur-

extension, pour augmenter l'efficacité du traitement canalaire et réduire la possibilité d'irritation des tissus périapicales. La technique de compactage latéral à froid minimise le risque de sur-obturation apicale du canal radiculaire par rapport aux techniques d'obturation radiculaire à chaud.

9. L'utilisation prophylactique d'antibiotiques chez les patients traités par BP avant traitement canalaire n'a pas fait l'objet d'un consensus. Nous recommandons une antibiothérapie prophylactique dans les cas suivants : pulpes nécrotiques chez les patients subissant un traitement par BP IV, les patients traités avec des BP oraux depuis plus de 3 ans et les patients avec plusieurs dents nécessitant traitement radiculaire. Il est préférable de programmer tous les traitements lors d'une seule visite, pour avoir lieu pendant une seule période de couverture antibiotique. Les espèces d'Actinomyces étant courantes dans les locus BRONJ, l'amoxicilline apparaîtrait comme le premier choix (Smith et al. 2005). En cas d'allergie ou d'intolérance sévère à l'amoxicilline, la clindamycine est une alternative appropriée (Smith et al. 2005). Le bénéfice de l'antibioprophylaxie chez les patients à risque de BRONJ n'est pas prouvé, et par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée.(73,74,75,76,77)

## **Partie pratique**

## *1<sup>er</sup> cas clinique de notre étude :*

### **1-Anamnèse :**

- Il s'agit de Mme AF, âgé de 52 ans, de Tizi-Ouzou
- Orientée par confrère de service d'Oncologie Médicale Adulte de Tizi Ouzou pour l'apparition d'une fistule .
- Antécédents généraux : cancer de sein avec métastases osseuses.
- Candidat au traitement Anti angiogénique (Xgeva).
- Dans quelle indication : néoplasie mammaire.

### **2-Examen clinique :**

#### **Examen exo buccal :**

La patiente ne présente aucune inflammation cutanée, ni de problèmes au niveau articulaires et / ou musculaires.

#### **Examen endobuccale :**

D'après l'examen clinique et radiologique on observe :

- Sur le plan dentaire :

Indice	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
CAO :	A		A				O	O		C		A	A	A	A	A
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
						O	A								A	A



Figure 01 : examen endobuccale.



Figure 02 : radio panoramique

- Sur le plan parodontal : une inflammation de la muqueuse supérieure gauche avec la présence d'une fistule productive du pus.

**Examen radiologique :** on note en rapport avec la fistule une zone de petite radio clarté traduisant une destruction de l'os

- La patiente porte une prothèse traumatique.

### **3- Prise en charge :**

- Motivation à l'hygiène bucco-dentaire.
- Résection de la lésion osseuse.
- Orientation vers service prothèse.

## Protocole opératoire :

La patiente est mise sous couverture antibiotique

- Préparation du PRF :
- Prélèvement du sang.
- Centrifugation 3000 tr/ min pendant 10 minutes.
- Séparation du caillot de fibrine.
- Pression de caillot pour obtenir une membrane.
- Pose du Champ opératoire.
- Antisepsie du site opératoire.
- Anesthésie locale sans vasoconstricteur.
- Incision du site.
- Curetage de toute la lésion osseuse
- Mise en place de la membrane
- Suture hermétique avec fil de suture non résorbable
- Conseils poste opératoires
- Poursuite du traitement médical (ATB+ antalgique + BDB).



PRF



Fibrile + Caillot



Anesthésie paraapiale



Incision



Mise en place de la membrane



Suture hermétique

Figure 3 : Protocole opératoire.



Figure 04 : Tissu nécrose

-la pièce opératoire est envoyée au laboratoire pour  
examen.

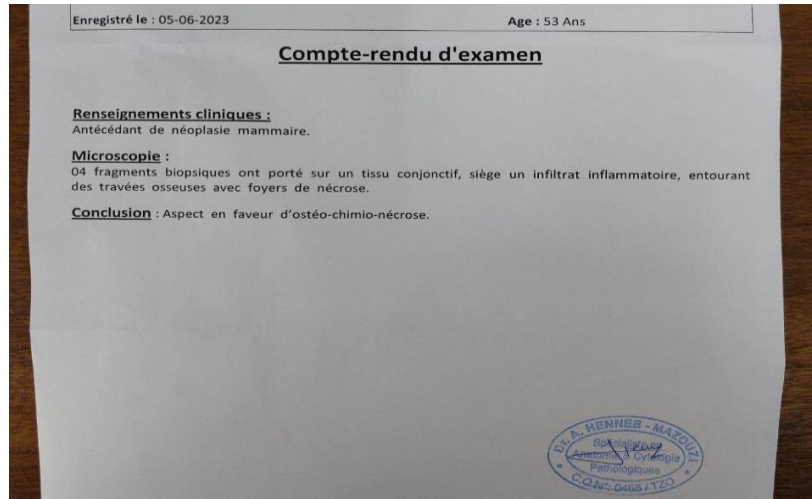


Figure 05 : résultat de la pièce opératoire.

-Le résultat des analyses anatomo-pathologique est en faveur d'ostéochemionécrose.

- La patiente est programmée pour des séance de control : après une semaine ,2 semaines ,3 semaines et même après 1 mois



Figure 06 : Contrôle en S1 (une semaine après l'intervention)

- Amélioration de la muqueuse.
- absence de pus.
- Douleur modérée.



Figure 07 : Contrôle en S2 (après deux semaines après l'intervention)

- Les berges de la plaie se ferme
- La disparition de la fistule ainsi que la douleur.



Figure 08 :contrôle après 3S (trois semaines après l'intervention) : Ablation des fils

Bonne cicatrisation

- ✓ Pas d'inflammation ni rougeur
- ✓ Couleur homogène de la muqueuse
- ✓ Pas de douleur

## 2ème cas clinique:

### 1-Anamnèse :

- Il s'agit de Mme MF, âgé de 54 ans, de Tizi-Ouzou
- Orientée par confrère de service d'Oncologie Médicale Adulte de Tizi Ouzou pour remise en état de la cavité buccale.
- Antécédents généraux : cancer de sein avec métastases osseuses.
- Candidat au traitement Anti angiogénique (Xgeva).
- Dans quelle indication : néoplasie mammaire.

### 2-Examen clinique :

#### Examen exo buccal :

La patiente ne présente aucune inflammation cutanée, ni de problèmes au niveau articulaires et / ou musculaires.

#### Examen endobuccale :

D'après l'examen clinique et radiologique on observe :

- Sur le plan dentaire :

Indice	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
CAO :	A		A				O	O		C		A	A	A	A	A
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
		A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A



Figure 09 :Rx rétro alvéolaire



figure10 :Exposition osseuse

- Sur le plan parodontal : elle présente une gingivite généralisée
- La patiente présente un foyer nécrotique depuis un mois suite à une extraction de la 43 et 44.

**Examen radiologique** on note une zone d'alvéolyse dans le secteur dentaire inférieur

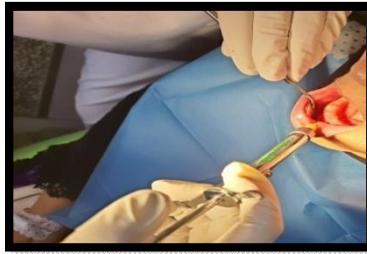
### 3- Prise en charge :

- Motivation à l'hygiène buccodentaire
- Résection de la lésion osseuse

**Protocole opératoire : le même protocole a été préconisé pour cette patiente.**



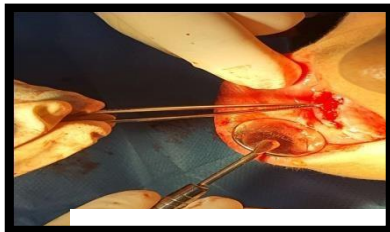
Prf



Anesthésie



Curetage



Mise en place de la membrane



Sutures

Figure 11 : Protocole opératoire.

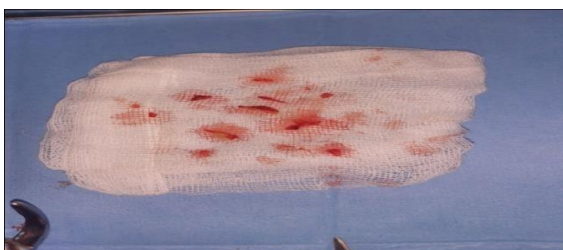


Figure 12 : Tissue nécrose

-la pièce opératoire est envoyée au laboratoire d'anatomo-pathologie pour l'examination .

- La patiente est programmée pour des séances de contrôles : après une semaine, 2 semaines , 3 semaines



Figure 13 : Contrôle après 1 semaine



Figure 14 : Contrôle après 2 semaines

➤ **Mauvaise cicatrisation et ceci en raison du :**

- ✓ Manque d'hygiène
- ✓ Diamètre de l'atteinte osseuse
- ✓ Quantité de sang prélevé insuffisant (c'était très difficile de piquer la patiente)

- Chez cette patiente il y a eu un deuxième site d'ostéonécrose après l'extraction de la 11 et 12
- La patiente a été programmée pour une prise en charge ultérieure à notre niveau.



Figure 14 : 2eme site d'ostéonécrose.

### 3eme cas Clinique:

#### 1-Anamnèse :

- Il s'agit de mme MF ,âgé de 39 ans, de Tizi Ouzou.
- Orientée par confrère de service d'Oncologie Médicale Adulte de Tizi Ouzou pour remise en état de la cavité buccale.
- Antécédents généraux : cancer de sein avec métastases osseuses.
- Candidat au traitement Anti angiogénique (Dénosumab).
- Dans quelle indication : néoplasie mammaire.

#### 2-Examen clinique :

##### Examen exobuccal :

La patiente ne présente aucune inflammation cutanée, ni de problèmes au niveau articulaires et / ou musculaires.

##### Examen endobuccale :

D'après l'examen clinique et radiologique on observe :

Une gencive saine (absence d'inflammation ) .

Indice CAO :

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
	A		A	A	A	O	O	O	O	A	C	C		A	
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
	A		A								A	A	A		

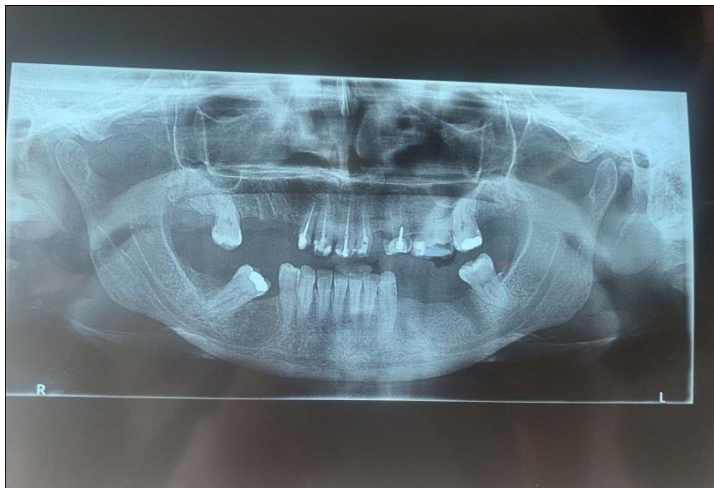


Figure 15 : radio panoramique

**Examen radiologique** : on note une réaction péri apical sur la 46

#### 3-Prise en charge :

- Motivation a l'hygiène buccodentaire.
- Les dents à extraire : la 46.

- Prise en charge au service de parodontologie pour un détartrage et polissage.

### 3- Démarche thérapeutique :

#### Protocole opératoire :

- Pose du Champ opératoire.
- Antisepsie.
- Anesthésie locorégionale sans vasoconstricteur + para apicale.
- Syndesmotomie.
- Luxation.
- Prise au davier.
- Curetage.
- Lavage du site au sérum physiologique.
- Sutures hermétiques.
- Conseils postopératoires.
- Prescription : ATB + antalgique + BDB.



Anesthésie loco régionale



Anesthésie para apicale



Luxation.



Prise au davier



Extraction



curetage



suture

Figure16 :protocole opératoire.



Figure 17 :Bonne cicatrisation avec fermeture de la plaie.

- Il s'agit de: **M.A** âgé de **60ans**.
- Motif de consultation : Orientée par un confrère de service d'Oncologie Médicale Adulte de Tizi-Ouzou pour une dénudation osseuse .

- Antécédents généraux : néoplasie de la vessie.
- Candidat au traitement Anti-angiogénique (Xgeva) arrêté depuis 1 ans.

## 2- Examen clinique:

### Examen exobuccal:

Le patient ne présente aucune inflammation cutanée, ni de problèmes au niveau articulaires et/ ou musculaires.

### Examen endobuccale:

- Le patient présente un foyer nécrotique
- Sur le plan dentaire : **édentée totale**



Figure 17 : foyer d'exposition osseuse.



Figure 18 : Rx panoramique.

**Examen radiologique :** on note une image radioclaire dans le secteur droit inferieur

### Protocole opératoire :

Le patiente est sous couverture antibiotique

- Pose du Champ opératoire.
- Antisepsie.
- Anesthésie locale sans vasoconstricteur.
- Incision et décollement d'un lambeau de pleine épaisseur en regard su site nécrosé .
- Exérèse du séquestre osseux et envoi a l'anatomo-pathologie .

- Curetage .
- Elimination des bords osseux iatrogènes en regard de la lesion .
- Lavage du site au sérum physiologique.
- Sutures.
- Conseils post opératoires.
- poursuite : ATB + antalgique +BDB .



Figure 19 : plateau d'instruments.



Figure 20 : exérèse du séquestre osseux .

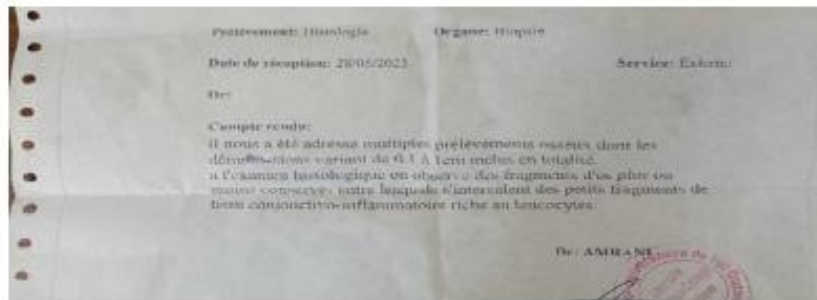


Figure 21 : Sutures.



Figure 22 : Fragments osseux du site nécrosé

**Figure 24:**  
la pièce opératoire est envoyée au laboratoire pour l'examination ,le résultat est en faveur  
d'une osteochemionerose



**Figure 25:**  
• Contrôles post opératoire : Malheureusement, le patient n'a pas coopéré aux séances de  
contrôle, il s'est présenté après un mois de l'acte.



une très bonne cicatrisation avec couleur homogène de la muqueuse.

## CONCLUSION :

Les connaissances acquises au cours de ces dernières décennies sur la physiopathologie de l'ONM ainsi que les mécanismes impliqués qui pourraient être ciblés pour des approches thérapeutiques ont permis une prise en charge optimale de cette pathologie. Néanmoins, de nombreux points restent encore à étudier concernant la prise en charge de ses patients. La MRONJ peut entraîner une réduction de la qualité de vie dû à la présence d'infections, de douleurs chroniques, et la perte des dents pouvant générer une altération de la fonction, entraînant certes un préjudice fonctionnel avec le risque de dénutrition, un préjudice esthétique et parfois une altération de l'état général pouvant aboutir au décès du patient. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour la prise en charge des ONM. Le pronostic, l'espérance de vie et la capacité d'un patient à faire face à sa/ses lésions d'ONM sont les facteurs primordiaux. Une lésion de taille similaire aura un impact différent selon le patient. Certains seront asymptomatiques, quand d'autres auront de réelles difficultés. (25) Un suivi bucco-dentaire régulier, des mesures d'hygiène rigoureuses et la sensibilisation du patient sur l'importance d'un engagement à vie sont essentiels afin de réduire le risque d'ONM. Les stratégies de prévention et le diagnostic précoce de l'ONM permettent de réduire efficacement le risque de son développement. Les thérapeutiques diffèrent en fonction du stade dans un premier temps mais aussi en fonction des pays. La littérature actuelle suggère que le traitement non chirurgical pourrait entraîner des résultats à long terme moins satisfaisant que le traitement chirurgical. Les praticiens se réfèrent généralement aux recommandations de leurs pays. Le développement des traitements adjuvants est encourageant. D'après les études décrites, l'élimination de l'os nécrosé de manière chirurgicale associé au traitement antibactérien semblent être la prise en charge la plus adaptée. Il n'y a pas d'intérêt à conserver l'os nécrosé sauf si le patient présente une contre-indication chirurgicale. La sensibilisation des patients aux complications du traitement doit être une partie majeure de la prise en charge. Une approche multidisciplinaire standardisée entre les cliniciens impliqués dans le traitement doit être adoptée afin d'améliorer la qualité des thérapeutiques et d'améliorer la qualité de vie du patient. (23) Pour aider les cliniciens à mettre en place les soins recommandés, la figure 9 illustre un parcours de soins qui comprend le réseau de communication interprofessionnelle. Cela peut aider les praticiens sur les discussions possibles lors des rencontres avec le patient, l'oncologue, le dentiste ou le spécialiste.

La bibliographie :

1. « Tissus osseux et consolidation » (Cours DESC Chirurgie Infantile Pr Lechevallier Collège Hospitalo-universitaire de Chirurgie Pédiatrique) Manon BACHY Hervé Petite, Morad Bensidhoum, Didier Hannouche
2. Dr Frank H. Netter. s. d. ATLAS ANATOMIE HUMAINE
3. Mooc-histofrance université numérique, université deliege « introduction à l'histologie : exploration des tissus du corps humain » .
4. Médecine des arts « Maxillaire supérieur. Anatomie artistique ».
5. Le manuel MSD « OS » -Alexandra Villa-Forte , MD, MPH, Clevel and Clinic
6. Revue/Révision complète avr. 2022
7. « Sémiologie osseuse Généralités » Pr HLNS .DEBBACHE Université Constantine3.Faculté de Médecine. Département de Médecine 2019
8. Livre manuel d'implantologie clinique De Mithrida de Davarpanah, Serge Szmukler-Moncler, Philippe Rajzbaum, Keyvan Davarpanah, Georgy Demurashvili.
9. LIVRE atlas d'anatomie implantaire de Jean –François Gaudy, Bernard Cannas, Luc Gillot, Thierry Gorce, Jean-Luc Charrier.
10. Denta livre dr A.amine anatomie dentaire Françoise Tilotta (Maître de conférences, praticien hospitalier, université Paris Descartes) Alain Lautrou (Professeur émérite, université Paris Descartes) Gérard Lévy(Professeur émérite, université Paris Descartes)
11. Thèse : « Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie » réalisé par Juliette Annane .
12. Livre parodontologie de Herbert F,WolfNN
13. Livre atlas d'histologie fonctionnelle de wheater page 257 .
14. Passeport sante « Périoste » : tout savoir sur cette partie du corps
15. Thèse Modélisation numérique de l'os mandappliquee a l implotologie dentaire .
16. « Histologie des os maxillaires consiel dentaire » Dr haute ville
17. Odontologie Parodontologie Dentisterie implantaire volume 1 ;médecine parodontal sous la direction: Philipe bouchard
18. Thèse « La prise en charge implantaire des patients sous antirésorbeurs osseux : biphosphonates et anticorps monoclonaux » réalisé par Léa Sebban .
19. Goldberg M. Os des maxillaires et de la mandibule. EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale 2016;11(2):1-13 [Article 22-007-M-15]
20. Histologie et biologie de milieu buccal ; Goldeberg
21. Histologie des tissus J.Poirier,M.Catala,J.-M.Andr2,R.Gherardi,J.-F.Bernaudin
22. Histologie et cytologie de l'os normale. Emc.P.Chavassieux.P .Meunier23
23. Ostéonécrose des maxillaire due au biphosphonates : mise en point .Médecine buccale VOL.14,N°2008 page 5-18
24. Anatomie descriptive topographique fonctionnelle et clinique Dr TAIBI.A université oran1.
25. Emmanuel Masson-Regnault, Mathilde Fénelon, Sylvain Catros «La cicatrisation : implications cliniques » Publié le 08.04.2016. Paru dans Réalités Cliniques n°1 - 15 mars 2016
26. Centre de formation à Rouen, France (MTC) « Cicatrisation osseuse alvéolaire ». Module 1. Moizan Hervé publié en 2020.
27. Cours « Les ostéites » - 3eme année - Dr Boufatit , 2018
28. HABOUZIT Albane. s. d. « Les ostéochimionécroses des maxillaires : quelles solutions

thérapeutiques ».2015

29. REVUE Médicale de l'HMRO. 2022. « Nécrose des maxillaires liée aux médicaments : à propos de deux cas et revue de littérature. » 9 N°1.
30. REVUE médicale SUISSE. 2005. « Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des bisphosphonates ».
31. SAGE-JOURNALS . Richard A. Pollock, MD, Ted W. Brown, David M. Rubin - 2015. « "Phossy Jaw" and "Bis-phossy Jaw" of the 19th and the 21st Centuries: The Diuturnity of John Walker and the Friction Match ».
32. Cédric Retornaz. 2015. « Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie : moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir ». UNIVERSITE DE LORRAINE.
33. Pharmacritique. 2012. « Fractures atypiques du fémur sous bisphosphonates effet indésirable reconnu par santé canada et l'Afssaps ».
34. Emilie DEVAUX. 2014. « Ostéochimionécrose des maxillaires induits par les bisphosphonates : étude rétrospective sur trois ans réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine ».
35. Thèse : Les traitements anti résorbeurs publié le 07 Décembre 2017.
36. Thèse : Étude clinique rétrospective sur l'ostéochimionécrose des maxillaires induite par le Dénosumab 2017.
37. Thèse Modélisation numérique de l'os mandaplique a l implantologie dentaire
38. Prévention et nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'ostéoporose par madame Justine meunier
39. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches Thomas Lombard,1,2 Virginie Neirinckx,1 Bernard Rogister,1,3 Yves Gilon,2 and SabineWislet1.
40. Site:<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/bisphosphonates>
41. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale-Pharmacomedical.org- «Bisphosphonates », 2017 .
42. « Ostéonécrose des maxillaires due au biposphonates : mise en point » -Semaan Abi Najm, Philippe Lesclous, Tommaso Lombardi, Imen Bouzouita, Jean-Pierre Carrel, Jacky Samson Médecine buccale VOL.14,N°2008 page 5-18
43. Thèse : « Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie » - Juliette Annane.
44. Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire: mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy [Rapport] / aut. Viennet Diane / Sciences pharmaceutiques ; UNIVERSITE DE LORRAINE. - [s.l.] : hal-01734191, 2012
45. Bisphosphonates in Medical Practice Reiner Bartl, Bertha Frisch, Emmo von Tresckow ,Christoph Bartl.
46. Safety of bisphosphonates : Michael Pazianas a, Bo Abrahamsen
47. Adverse Effects of Bisphosphonates ,Bo Abrahamsen
48. InfoCancer - ARCAGY-GINECO. s. d. « Thérapies Ciblées », 2022 édition.
49. Modélisation par éléments finis des effets des médicaments sur la résistance de l'os [Rapport] / aut. Boughattas Mohamed Hafedh / Université D'orléans. - [s.l.] : HAL, 2017.pp. 79,80.

50. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2021: RCP Evenity. 2021: pp. 1,2,3,11. EA-21/0078.
51. Evenity [Rapport]. - Mississauga (Ontario) : Amgen Canada Inc, 2019 . - pp. 4,5,6,7,8,20 - :197713.
52. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bevacizumab-22676.html>
53. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf)
54. Les patients sous biphosphonates: conduites à tenir en chirurgie buccale [Rapport] / aut. Le fevre Éric / Médecine humaine et pathologie. ; La Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice. - [s.l.] : dumas-00943562, 2014. - pp. 48,49,53,54.
55. Osteonecrose de la machoire et bisphosphonates quoi de neuf [Rapport] / aut. Brissaud Philippe. - 2009. - p. 2.
56. L'ostéochimionécrose des maxillaires en France, épidémiologie et sous-déclaration [Rapport] / aut. Legendre Quentin / Médecine humaine et pathologie ; UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES. - [s.l.] : dumas-03332048, 2020. - pp. 29,33.
57. Osteonecroses de la machoire et bisphosphonates : [Rapport] / aut. GAVARD Marylaure. - [s.l.] : UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE, 2009. - p. 42,44,46,47.
58. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de Bonne Pratique Juillet 2013.p10 11
59. Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque par Mathieu Gunepin 2013 P25 26
60. Livre manuel de chirurgie orale technique de réalisation pratique maitrise et exercice raisonné au quotidien , Daniel PERRIN , Victorin AHOSSI,Patrick LARRAS ,Arnaud LAFON ,Eric GERARD
61. Med Buccale Chir Buccale 2010SFMBCB, 2013 [www.mbcjournal.org](http://www.mbcjournal.org) Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque .
62. Docteur Abdou BA < Facteurs Buccaux De Risque De L'ostéonécrose Des Maxillaires Associée Aux Biphosphonates : Revue De La Littérature > 2018 p12
63. Médecine humaine et pathologie. 2014. Ffdumas p69
64. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ,Position Paper Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update
65. K. COHEN, «LES TRAITEMENTS DE L'OSTEONÉCROSE DES MAXILLAIRES DUE AUX BISPHOSPHONATES,» 2018.
66. Med Buccale Chir Buccale 2010SFMBCB, 2013 [www.mbcjournal.org](http://www.mbcjournal.org)Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteursde risque
67. Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study [Rapport] / aut. studyCarla Ida Ripamontia , Enrico Cislaghia, Luigi Mariani, Massimo Maniezzob. - 2011. 13
68. Essor d'un nouvel inhibiteur de la résorption osseuse dans les traitements de

- l'ostéoporose et en cancérologie ; le Denosumab. Répercussions en chirurgie orale : étude d'un cas niçois. [Rapport] / aut. JOURNO JULIEN. - [s.l.] : LA FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE DE NICE, 2018. - pp. 59,60,61 . - 42-57-18-18. 12**
- 69. Intérêt de la fibrine riche en plaquettes (PRF) en chirurgie orale Audrey Terdjman 2017 P08 09.**
- 70. Du PRF à l'i-PRF, intérêts en implantologie par Coquet Ophélie 2019 P10 11 12 13 14 15 16 17 24 26 .**
- 71. Short-term perioperative teriparatide therapy for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats Dr. Mohammad Zandi 2017 .**
- 72. Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible: Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone [rhPTH(1-34)] .Richard P. Harper 2006 .**
- 73. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par Biphosphonate**
- 74. [https://www.google.com/search?q=anatomie+de+maxillaire&client=ms-android-samsung-gj-rev1&prmd=ivnx&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiJyIP5lev1AhUmwAIHHQA vBKkQ\\_AUoAXoECAIQAAQ&biw=412&bih=733&dpr=1.75#imgrc=ZYdYb9ud4eIGIM&imgdii=rxVws1J\\_nAcQ3M](https://www.google.com/search?q=anatomie+de+maxillaire&client=ms-android-samsung-gj-rev1&prmd=ivnx&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiJyIP5lev1AhUmwAIHHQA vBKkQ_AUoAXoECAIQAAQ&biw=412&bih=733&dpr=1.75#imgrc=ZYdYb9ud4eIGIM&imgdii=rxVws1J_nAcQ3M)**
- 75. Prise en charge odonto stomatologique de l'ostéonécrose des maxillaires**
- 76. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Implantologie et Biphosphonates : recommandations de bonne pratique**
- 77. [En ligne]. 2012 [consulté le 09/07/2014].**
- 78. GALL P. Implants et biphosphonates : Evaluation du risque d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié et l'ostéoradionécrose. 08 novembre 2010**
- 79. Hellstein J, Adler R, Jacobsen P, Kalmar J, Koka S, Migliorati C, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment osteoporosis.**
- 80. Recommendations from the American Dental Association Council**
- 81. Scientific Affairs [en ligne]. 2011 [consulté le 24/06/2014].**
- 82. <https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/traitements-aux-biphosphonates-et-implantologie-mise-au-point.html>**
- 83. Bisphosphonates et osteonecroses des maxillaires : etat actuel des connaissances pautigny Mélanie Le 11 juillet 2007 .**
- 84. La prise en charge des patients sous anti-résorptifs en chirurgie buccale UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF -1- FACULTÉ DE MÉDECINE 2022**

**ANNEXE 01 : Fiche clinique de notre étude.**

SERVICE PATHOLOGIE BUCCO-DENTAIRE

**FICHE CLINIQUE**

**Patient :**

**Nom :**.....

**Prénom :**.....

**l'âge :**.....

**Numéro de téléphone :**



SERVICE PATHOLOGIE BUCCO-DENTAIRE

- ✓ Partielle=
  - ✓ Fixe=
  - ✓ Amovible=
- 
- *Présence de foyer de l'ONM :*  
*Si oui :*
    - ✓ *L'aspect clinique :*
  
    - ✓ *L'aspect radiologique :*

**ANNEXE 02 : Recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse (84)**

Auteurs	Année	Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates oraux	Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates en IV
International Myeloma Foundation [8]	2004		6,2%
Bamias et coll. [148]	2005		6,7%
Zervas et coll. [8]	2006		9%
Sambrook et coll. [51]	2006	0,1% avec alendronate	
Woo et coll. [8]	2006		6 à 10%
Brados et coll.	2006		6,7%
Hoff et coll. [54]	2006		1 à 3%
Khosla et coll. [78]	2007	0,001 à 0,01%	1 à 10%
Bilezikian et coll. [183]	2006	0,001 à 0,0025%	
Mavrokoki et coll. [8,180]	2007	0,01 à 0,04% sans chirurgie 0,09 à 0,34% avec avulsion	0,88 à 1,15% sans chirurgie 6,67 à 9,1% avec chirurgie
Madrid et coll. [181]	2007		5 à 11%
AFFSAPS [182]	2007	0,001%	0,8 à 12%
Rizzoli et coll. [184]	2008	0,005%	

**ANNEXE 03** : La liste des applications du PRF de Choukroun en chirurgie orale (84)

En parodontie	En ingénierie tissulaire	En endodontie	En orthodontie	En chirurgie orale et maxillo-faciale
Sur des défauts intro-osseux	Culture in vitro de cellules osseuses du périoste/ cellules mésenchymateuses Et faire du PRF un bioguide	Traitement des apex ouverts	Orthodontie accélérée par corticotomie segmentaire <sup>98</sup>	Comme matériau de comblement après une extraction ou pour des défauts osseux (préservation alvéolaire, cas d'ostéites)
Sur les récessions parodontales		Régénération pulpo- dentinaire		Augmentation du volume osseux lors d'un sinus lift
Pour la Régénération Tissulaire Guidée (RTG): rôle de la membrane		En combinaison avec le MTA dans le cas d'apexification <sup>100</sup>		Blessures nerveuse : latéralisations du nerf alvéolaire <sup>99</sup>
Pour le traitement des lésions péri-apicales		Comblent des défauts intra-osseux après une chirurgie endodontique <sup>102</sup> .		Lésions kystiques <sup>101</sup>
Améliorer la cicatrisation des plaies palatines après une greffe libre conjonctive				Réimplantation dentaire
	Lors de traitements de Régénération osseuse guidée (ROG).			
		Lors de pathologies muqueuses <sup>103</sup>		
		Pour les péri-implantites		
		Lors de distraction osseuse		
		Fermeture d'une plaie osseuse et/ou muqueuse		
		Prévention des complications hémorragiques après une extraction chez des patients sous anticoagulants.		
		Cicatrisation des palais fendus		
		Meilleure manipulation des greffes osseuse en association avec le bio oss ou l'os autologue.		
		Traitement d'une Communication Bucco-Sinusienne (CBS)		

**ANNEXE 04** : Classification des principaux biphosphonates intraveineux utilisés en cancérologie pour la prise en charge des métastases osseuses.(84)

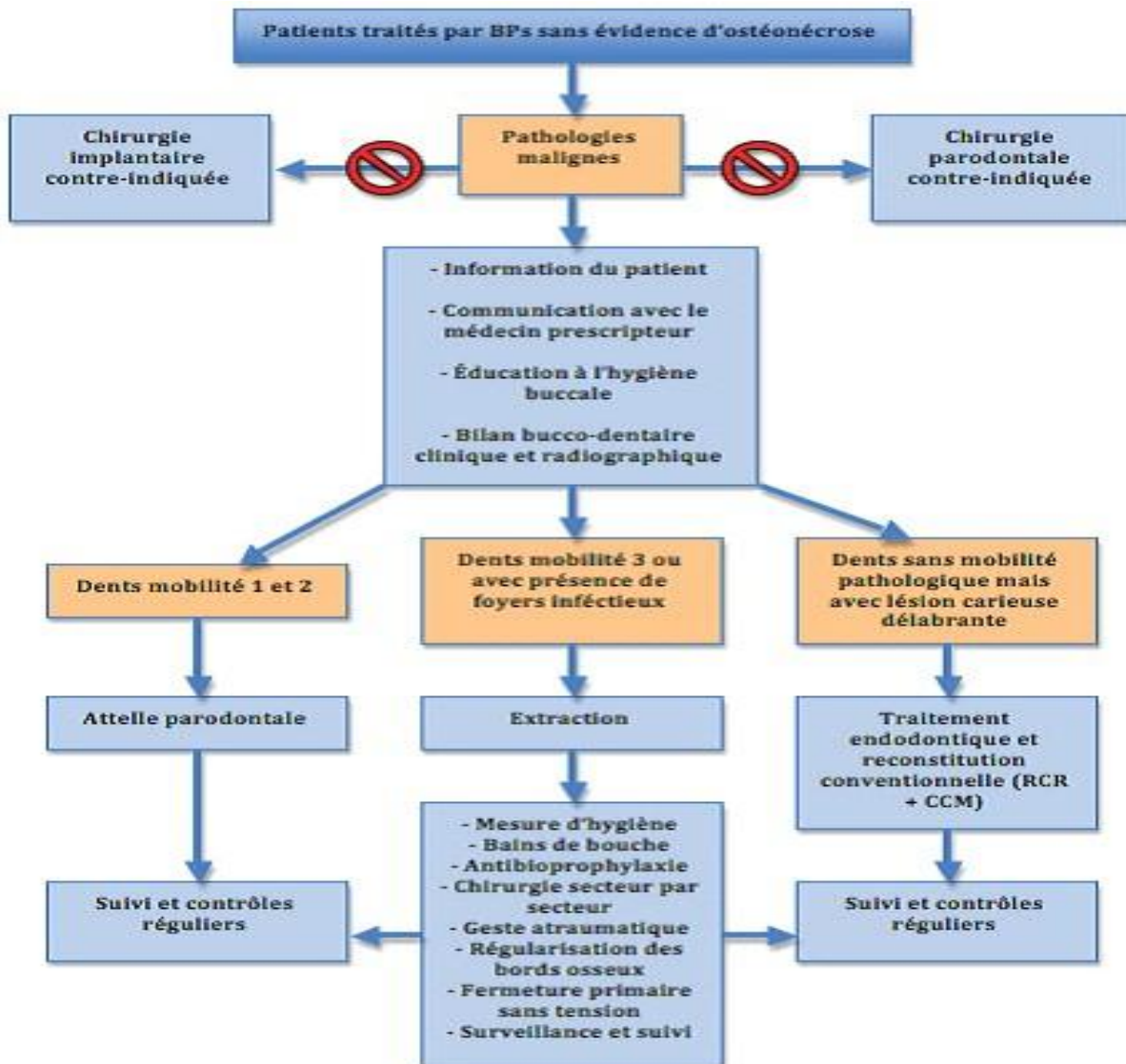
DCI	Nom commercial	Présentation	Laboratoire
Ibandronate	Bondronat <sup>®</sup>	6 mg/6 mL 2 mg/2 mL	Roche
Pamidronate	Aredia <sup>®</sup>	90 mg/10 mL	Novartis Pharma
		60 mg/10 mL	
		15 mg/5 mL	
	Ostepam <sup>®</sup>	90 mg/6 mL	Nordic Pharma
		60 mg/4 mL	
		30 mg/2 mL	
		15 mg/1 mL	
	Pamidronate Faulding <sup>®</sup>	90 mg/10 mL	Faulding Pharmaceuticals
		60 mg/10 mL	
		30 mg/10 mL	
		15 mg/5 mL	
Zolédronate	Zometa <sup>®</sup>	4 mg/5 mL	Novartis Pharma

*ANNEXE 05* : Traitement par biphosphonate des tumeurs solides.(84)

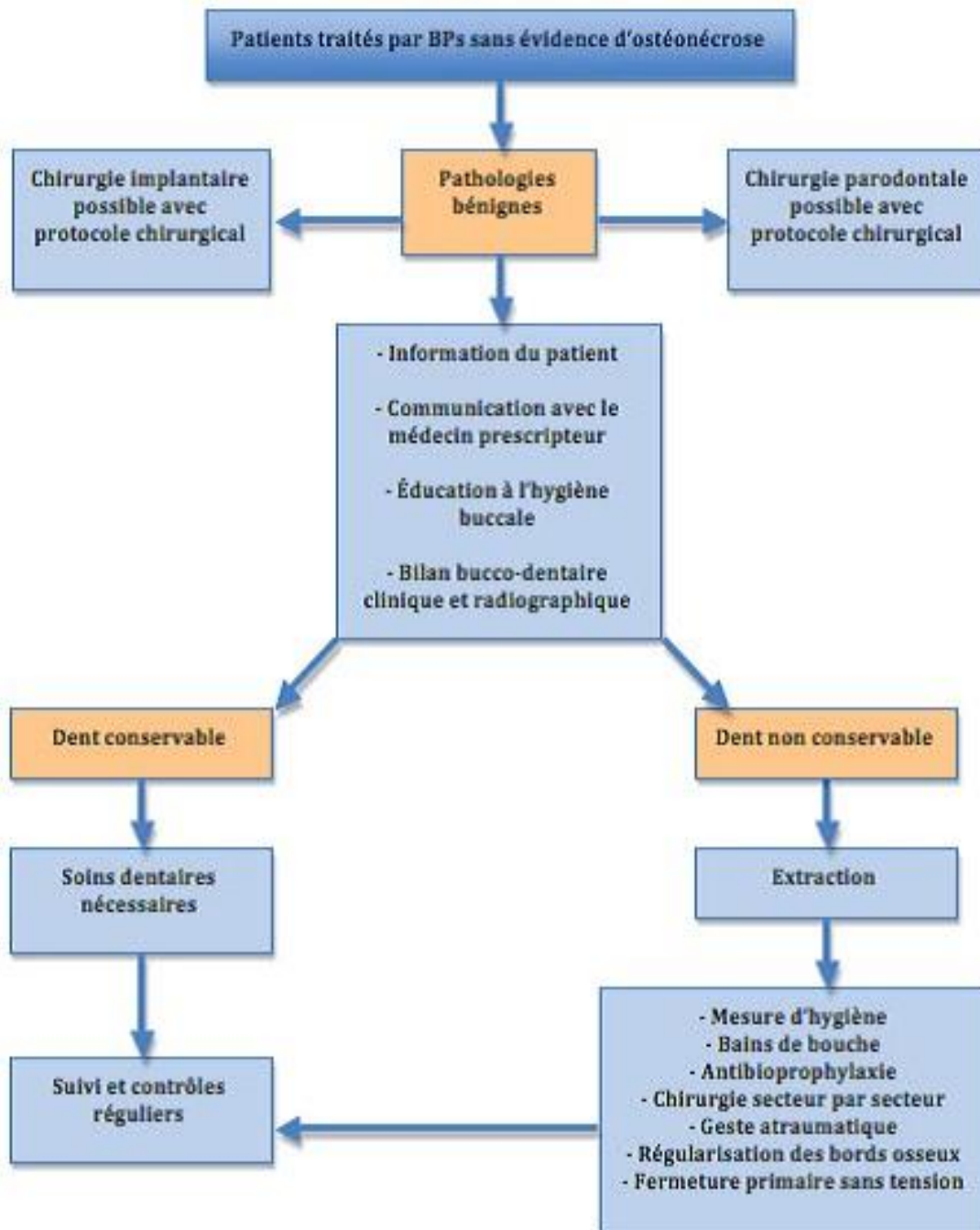
**ANNEXE 06** : Risque de survenue d'ONM pour chaque substance ou association de substances.  
(84)

Substance ou associations de substances	Risque de survenue d'ONM (en %)
Aucun traitement	0 à 0,019
Acide zolédronique Zometa®	1
Dénosumab Xgeva®	0,7 à 2,4
Bevacizumab	0,2 à 0,5
Sunitinib	NC
Bevacizumab + Acide zolédronique	0,9 à 2,4
Sunitinib + Acide zolédronique	10%
Bevacizumab + Dénosumab	NC
Sunitinib + Dénosumab	NC

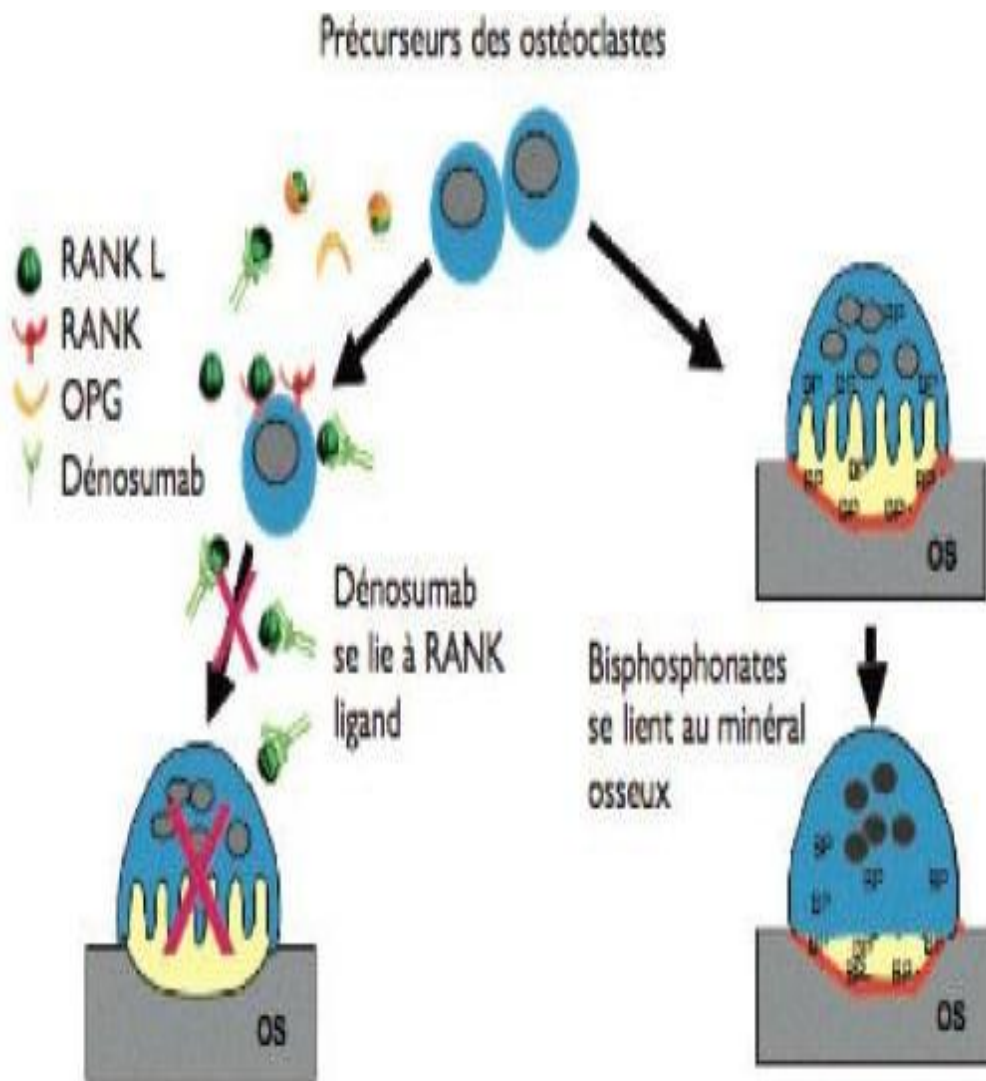
**ANNEXE 07 :** Prise en charge des patients traités par biphosphonates pour une affection maligne  
(84)



**ANNEXE 08** : Prise en charge des patients traités par biphosphonates pour une affection  
bénigne.(84)



ANNEXE 09 : Différences dans le mode d'action du denosumab et des biphosphonate.(84)



**L'ostéonécrose des maxillaires post extractionnelle d'origine chimique: cas cliniques du service de PBD à la clinique A.HANNACHI - TIZI-OUZOU. (2022/2023)**

**Résumé :**

L'ostéochimionécrose des maxillaires est un effet secondaire bien connu des traitements par biphosphonates. Plus récemment, des cas d'ostéochimionécroses ont aussi été rapportés chez des patients traités par dénosumab en l'absence d'antécédent de traitement par biphosphonates. Dernièrement, l'emploi de nouveaux anti-angiogéniques tel le bévacizumab ou le sunitinib, utilisé dans le traitement des métastases osseuses, ont également été la cause de survenue d'ostéochimionécrose.

La majorité des cas d'ostéochimionécroses apparaissent après réalisation d'un acte invasif mais certains cas se développent spontanément. De nombreuses études et recommandations ont été publiées sans qu'aucun consensus sur la prise en charge des patients n'ait été adopté.

L'objectif de cette thèse est de préciser la physiopathologie, l'incidence et les différents traitements de cette pathologie.

**Abstract :**

Osteonecrosis of the jaw is a well-known side effect of bisphosphonate treatments. More recently, cases of osteonecrosis have also been reported in patients treated with denosumab without a history of bisphosphonate treatment. Additionally, the use of new anti-angiogenic agents such as bevacizumab or sunitinib, used in the treatment of bone metastases, has also been associated with the occurrence of osteonecrosis. The majority of osteonecrosis cases occur following an invasive procedure, but some cases develop spontaneously. Numerous studies and recommendations have been published without reaching a consensus on the management of patients. The objective of this thesis is to clarify the pathophysiology, incidence, and various treatments for this condition.