

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DENTAIRE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

INTITULÉ

**L'OSTEOCHIMIONECROSE DES MAXILLAIRES :
NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES**

Soutenu publiquement le 03 juillet 2023

Par :

- Abbas Henni Hafssa
- Addi Ranine
- Ainzerga Sabrina
- Announ Khaoula
- Hernafi Sarah

Encadré par

- **Docteur Ayoune.S.** Maître-assistant en pathologie bucco-dentaire

Devant le jury composé de :

Présidente : Docteur Boulmerka.S. Maître-assistante en pathologie bucco-dentaire

Examinatrice : Docteur Maouene.S. Maître-assistante en pathologie bucco-dentaire

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

À notre promoteur, Dr Ayoune S

Maître-assistant en pathologie bucco-dentaire

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour votre soutien et votre encadrement tout au long de notre travail. Votre expertise, votre patience et votre dévouement ont été d'une aide inestimable pour notre réussite.

À notre présidente de jury, Dr Boulmerka S

Maître-assistante en pathologie bucco-dentaire

Nous souhaitons vous remercier d'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de mémoire. Nous vous remercions de votre implication dans la formation rigoureuse et bienveillante au sein du service de pathologie bucco-dentaire. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre examinatrice, Dr Maouene S

Maître-assistante en pathologie bucco-dentaire

Merci d'avoir accepté de siéger parmi nos jurys de mémoire, nous vous remercions pour votre lecture attentive de notre travail, ainsi que pour les remarques que vous nous adresserez lors de notre soutenance afin d'améliorer notre travail

À nos chères résidentes de service pathologie buccodentaire

Dr Chaabane.W, Dr Touil.M et Dr Si Saber.A

Nous tenons à vous exprimer notre sincère reconnaissance pour votre dévouement et votre engagement exceptionnel tout au long de notre parcours. Votre volonté de partager vos connaissances et de nous guider dans notre progression a contribué à notre réussite et nous vous en sommes profondément reconnaissantes.

Dédicaces

Je voudrais exprimer toute ma gratitude envers le bon **Dieu**, le Tout-Puissant, le Miséricordieux et le Clément, pour m'avoir guidée et pour m'avoir accordée la force et la volonté nécessaires pour atteindre mes objectifs jusqu'au bout.

Je dédie ce travail à :

Mon cher papa

Je tiens à te remercier du fond du cœur pour ton soutien inconditionnel tout au long de mon cursus. Tu as été une source constante de motivation et d'encouragement et c'est grâce à toi que j'ai pu surmonter les défis et réussir. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir été mon roc pendant cette période.

Ma chère maman

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers toi pour ton amour et ton soutien sans faille tout au long de mon parcours. Tu as été ma source d'inspiration et ma confidente la plus précieuse. Grâce à ta force et à ton dévouement, j'ai pu atteindre mes objectifs et je ne pourrai jamais te remercier assez pour tout ce que tu as fait.

Mes jolies sœurs Chahrazed, Ibtihel, Manel et Marwa, et à mon cher frère Billel

Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre soutien inestimable. Vous avez toujours cru en moi et je suis honorée de vous avoir à mes côtés. **A mon petit frère Ayoub**, Même si tu ne peux pas encore comprendre l'ampleur de mon parcours, ta présence dans ma vie a été un cadeau inestimable. Merci de m'apporter une dose de joie et d'innocence dans chaque journée. Je t'aime énormément et je serai toujours là pour toi.

Ma meilleure amie et ma grande sœur Ines

Ta présence dans ma vie a été un cadeau précieux. Les moments que nous avons partagés, les rires et les larmes, ont rendu mon parcours étudiant plus significatif. Tu m'as toujours encouragée à croire en moi et à poursuivre mes rêves, même lorsque j'avais des doutes. Je suis extrêmement reconnaissante d'avoir une grande sœur aussi exceptionnelle que toi.

My partners in crime and my best friends Sara et Abire

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour être mes meilleures amies et m'avoir soutenue tout au long de mon cursus. Sarah, Tu as été bien plus qu'une amie, tu as été mon roc, ma confidente et ma source de réconfort. Nos débats animés m'ont poussé à réfléchir de manière critique et ont finalement renforcé notre amitié. Abir, tu m'as écoutée, encouragée et poussée à donner le meilleur de moi-même. Merci d'être toujours là pour moi.

Mon cher fiancé

Merci d'être présent à mes côtés, de m'encourager et de me soutenir dans toutes les situations. Ta présence réconfortante est un cadeau précieux que je chéris chaque jour.

Khaoula Announ

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu tout puissant de m'avoir donné la force pour survivre, le courage et la patience pour dépasser toutes les difficultés pour que j'atteindre mon objectif.

Je dédie ce mémoire ...

- **Au personnes les plus chère à mon cœur, mon père** allah yerhmo et qu'il l'accueille dans son vaste paradis et **ma chère maman** qui m'a apporté un soutien tant psychologique que financier, je te remercie pour ton amour inconditionnel tes efforts et tes conseils qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui ; Cette réussite est donc un peu la mienne, mais surtout beaucoup la votre.

- **A ma sœur Meriem et mon frère Madjid**, qui m'ont toujours soutenu et m'encouragez durant tous ces années d'études, je les remercie énormément pour ce grand amour fraternel.

- **A ma grand-mère Mamima**, merci pour vos conseils, vos douaa et de toujours avoir cru en moi que dieu le plus puissant vous accorde de la santé, bonheur, et vous préserve de tout mal.

- **A khalou Ahmed**, je te remercie pour ta présence inconditionnelle à mes côtés, pour ton soutien et merci d'être un deuxième père pour moi je n'oublierai jamais tes efforts pour me rendre à chaque fois si heureuse je t'aime énormément khalou.

- **A ma tante Fetouma, ma deuxième soeur Meriem, ma cousine Maïssa et mon neveu Saber**, mon bout de chou, qui peut me faire rire même quand je n'ai pas envie de sourire.

- **A mes très chères amies, à ma famille**, a ceux qui ont été là, de près comme de loin, A tous ceux qui ont cru en moi et m'ont portée par leurs conseils et leur présence durant ces dernières années, du fond du cœur, merci.

Ain zerga Sabrina

C'est avec un grand plaisir que je réserve ces quelques lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant, qui m'a donné la force, la santé, la patience le courage et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la science et de la connaissance et d'accomplir ce travail dans les meilleures conditions.

Je dédie ce mémoire

Aux 2 personnes les plus chers de ma vie : **Mes parents**. Merci de m'avoir permis de faire de telles études, 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 reconnaissante.

A ma Mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

A mon père, qui peut être fier par le résultat de longues années de sacrifices juste pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit, merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A mes **chères sœurs Wissem et Ilhem**, Mon **cher frère Sofiane** merci pour votre soutien inconditionnel et votre encouragement je suis profondément reconnaissante.

A ma **grand-mère** qui n'a jamais cessé de m'encourager et de me soutenir merci d'avoir été là pour moi.

A **mon grand-père** que dieu l'accueille dans son vaste paradis, merci pour ton soutien et tes précieux conseils.

A mes chères amies qui étaient toujours là pour m'aider à avancer, merci d'avoir toujours été disponibles pour moi.

A ma très **chère famille**, Merci infiniment.

Enfin à tous ceux qui m'ont encouragé de près ou de loin.

Hernafi Sarah

Je dédie ce mémoire ...

Tout d'abord à **Dieu** tout puissant qui m'a donné le courage, la force et la patience d'achever mon objectif.

A mon cher papa, merci pour tout, pour cette vie géniale que j'ai, pour votre soutien et votre présence dans tout ce que j'entreprends. Merci d'être le pilier de ma vie. Cette réussite est donc un peu la mienne, mais surtout beaucoup la vôtre.

A ma chère maman, merci pour tout, merci pour ta patience et ton soutien inconditionnel, merci pour ta confiance ta générosité et tes sacrifices, tu m'as toujours supporté dans mes moments de doutes et d'angoisse. Rien n'aurait été possible sans toi. Je vous suis éternellement reconnaissante.

A ma sœur Rawnek et mon frère Ashraf, qui étaient toujours là pour me reconforter et m'aider à avancer ; tout ce que vous avez fait signifie beaucoup pour moi, Merci.

A ma **grand-mère** qui est toujours fière de moi.

A la mémoire de **mon grand-père** qui aurait été très fier de moi aujourd'hui, je voulais tellement que tu sois à mes côtés.

A toute personne qui m'a aidé, qui m'a appris un mot, qui a prié pour moi, je vous suis reconnaissante.

Addi Ranine

Tout d'abord à **Dieu** tout puissant qui m'a donné le courage, la force et la patience d'achever mon objectif.

A ma **chère maman SLIMANE MANEL**, merci d'avoir toujours été une oreille attentive, toi qui m'as tout appris et qui m'a toujours soutenue et supportée dans mes moments de doute et d'angoisse et ta gentillesse infinie que seule une mère comme toi sais donner, Merci d'avoir toujours été là pour moi. Sans toi je ne serais pas là aujourd'hui.

A mon **cher papa DJILALI**, je ne te remercierai jamais assez pour toutes les valeurs et les principes que tu m'as appris, tes encouragements et ton soutien .je te remercie d'être un aussi merveilleux papa dont je suis si fière.

A mes **Grands-Parents** qui auraient été très fiers de moi aujourd'hui. Surtout Mon grand-père j'aurais aimé que tu sois avec moi, que dieu leur accueil dans son paradis

A ma **sœur AICHA** et mes **frères Anes et Abedelrahim** je vous aime tellement.

A mes **Tantes Sabrina et Radia et Rima et Amina et Zakia** qui ont toujours été là pour moi. Merci pour votre soutien inconditionnel et vos encouragements, je vous suis profondément reconnaissante.

A mes chères **cousines ASMA et MERIEM** et sa maman **tata nadia** qui étaient toujours là pour me reconforter et m'aider à avancer ; tout ce que vous avez fait signifie beaucoup pour moi je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A mes **cousine HALLA et HADIL** merci d'être vous et de faire de moi la grande sœur la plus chanceuse. Merci pour cet amour fraternel infaillible, qu'il ne s'éteigne jamais.

A toute personne qui m'a aidé, par un geste, un mot ou une prière. Je vous suis reconnaissante.

Et à la fin Je me remercie **moi-même** d'avoir pu trouver la force et la patience d'atteindre mon objectif et d'aller de l'avant sans baisser les bras.

Abbas Henni Hafssa

Table des matières

Introduction générale	1
CHPITRE I Rappel anatomique et remodelage osseux	2
1 Généralités.....	3
1.1 Organisation structurale du tissu osseux	3
1.2 Histologie du tissu osseux	4
1.2.1 La matrice extracellulaire	4
1.2.2 Les cellules du tissu osseux	4
1.3 Histogenèse du tissu osseux.....	5
1.3.1 Formation du tissu osseux	5
1.3.2 Résorption.....	6
1.4 La physiologie du remaniement osseux :.....	6
1.5 Rappel anatomique	7
1.5.1 Le maxillaire	7
1.5.2 La mandibule	8
CHAPITRE II L'ostéochimionécrose des maxillaires	11
1. Définition	12
2. Incidence de l'ONM	13
2.1 Risque de l'ONM chez les patients atteints d'ostéoporose	13
2.1.1 Chez les patients ostéoporotiques exposés aux BP	13
2.1.2 Chez les patients ostéoporotiques exposés aux inhibiteurs de RANK-L	13
2.2 Risque de l'ONM chez les patients atteints d'une maladie osseuse non maligne	13
2.3 Risque de MRONJ chez les patients atteints de pathologie maligne	14
2.4 Ostéonécrose associée aux antiangiogéniques	14
2.4.1 Le bévacicumab	14
2.4.2 Le sunitinib	15
3. Manifestation.....	17
3.1 Signes cliniques.....	17
3.2 Les signes radiologiques.....	19
3.2.1 Les radiographies conventionnelles (radiographies panoramiques et rétro-alvéolaires)	19
3.2.2 Tomodensitométrie (CT) la Tomodensitométrie à faisceau conique (CBCT) ...	21
3.2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	22
3.2.4 La scintigraphie osseuse	24

4	Anatomopathologie.....	25
5	Physiopathologie	26
5.1	Inhibition des ostéoclastes et du remodelage osseux	26
5.2	Inhibition de l'angiogenèse	27
5.3	Théorie infectieuse et/ou inflammatoire.....	28
5.4	Toxicité propre aux médicaments sur les tissus mous.....	29
5.5	Autres théories	30
6	Facteurs de risque de survenue des ONM.....	31
6.1	Facteur bucco-dentaire	31
6.2	Facteurs anatomiques	31
6.3	Facteurs de risque liés au médicament :	32
6.4	Pathologies concomitantes.....	33
6.5	Autres thérapeutiques médicamenteuses	33
6.6	Facteurs génétiques	34
6.7	Habitudes de vie.....	34
6.8	Facteurs liés au patient majorant le risque de survenue d'ONM	34
6.9	Pathologie primaire justifiant la prise de BP	35
7	Classifications.....	35
8	Diagnostic de l'ONM.....	37
8.1	L'examen clinique	37
8.1.1	L'interrogatoire.....	37
8.1.2	Signes cliniques.....	38
9	Diagnostic différentiel	40
9.1	L'ostéoradionécrose	40
9.2	L'alvéolite	40
9.3	Traumatisme prothétique	40
9.4	Tumeurs osseuses primitives	40
9.5	Gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) et parodontite ulcéro-nécrotique	40
9.6	Ostéites secondaires chroniques et aiguës	41
9.7	Ostéonécrose induite par les corticostéroïdes	41
9.8	La névralgie induite par une ostéonecrose cavitaire	41
9.9	L'ostéomyélite chronique des mâchoires	41
9.10	Les métastases des mâchoires	41

9.11	D'autres pathologies	42
CHAPITRE III Les médicaments pourvoyeurs d'ostéochimionécrose des maxillaires		43
1	Les bisphosphonates	44
1.1	Généralités	44
1.2	Pharmacocinétique	45
1.2.1	Absorption digestive.....	45
1.2.2	Demi-vie plasmatique.....	46
1.2.3	Demi-vie osseuse	46
1.3	Mode d'action.....	46
1.3.1	Au niveau moléculaire.....	46
1.3.2	Au niveau cellulaire.....	48
1.3.3	Au plan tissulaire.....	48
1.3.4	Particularités de certains BP	49
1.4	Principales indications des Bp	50
1.4.1	L'ostéoporose.....	50
1.4.2	Les cancers métastatiques et le myélome multiple	50
1.4.3	Autres indications.....	51
1.5	Contre-indications	52
1.6	Les effets indésirables des bisphosphanates	52
1.6.1	Hypocalcémie	52
1.6.2	Effets indésirables au niveau du squelette.....	52
2	Les anticorps monoclaunaux anti_résorbeurs osseux :.....	56
2.1	Le Dénosumab	56
2.2	Le Romosozumab (Evenity®)	58
3	Les molécules antinéoplasiques anti-angiogéniques	59
3.1	Rappel sur l'angiogénèse :.....	59
3.2	Définition	62
3.3	Classifications des molécules anti angiogéniques proprement- dites	62
3.3.1	Le Bévacicumab (AVASTIN)	62
3.3.2	Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	63
3.3.3	L'Aflibercept (Zaltrap).....	64
4	Autres médicaments pourvoyeurs d'ostéochimionécrose des maxillaires.....	68
4.1	Thalidomide (Thalidomide Celgen) et du Lenalidomide (RevlimidR).....	68

4.2	L'Everolimus (Afinitor®).....	69
4.3	Le pazopanib.....	69
4.4	Le Palbociclib (Ibrance)	69
CHAPITRE IV Prise en charge de l'OCNM		70
1	La prévention avant traitement.....	71
1.1	Généralités :	71
2	La surveillance pendant le traitement	73
2.1	Recommandations générales.....	73
2.1.1	Patient asymptomatique recevant un traitement anti-résorbeur pour un traitement de l'ostéoporose	73
2.1.2	Patient asymptomatique recevant un traitement antirésorbeur IV ou anti angiogénique dans le cadre d'un traitement d'un cancer métastatique.....	74
2.1.3	Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des biphosphonates par voie injectable.....	75
3	Le suivi après le traitement	75
4	La prise en charge du patient présentant une OCNM.....	76
4.1	Recommandations de l'AFSSAPS (Agence Française de sécurité Sanitaire des produits de santé).....	76
4.2	Les recommandations de la société américaine d'oncologie orale 2019 :	77
4.3	Les recommandations de la SFSCMFCO (société française de stomatologie chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale)	78
4.3.1	Approche conservatrice	78
4.3.2	Chirurgie localisée.....	78
4.3.3	Chirurgie radicale.....	79
4.4	Les recommandations de l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) 2022.....	79
4.4.1	Traitement non chirurgicale.....	80
4.4.2	Traitements chirurgicales des maladies mandibulaires	81
4.4.3	Traitements chirurgicales des maladies maxillaires.....	81
CHAPITRE V Thérapeutiques innovantes		82
1	Traitements médicamenteux complémentaires	83
1.1	Pentoxifylline et tocophérol.....	83
1.1.1	Pentoxifylline	83
1.1.2	Tocophérol.....	83
1.1.3	Le protocole pento	84

1.1.4	Les effets indésirables de la pentoxifylline	86
1.1.5	Interactions médicamenteuses associées à la pentoxifylline	86
1.1.6	Les contre-indications	87
1.2	Tériparatide (Forsteo).....	87
1.2.1	Pharmacologie (forme et structure).....	87
1.2.2	Pharmacocinétique	88
1.2.3	Mode d'action	88
1.2.4	Indications thérapeutiques	89
1.2.5	Contre-indications	90
1.2.6	Effets indésirables	91
1.3	Statines (atorvastatine)	91
1.3.1	Contre-indications	92
1.4	Géranylgéranol.....	92
2	Les nouvelles technologies.....	94
2.1	L'oxygénothérapie hyperbare	94
2.1.1	Définition.....	94
2.1.2	Impact de l'oxygénothérapie sur les ONM.....	95
2.1.3	Le protocole proposé	96
2.2	La thérapie à l'ozone	96
2.2.1	Rapport d'un cas	97
2.3	Le laser	99
2.3.1	Thérapie au laser à faible niveau.....	99
2.3.2	Chirurgie laser mini –invasive	102
2.4	La piézochirurgie.....	104
2.4.1	Le principe	104
2.4.2	La piézochirurgie et ONM.....	105
2.4.3	Les avantages de la piézochirurgie.....	105
2.4.4	Inconvénient.....	106
2.4.5	Les ultrasons pulsés de faible intensité (LIPUS)	106
2.4.6	Rapport d'un cas	107
2.5	Les ondes de choc	109
2.5.1	Cas clinique.....	110
2.6	PRGF (Plasma Rich in Growth Factors)	112

2.6.1	La technique de préparation du PRF	113
2.6.2	Constitution de la matrice du PRF	113
2.6.3	PRF et ONM	114
2.6.4	Rapport d'un cas	114
2.7	La lactoferrine	117
2.8	Les cellules souches mésenchymateuses	118
	Cas clinique	119
1	Rapport d'un cas clinique	120
	Conclusion	124
	Résumé	126
	La bibliographie	129

Liste des tableaux

Tableau 1 Fréquence de l'ONM regroupée par indications de traitement par rapport aux médicaments. Ruggiero et al. AAOMS' Position Paper on MRONJ—2022 Update. J Oral Maxillofac Surg 2022.	16
Tableau 2 : Spécialités existantes du Dénosumab, modes d'administration et indications (SFCO, 2013)	57
Tableau 3 : Stratégies de prévention de l'OCNM selon L'AAOMS 2022	72
Tableau 4 : stratégies thérapeutiques en fonction de stade de MRONJ.[163].....	77
Tableau 5 : Différentes formes cliniques d'utilisation du PRF.	112

Liste des figures

Figure 1 : Les cellules du tissu osseux. ©E. Lefevre	4
Figure 2 : Différentes phases du remodelage osseux. ©E. Lefevre	7
Figure 3 : une vue antérieure du maxillaire. Netter FH, CO JS&. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences; 2019.....	8
Figure 4 : La mandibule. Netter FH, CO JS&. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences; 2019.....	9
Figure 5 : Ostéochimionécrose maxillaire. By Coronation Dental Specialty Group - Own work,	12
Figure 6 : Exposition osseuse mandibulaire après des avulsions dentaires chez un patient traité par Xgeva (Denosumab) pendant 2 ans. Crédit photo Q. Legendre.....	18
Figure 7 : Exposition osseuse maxillaire chez un patient traité par BP après mise en place d'un implant, Credit Q. Legendre	18
Figure 8 : Lésions mandibulaires au niveau d'un torus à gauche, de traumatismes sous une prothèse inadaptée et de l'alvéole de 44 ne cicatrisant pas à droite chez une patiente traitée par Xgeva®. Crédit photo Q. Legendre	19
Figure 9 : Fistule et exposition osseuse mandibulaire linguale au niveau postérieur de la ligne mylohyoïdienne chez un patient traité par Actonel®. Crédit photo Q. Legendre	19
Figure 10 : Orthopantomogramme de deux ostéochimionécroses de la mandibule, la première au niveau de secteur 4 et la seconde au niveau de secteur 3. Courtoisie Dr Chaux-Bodard A-G, Centre Léon Bérard. Lyon (XI).....	21
Figure 11 : scanner de deux ostéochimionécroses de la mandibule, la première au niveau de secteur 4 et la deuxième au niveau de secteur 3. Courtoisie Dr Chaux-Bodard A-G, Centre Léon Bérard. Lyon (XI).....	22
Figure 12 : une femme de 50 ans atteinte de cancer de sein et présente une ONM.....	24
Figure 13 : Hyperfixation des maxillaires à droite (flèche). Noter l'insuffisance des repères anatomiques en scintigraphie seule rendant difficile la localisation précise du foyer suspect (DrS.QUERELLOU).	25
Figure 14 : Physiopathologie de l'ONM induite par Bps. ©Marylaure Gavard	30
Figure 15 : Stade 0 d'ostéochimionécrose des maxillaires.....	35
Figure 16 : Stade 1 d'ostéochimionécrose des maxillaires © Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien-dentiste	36
Figure 17 : Stade 2 d'ostéochimionécrose, des maxillaires © Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien-dentiste	36
Figure 18 : Stade 3 d'ostéochimionécrose des maxillaires, © Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien-dentiste	37
Figure 19 : Aspect clinique de la zone d'exposition osseuse observé lors d'une ostéonécrose de la machoire (Document personnel du Pr Lattafi, professeur en pathologiebuccodentaire, chef de service se pathologie bucco-dentaire de l'hopital de Beni-messous)	38
Figure 20 : image d'une zone d'exposition osseuse suit à une ONM (photo prise d'un document du centre Massilier de la face à Marseille _2013).....	39
Figure 21 : Formule chimiques du pyrophosphate et du biphosphonate.....	44

Figure 22 : structure chimique du Zolédronate	45
Figure 23 : Schéma du mode d'action des bisphosphonates sur la voie du mévalonate. D'après Sarin et al.	47
Figure 24 : Effet des Bps sur les ostéoclastes. ©Dr. Luc Radermacher.....	48
Figure 25 : Mécanisme d'action de Dénozumab, Boyle WJ et al Nature 2003.....	56
Figure 26 : Mode d'action du romosozumab. ©Brigitte Uebelhart et Serge Ferrarist.....	58
Figure 27 : Les étapes de l'angiogenese. © Grégory Ségala	60
Figure 28 : L'angiogenèse tumorale. © Grégory Ségala.....	61
Figure 29 : Mode d'action des différents inhibiteurs du VEGF ou de ces récepteurs. © Nicolas Poupard.....	65
Figure 30 Parathormone humaine recombinante (hrPTH 1-84) et fragment 1-34 de la parathormone humaine recombinante (tériparatide). Lin WP, Lin J. Parathyroid hormone for osteoporosis treatment. Formos J Musculoskelet Disord.	87
Figure 31 : Mode d'action du tériparatide. Chaudhary N, Lee JS, Wu JY, Tharin S. Evidence for use of teriparatide in spinal fusion surgery in osteoporotic patients.	89
Figure 32 : Actions des N-Bp et du GGOH sur la voie du mevalonate. Cozin M, Pinker BM, Solemani K, Zuniga JM, Dadaian SC, Cremers S, et al. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts 2011	94
Figure 33 : L'oxygène portatif de la machine chambre hyperbare. ©Lukas Wu.....	95
Figure 34 A) Vue axiale initiale de la tomodensitométrie. B) Vue sagittale initiale de la tomodensitométrie. Crédit photo Lima LB, de Paulo LFB, Silva CJ, Filice L de SC, de Rezende Barbosa GL. Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy.....	97
Figure 35 . A) Vue axiale de la tomodensitométrie après 8 mois de thérapie à l'ozone. B) Vue sagittale de la tomodensitométrie après 8 mois de thérapie à l'ozone. Crédit photo Lima LB, de Paulo LFB, Silva CJ, Filice L de SC, de Rezende Barbosa GL. Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy. ...	98
Figure 36 . A) Aspect buccal clinique du palais après l'ozonothérapie. B) Aspect buccal clinique après l'ozonothérapie. Crédit photo Lima LB, de Paulo LFB, Silva CJ, Filice L de SC, de Rezende Barbosa GL. Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy.	99
Figure 37 : ONM de stade II chez un homme de 65 ans atteint d'un myélome multiple. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).....	103
Figure 38 : Résection de l'os alvéolaire et corticotomie au laser Er:YAG. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).....	103
Figure 39 : Résection de l'os alvéolaire et corticotomie au laser Er:YAG. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).....	103
Figure 40 : Image clinique 1 semaine après l'opération. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).	103
Figure 41 : Lésion initiale montrée en OPT pointée par le cercle. [228]	107

Figure 42 : (A) Intervention de chirurgie piézo avec insert OT7 Mectron ® ; (B) Délimitation de la zone nécrotique; (C) Retrait du bouchon osseux nécrotique ; (D) Arrondissement des marges de la lésion avec la pointe PL3 Mectron ®[228]	108
Figure 43 : (A) Contrôle du site chirurgical après 7 jours ; (B) Contrôle du site chirurgical après 14 jours (complètement cicatrisé). [228].....	108
Figure44 : Vue clinique initiale de l'ostéonécrose 1 an après l'extraction de la 47 : la gencive est œdématisée, et présente une fistule d'où s'écoule un flux continu de pus. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule.....	110
Figure 45 : Radiographie panoramique aspect d'ostéomyélite du site de la dent 47. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule.	110
Figure 46 : Protocole de traitement des ondes de choc extra- corporelles : un total de 3 sessions de 1000 impacts espacées de 21 jours a été réalisé. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule.	111
Figure 47 : contrôle clinique à 2 mois : fermeture de la fistule. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule..	111
Figure 48 : cicatrisation osseuse complète du site nécrosé. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule	111
Figure 49 : Lésion initiale montrée en OPT pointée par le cercle. [228]	115
Figure 50 : CBCT de la lésion initiale pointée par le cercle. [228].....	115
Figure 51 : (A) Site chirurgical après incision ; (B) Délimitation avec chirurgie piézo; (C) Bouchon osseux retiré uniquement par chirurgie piézo. [228]	116
Figure 52 : (A) Préparation du PRF ; (B) membrane autologue PRF. [228].....	116
Figure 53 : (A) Site chirurgical après 7 jours ; (B) Guérison complète après 14 jours depuis la chirurgie. [228]	117
Figure 54 : Nécrose osseuse en regard de la région prémolaires inférieures droite. Cas personnalisé de Dr Ayoune.....	120
Figure 55 : La radiographie panoramique montre une ostéolyse au niveau de la région mandibulaire droite.....	121
Figure 56 : L'intervention chirurgicale	122
Figure 57 : Le séquestre osseux	122
Figure 58 : Aspect clinique de la muqueuse après 6 mois de la séquestrectomie.....	123
Figure 59 : Contrôle radiologique 6 mois après la chirurgie montre une cicatrisation osseuse complète du site nécro	123

Liste des abréviations

AAG : antiangiogénique

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

ADP : adénosine di-phosphate

AFSSAPS : Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AminoBP : amino-biosphosphate

AMM : autorisation de la mise sur le marché

ATA : Atmosphère absolue

Atm : Atmosphère.

ATP : adénosine tri-phosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

bFGF :basic fibroblast growth factor =facteur de croissance des fibroblastes de base

BIONJ : Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw

BPs : Bisphosphonates.

CBCT : Tomodensitométrie à faisceau conique.

CBS : communication bucco-sinusienne.

CGF : le facteur de croissance concentré CRP : protéine C réactive

CRCC : Comportements répétitifs centrés sur le corps

CSF1R : colony stimulating factor 1 receptor

CSM : cellule souche mésenchymateuse

CT : Tomodensitométrie.

DB : dénosumab

DMO : densité minérale osseuse

EGF : epidermal growth factor

Er-YAG : Erbium yttrium aluminium garnet

FDA : Food and Drug Administration

FLT3 : fmsrelated tyrosine kinase 3

FOLFIRI: **FOL**=Folinic acid + **F**= Fluorouracil + **IRI**= irinotecan

HIF : hypoxia inducible factor (facteur induit par l'hypoxie)

IGF1 : insulin-like growth factor1 = facteur de croissance analogue à l'insuline

IgG: Immunoglobuline G.

IL : interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IV: Intraveineuse.

LIPUS : les ultrasons pulsés de faible intensité.

LLLT : low level laser thérapie

MRO : marqueurs du remodelage osseux

MRONJ : medication related osteonecrosis of the jaw

Nd-YAG : neodymium –doped yttrium aluminium garnet

O2O3 : oxygène - ozone

O3 : l'ozone

OCNM : ostéochimionecrose de la machoire

OHB : Oxygénothérapie hyperbare.

ONM : ostéonécrose des maxillaires.

ONMBPs : Ostéonécrose des maxillaires liée aux Bisphosphonates.

OPT : orthopantomographie

ORL : Oto –Rhino –Laryngologie

ORN : ostéoradionécrose

PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes

PDGFR : platelet derived growth factor receptor

PENTO : pentoxifylline - tocophérol

PIGF: Placental growth factor.

PKC : protéine kinase C

PRF : plasma riche en fibrine

PRP : plasma riche en protéine

PTH: Parathormone.

PTX : pentoxifylline

PUN : parodontite ulcéronecrotique

PZ : piézochirurgie

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

SFSCMFCO : Société française de stomatologie chirurgie maxillo faciale et chirurgie orale.

TCA : thérapies ciblées anti cancéreuses

TDM : Tomodensitométrie.

TGF : transforming growth factor

TGF β : Transforming Growth Factor- β .= facteur de croissance et de transformation

TNF : tumor necrosis factor (facteur de la nécrose tumorale)

TNF α : tumor necrosis factor α

TrT : traitement

VEGF: Vascular endothelial growth factor = facteur de croissance vasculaire endothéliale.

VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor

Introduction générale

A une époque de progrès médicaux de plus en plus évidents dans notre société, de nouveaux traitements ont vu le jour mais avec des conséquences indésirables. En l'espèce, les bisphosphonates et les thérapies ciblées (notamment les antiangiogéniques) sont des traitements administrés dans le cadre de pathologies osseuses comme l'ostéoporose post-ménopausique ou cortisonique, la maladie de Paget, le myélome multiple, le syndrome SAPHO (Synovite-Acné-Pustulose-Hyperostose-Ostéite), l'hypercalcémie maligne, l'ostéogénèse imparfaite, la nécrose aseptique de la hanche et de certains cancers osseux ou cancers associés à des métastases osseuses (sein, prostate...)[1] [2]

Ces médicaments réduisent la résorption osseuse par l'inhibition de l'activité ostéoclastique. Cependant des effets indésirables peuvent apparaître certains sont potentiellement sévères : comme le rash, syndrome main-pied ou troubles de la pigmentation cutanée ainsi que des effets sur la cavité orale comme les stomatites, la glossite migratrice bénigne, mais l'effet le plus redouté est **l'ostéochimionécrose des maxillaires**

L'ostéochimionécrose est un effet secondaire des traitements par bisphosphonates ou des thérapies ciblées et n'ayant pas eu de radiothérapie de la sphère cervico-faciale, décrit pour la première fois par Marx (2003) [3]. Il s'agit d'une nécrose osseuse des maxillaires qui peut être spontanée ou en réponse à un acte de chirurgie dentaire. L'os est exposé dans la cavité buccale et ne cicatrise pas dans un délai de 6 à 8 semaines.[3]

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. Enfin, nous nous interrogerons sur les nouvelles solutions thérapeutiques pouvant être utilisées pour une meilleure prise en charge de l'OCNM !

CHPITRE I

Rappel anatomique et remodelage osseux

1 Généralités

Le tissu osseux est un constituant essentiel de l'appareil squelettique C'est un tissu conjonctif qui dérive du mésenchyme, caractérisé par la nature solide de la matrice extra cellulaire (MEC). Il est en remaniement constant par le remodelage osseux permettant l'adaptation des structures aux contraintes et sa réorganisation. Ce tissu constitue la charpente du corps humain et forme les pièces osseuses. Outre son importance sur le plan mécanique, le tissu osseux est un réservoir métabolique de sels minéraux indispensable au métabolisme phosphocalcique. [4] [5]

1.1 Organisation structurale du tissu osseux

Le tissu osseux présente une organisation multi-échelle spécifique. L'architecture des différents niveaux va influencer ses propriétés mécaniques.[6]

D'un point de vue **macroscopique**, on distingue chez l'adulte :

- L'os trabéculaire qui se caractérise par des travées osseuses interconnectées formant un réseau tridimensionnel occupé par la moelle osseuse qui est fortement vascularisée, Il a une densité relative de 10 à 70 %.[6] Son rôle est essentiellement métabolique. Il participe également aux propriétés mécaniques du tissu osseux par sa résistance à la compression.[7]
- L'os cortical possède à la différence une structure plus compacte avec une densité relative de 70 à 95 %. Il assure essentiellement des fonctions de protection et de résistance mécanique [6]

D'un point de vue **microscopique**, on peut distinguer en fonction de la disposition des fibres de collagène

- l'os fibreux (ou réticulé) : c'est un os immature, caractérise par une trame collagénique peu organisée et des cristaux phosphocalciques de taille réduite et qu'il sera rapidement remplacé par du tissu osseux lamellaire [6] [8]

- L'os lamellaire est un os remodelé. Il est composé de la juxtaposition concentrique de lamelles [6]

1.2 Histologie du tissu osseux

Le tissu osseux est constitué de cellules: les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes, ainsi que d'une matrice extracellulaire [9]

1.2.1 La matrice extracellulaire

Elle occupe entre 92 et 95 % du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (22 %) essentiellement collagénique, et inorganique (69 %) réservoir métabolique de sels minéraux. La teneur en eau, environ 9 %, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation. [9]

1.2.2 Les cellules du tissu osseux

Les cellules appartiennent à deux lignées différentes : la ligne ostéoblastique d'une part, constituée des cellules bordantes, des ostéoblastes et des ostéocytes et la lignée ostéoclastiques d'autres part, formée par les ostéoclastes (figure1) [5]

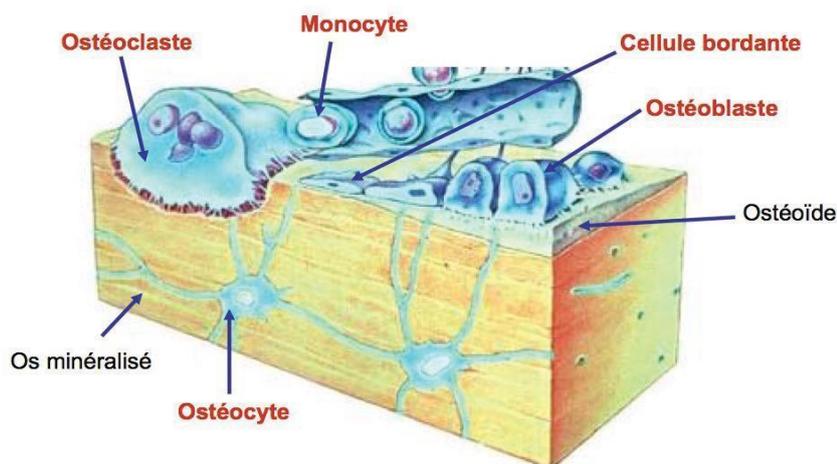


Figure 1 : Les cellules du tissu osseux. ©E. Lefevre

✓ **Les ostéoblastes** : Ce sont des cellules responsables de la synthèse de la matrice osseuse qui se déroule en deux étapes principales : le dépôt de la matrice organique et sa minéralisation ultérieure [10]

✓ **Les ostéocytes** : Durant la synthèse de la matrice, certaines cellules ostéoblastiques restent emprisonnées dans la matrice qu'ils ont synthétisée. Dans ce cas, ils portent le nom d'ostéocytes[10]. Ces cellules sont emmurées au sein d'une logette appelée ostéoplastes reliés entre eux par de fins canalicules [11]

✓ **Les cellules bordantes** : Elles sont localisées à la surface de la matrice osseuse minéralisée, elles sont généralement inactives mais, lorsqu'elles sont soumises à une stimulation elles deviennent actives et se différencient en ostéoblastes [11]

✓ **Les ostéoclastes** : Ce sont de grandes cellules géantes, plurinucléées dérivant des monocytes sanguins. Elles se situent en groupe au niveau des zones de résorption dans des lacunes appelées lacunes de Howship. Son principal rôle l'ostéoclasie, c'est à dire la résorption du tissu osseux [10,11]

1.3 Histogenèse du tissu osseux

L'os est en constant remodelage, ce qui permet le maintien de la masse osseuse, c'est-à-dire que la formation et la résorption s'effectuent en même temps au cours du développement, de la croissance et ce, tout au long de la vie quelque soit le mode d'ostéogenèse, l'os se développe toujours par le remplacement du tissu conjonctif préexistant par du tissu osseux [4,5]

1.3.1 Formation du tissu osseux

La formation osseuse commence par la différenciation des précurseurs ostéoblastiques en ostéoblastes et ce, sous l'influence de nombreux facteurs qui peuvent être d'une part, des facteurs de croissance et des facteurs de différenciation comme des cytokines (BMF, TGF β), ou des facteurs de transcription. D'autre part, ils sont représentés par des hormones, œstrogènes, progestérone, leptine [4,5]

Cette formation se réalise par appositions de couches successives. Les ostéoblastes disposés en rangée unicellulaire vont sécréter la substance pré-osseuse (ostéoïde). L'ostéoblaste va ensuite se retrouver à l'intérieur de la matrice ostéoïde et devenir un ostéocyte. Après environ

10 jours, la substance pré-osseuse se minéralise en débutant par un front de minéralisation du côté du tissu osseux. Au niveau du tissu en formation, on distingue donc trois couches : une assise d'ostéoblastes, un liseré de substance pré-osseuse et une de tissu calcifié séparé par un front de calcification [4,5]

1.3.2 Résorption

Elle se réalise par les ostéoclastes qui vont traverser la couche de cellules bordantes pour accéder à la surface de l'os sous l'influence de certains facteurs comme la parathormone (PTH), la vitamine D3 ou la PGE2. Une fois les ostéoclastes se fixent à la surface de l'os, la résorption débute, la bordure en brosse se crée et la chambre de résorption se met en place. L'ostéoclaste va y libérer par exocytose des enzymes lysosomiales qui vont dégrader la matrice organique. Pour obtenir une acidification du microenvironnement, la cellule met en place des pompes à proton H⁺ entraînant la dissolution des sels de calcium. Les produits de dégradation sont phagocytés et expulsés par transcytose [12]

1.4 La physiologie du remaniement osseux :

Le tissu osseux est une structure dynamique en perpétuel remaniement. On distingue des phénomènes de modelage et de remodelage quel que soit l'âge[1]. Concernant le remodelage de l'os alvéolaire, il est étroitement lié à l'organe dentaire (dent, cément, desmodonte). Il traduit son adaptation aux contraintes mécaniques au niveau de la cavité orale.[4]

Le cycle de remodelage osseux comporte plusieurs phases qui se déroulent sur environ 150 jours. (figure2) [1]

- Phase d'activation des ostéoclastes
- Phase de résorption ostéoclastique
- Phase de transition
- Phase de synthèse
- Phase de minéralisation
- La phase de quiescence

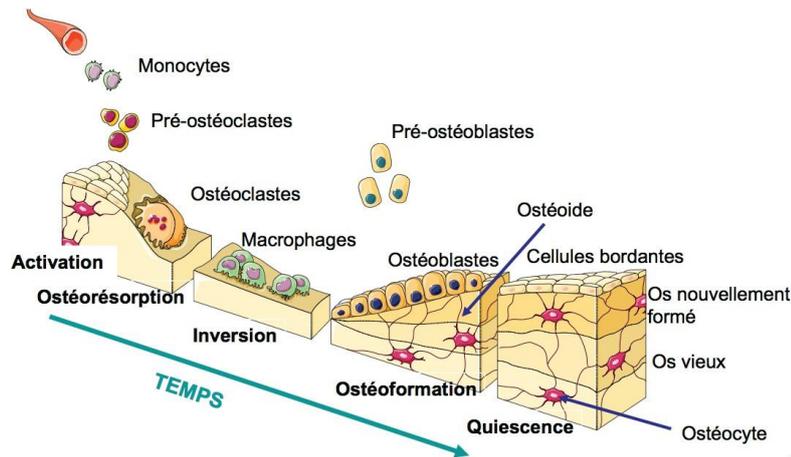


Figure 2 : Différentes phases du remodelage osseux. ©E. Lefevre

1.5 Rappel anatomique

Pour bien comprendre cette pathologie, il faut avoir quelques notions de l'anatomie des os maxillaires

1.5.1 Le maxillaire

Le maxillaire est un os pair (anciennement os maxillaire supérieur), qui s'articule avec tous les os de la face. C'est l'os le plus volumineux du massif facial et qui a pour particularité d'être très bien vascularisé et d'être le lieu d'implantation des dents du haut. Il est situé au-dessus de la cavité buccale, en dessous de la cavité orbitaire et en dehors des fosses nasales. Cet os est constitué d'un corps de forme triangulaire pyramidale et présente 4 faces : la face jugale, la face infra-temporale, la face orbitaire et la face nasale (figure 3).[13]

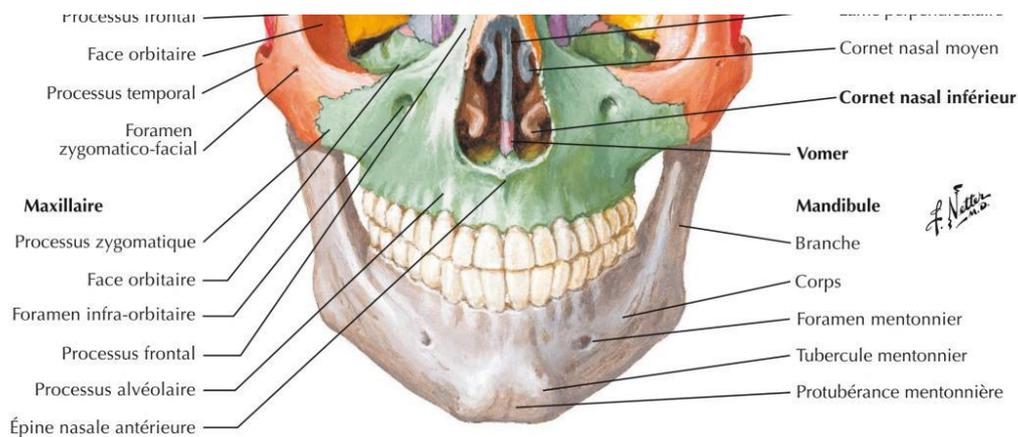


Figure 3 : une vue antérieure du maxillaire. Netter FH, CO JS&. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences; 2019

1.5.1.1 L'innervation

L'innervation de l'os maxillaire est assurée par le nerf alvéolaire supérieur (antérieur, postérieur, moyen) venant du nerf maxillaire (V2).[11]

1.5.1.2 La vascularisation

La vascularisation est commune avec les autres éléments du parodonte. Elle est assurée par l'artère sous orbitaire pour la face antéro-vestibulaire du maxillaire, l'artère alvéolaire pour la face postéro-vestibulaire, l'artère palatine et le pédicule naso-palatin pour la face antéro-palatine et l'artère sphéno-palatine pour la face postéro-palatine.[14]

1.5.2 La mandibule

La mandibule est l'os le plus volumineux de la face, c'est un os impair, médian et symétrique, situé à la partie inférieure de la face, s'articulant avec le crâne pour former la mâchoire inférieure et de ce fait c'est le seul os mobile du massif cranio-facial.[15]

Elle est constituée :

- D'une partie moyenne ou corps concave en forme de fer à cheval
- De 2 extrémités ou branches (les ramus mandibulaires) s'élevant et montant dans une direction verticale formant un angle avec le corps appelé l'angle mandibulaire.[14]

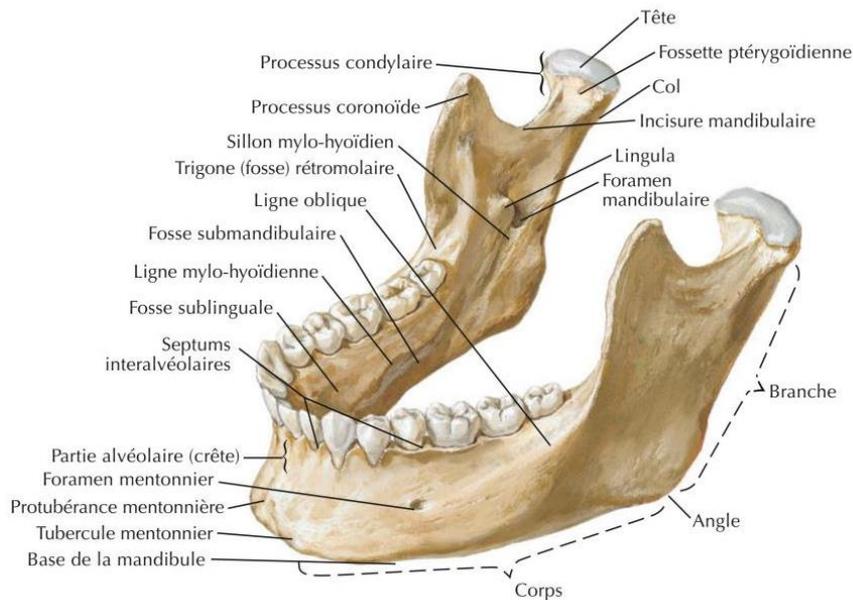


Figure 4 : La mandibule. Netter FH, CO JS&. Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Health Sciences; 2019

1.5.2.1 L'innervation

L'innervation est issue du nerf dentaire inférieur (avec le pédicule incisif et mentonnier) pour la face antéro-vestibulaire, du nerf buccal pour la face postéro-vestibulaire et du nerf dentaire inférieure pour la face lingual.[14]

1.5.2.2 La vascularisation

La vascularisation mandibulaire est terminale et est sous la dépendance de l'artère maxillaire, assurée essentiellement par l'artère alvéolaire inférieure qui se termine par l'artère mentonnière au niveau du foramen mentonnier.[14]

CHAPITRE II

L'ostéochimionécrose des maxillaires

1. Définition

Décrite pour la première fois par Marx (2003), l'ostéonécrose de la mâchoire liée aux bisphosphonates se compose d'un os exposé et nécrosé dans la région maxillo-faciale (figure 5), persistant pendant 8 semaines chez un patient qui reçoit actuellement ou qui a déjà reçu un traitement aux bisphosphonates et qui n'a pas d'antécédents de radiothérapie des mâchoires.[16]

Cependant, suite aux ostéonécroses survenues sous l'influence d'autres molécules modifiant le remodelage osseux, l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) a modifié cette définition. On considère aujourd'hui un patient atteint d'une OCNM s'il présente l'ensemble des caractéristiques suivantes :

1. Patient ayant reçu ou étant en cours de traitement avec une molécule anti-résorptive ou anti-angiogénique
2. Avec une exposition osseuse ou un os probablement atteint avec fistule orale ou extra-orale dans la région maxillo-faciale qui persiste depuis plus de huit semaines
3. Sans antécédent de radiothérapie dans la région maxillo-faciale ou d'antécédent de métastases osseuses des mâchoires.[17]



Figure 5 : Ostéochimionécrose maxillaire. By Coronation Dental Specialty Group - Own work,

2 Incidence de l'ONM

2.1 Risque de l'ONM chez les patients atteints d'ostéoporose

2.1.1 Chez les patients ostéoporotiques exposés aux BP

Parmi les sujets de l'étude traités avec des BP, le risque de l'ONM est de 0,02 % à 0,05 %.[17]

Parmi les patients exposés au zolédronate IV, le risque est estimé à $\leq 0,02\%$ (≤ 2 pour 10 000).[17]

Pour les patients exposés aux bisphosphonates oraux, le risque de MRONJ est estimé à $\leq 0,05\%$.[17]

2.1.2 Chez les patients ostéoporotiques exposés aux inhibiteurs de RANK-L

Après 10 ans de suivi, parmi les patients exposés au DMB, le risque de l'ONM était de 0,04 % à 0,3 %.

Le risque de MRONJ lorsqu'il est exposé au romosozumab (0,03 % à 0,05 %) est comparable à celui de l'alendronate (0,05 %). Cependant, compte tenu de son introduction récente en tant qu'agent thérapeutique, des recherches supplémentaires seront nécessaires pour affiner son association et l'estimation du risque de l'ONM.[17]

2.2 Risque de l'ONM chez les patients atteints d'une maladie osseuse non maligne

L'AAOMS a identifié deux études où le DMB a été utilisé pour gérer les tumeurs osseuses à cellules géantes agressives. Le risque de développer une ONM dans les deux études était large et variait de 0,7 % à 5 %.

Il existe très peu de données décrivant la survenue de l'ONM dans la population pédiatrique pour l'ostéogenèse imparfaite et d'autres affections.[17]

2.3 Risque de MRONJ chez les patients atteints de pathologie maligne

L'AAOMS estime le risque de développer une ONM chez un patient atteint d'un cancer métastatique et traité par *placebo* varie de 0 % à 0,7 %, Parmi les patients cancéreux exposés au zolédronate, le risque de l'ONM est <5 %.[17]

Pour les patients cancéreux exposés au DMB, le risque de l'ONM varie de 0 % à 6,9 %.[17]

2.4 Ostéonécrose associée aux antiangiogéniques

2.4.1 Le bévacicumab

2.4.1.1 Bévacicumab seul et ONM

Le risque d'ONM sous BVZ Selon l'étude de Guarneri & All varie entre 0,3% et 0,4% après avoir fait la moyenne de trois études prospectives incluant au total 3560 patients traités pour un cancer du sein métastatique ou des récurrences locales de métastases.[18]

2.4.1.2 Bévacicumab et biphosphonates

Une étude de la littérature réalisée en 2010 par Guarneri & All, montre que le BVZ couplé aux biphosphonates, principalement à l'acide zolédronique serait responsable de 0,9 à 2,4% d'ONM.[18,19]

2.4.2 Le sunitinib

2.4.2.1 Sunitinib seul et ONM

Selon des études, le traitement avec sunitinib seul est responsable d'ONM en l'absence ou après un geste invasif. Cependant à ce jour, aucune étude n'a encore évalué le risque de survenue d'ONM imputable à cette substance. [20]

2.4.2.2 Sunitinib et biphosphonates

L'action de chacune des substances, SNT et BP, n'a à ce jour, pas encore été précisée pour expliquer la survenue d'ONM. Cependant, l'ensemble des études montrent que le SNT, comme le BVZ, sont un facteur de risque supplémentaire, notamment par ses effets oraux pouvant être des éléments déclencheurs de la pathologie.[21]

Indications for Treatment	Medication					Study Design
	Placebo	Zoledronate	Oral BPs	Denosumab	Romozosumab	
Malignancy						
Coleman (2020) ¹³⁸	0.2% (2,218)*			5% (2,241)		RCT [†]
O'Carrigan et al, (2017) ¹³⁷	0.7% (6,788)			0.4% (6,788)		Systematic review
O'Carrigan et al, (2017) ¹³⁷	0% (3,060)	1% (3,078)				Systematic review
Macherey et al, (2017) ¹⁵⁶	0.7% (818)	1.5% (808)				Systematic review
Gnant et al, (2015) ²⁴⁷	0% (903)	0% (900)				RCT
Coleman et al, (2014) ¹³³	0% (1,679)	1.7% (1,681)				RCT
Valachis et al, (2013) ¹⁵²	0% (3,039)	0.52% (4,774)				Systemic review
Boquete-Castro et al, (2016) ¹³⁵	0.1%	1.14%		1.7%		Systematic review
Coleman (2020) ¹³⁸	0.2% (2,218)			5.4% (2,214)		RCT
Gnant et al, (2015) ²⁴⁷	0% (1,709)			0% (1,711)		RCT
Raje et al, (2018) ¹¹³		2.8% (82)		4.1% (850)		RCT
Himmelstein (2017) ¹⁴⁰		1.5% (1,822)				RCT
Henry (2014) ¹⁴¹		1.1% (786)		0.8% (792)		RCT
Yang et al, (2019) ²⁴⁸		2% (8,525)				Systematic review
Peddi et al, (2013) ¹⁴²		1.3% (2,846)		1.8% (2,885)		Systematic review
Ng et al, (2021) ¹⁴⁵		1.6-4% [‡] 3.8-18% [§]		1.9% [‡] 6.9% [§]		Systematic review
Wang et al, (2014) ¹⁴⁴		1.4% (1,013)		2% (1,020)		Systematic review
Osteoporosis						
Papapoulos et al, (2012) ²⁶	0% (3,383)			0.04% (4,549)		RCT
Grbic et al, (2010) ¹⁵⁰	0.02% (4,945)	0.02% (5,864)				Systematic review
Cosman et al, (2016) ¹⁵¹	0% (3,322)				0.03% (3,321)	RCT
Saag et al, (2017) ³⁷			0.05% (2,047)		0.05% (2,046)	RCT
Bone et al, (2017) ¹⁵³				0.3% (2,343) 10-yr f/u		RCT
Hallmer et al, (2018) ⁷⁵			0.043%			Population study (50,000)
Nonmalignant bone disease						
Chawla et al, (2019) ¹⁵⁶				5% (532)		Prospective case series
Rutkowski ¹⁵⁵				0.7% (138)		Retrospective case series

* Sample size in parentheses
† Randomized clinical trial.
‡ <2 years of follow-up.
§ >2 years of follow-up.

Tableau 1 Fréquence de l'ONM regroupée par indications de traitement par rapport aux médicaments. Ruggiero et al. AAOMS' Position Paper on MRONJ—2022 Update. J Oral Maxillofac Surg 2022.

3 Manifestation

3.1 Signes cliniques

On peut noter un changement d'aspect du parodonte, douleurs, œdème des tissus mous, suppuration, ulcération des tissus mous intra ou extra buccaux, apparition des fistules, la mobilité voir la chute des dents, l'halitose et l'hypoesthésie labiomentonnière sont rares (figure 6-9).[22]

La phase d'état de l'OCNM est asymptomatique dans près d'un tiers des cas mais peut se manifester par des signes très divers.[23]

L'aspect caractéristique de la pathologie est une exposition osseuse atone et hypodynamique, particulièrement de l'os alvéolaire, ne cicatrisant pas.[24,25]

L'os exposé présente une décoloration blanc-jaunâtre ou grisâtre parfois recouvert d'un enduit blanchâtre pseudo membraneux. Ce signe est présent dans la grande majorité des cas des ONM (jusqu'à 93.9%). Il reste de consistance dur, avec une surface rugueuse, sans aucune tendance à la guérison spontanée.[26]

L'étendue de l'exposition osseuse peut varier de petits bords de l'alvéole dentaire à des parties entières de l'os de la mâchoire.[22] La surface osseuse exposée au début du processus est lisse. Cependant, avec la progression de la nécrose, certains patients développent une surface osseuse rugueuse irrégulière due à une fracture de l'os nécrotique pendant la mastication.

La gencive et la muqueuse buccale périphérique apparaissent souvent normales ou légèrement inflammatoires. Une surinfection locale peut s'ajouter, provoquant un œdème et générant des liquides séro-purulents.[27]

L'évolution défavorable se manifeste par l'apparition de fistule cutanée ou muqueuse, érythème muqueux, suppuration, cellulite ; CBS, fracture spontanée, des abcès locaux.

Les lésions sont plus souvent localisées à la mandibule, particulièrement à sa portion linguale postérieure en regard de la ligne mylo-hyoïdienne. Elles peuvent toucher la mandibule seule (65%), le maxillaire seul (26%) ou les deux sites (9%).[28] [29]



Figure 6 : Exposition osseuse mandibulaire après des avulsions dentaires chez un patient traité par Xgeva (Denosumab) pendant 2 ans. Crédit photo Q. Legendre



Figure 7 : Exposition osseuse maxillaire chez un patient traité par BP après mise en place d'un implant, Credit Q. Legendre



Figure 8 : Lésions mandibulaires au niveau d'un torus à gauche, de traumatismes sous une prothèse inadaptée et de l'alvéole de 44 ne cicatrisant pas à droite chez une patiente traitée par Xgeva®. Crédit photo Q. Legendre



Figure 9 : Fistule et exposition osseuse mandibulaire linguale au niveau postérieur de la ligne mylohyoïdienne chez un patient traité par Actonel®. Crédit photo Q. Legendre

3.2 Les signes radiologiques

3.2.1 Les radiographies conventionnelles (radiographies panoramiques et rétro-alvéolaires)

Les radiographies conventionnelles apparaissent souvent comme normales au début du développement de l'ONM, parfois même lorsque la lésion est visible cliniquement.

La radiographie rétro alvéolaire peut permettre de déceler un début de modification de la trabéculatation osseuse à l'origine d'une OCNM. De plus, en cas d'OCNM dépistée, elle est indiquée pour compléter l'examen clinique des dents voisines de l'OCNM. Tout au plus peut-on noter parfois des images d'ostéocondensations inhomogènes qui sont probablement le reflet de l'hyperminéralisation consécutive à la diminution du remodelage osseux engendrée par les BPs.[1]

En diminuant le remodelage osseux, les bisphosphonates permettent une augmentation de la densité radiologique de l'os, ce qui explique l'absence d'image ostéolytique dans les premiers mois de développement de l'ostéonécrose.[22]

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.

Plus tard, les radiographies conventionnelles mettent en évidence des zones hypodenses, donnant à l'os un aspect piqueté évocateur de nécrose avec des bords irréguliers et parfois des séquestres osseux.

Une analyse des panoramiques de patients traités par zolédronate a montré une augmentation significative du nombre d'anomalies radiographiques par rapport à un groupe de patients non traités. De plus, l'analyse a mis en exergue que ces anomalies sont retrouvées plus chez les femmes que les hommes et plus dans la région postérieure de la mandibule.[30] Des altérations de la structure osseuse peuvent apparaître principalement avec une ostéolyse, une sclérose ou une combinaison. La sclérose en plaque est un signe très fréquent en particulier au stade précoce.

Lors de la phase d'état la radiographie panoramique peut montrer des images de 3 types :

- Ostéolytiques : lacunes dites à l'emporte-pièce, élargissement de l'espace ligamentaire parodontal (figure 10).

L'élargissement de l'espace desmodontal, sans aucune atteinte parodontale, est un signe d'appel assez précoce qui refléterait l'inadaptation de l'os alvéolaire hyper minéralisé aux contraintes mécaniques transmises par les dents.

- Ostéocondensantes : montrant un os « trop » radio-opaque, l'épaississement des bords alvéolaires, un épaississement de la lamina dura, des appositions périostées.

- Séquestres osseux : aux stades avancés les séquestres sont présents.[31] [32]

On observe également un rétrécissement du canal mandibulaire et un retard de cicatrisation des alvéoles au niveau des sites d'extractions.

Des fractures pathologiques peuvent compliquer les lésions à un stade avancé.

Cependant, les radiographies conventionnelles restent peu spécifiques car elles ne permettent pas de différencier une ostéochimionécrose d'une métastase osseuse ou d'une ostéoradionécrose, elles ont aussi tendance à sous-estimer l'étendue des lésions et ne font pas apparaître les séquestres de petite taille. Leur pouvoir de diagnostic reste donc assez faible.[33]

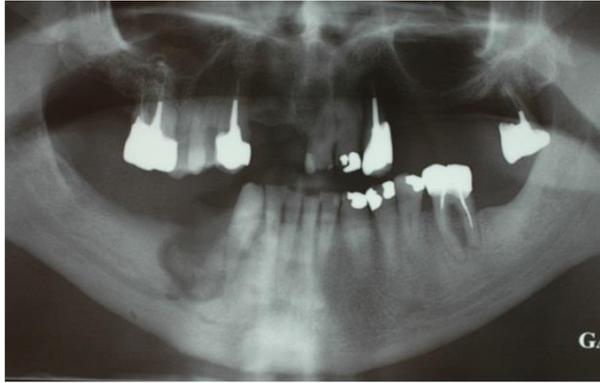


Figure 10 : Orthopanthomogramme de deux ostéochimionécroses de la mandibule, la première au niveau de secteur 4 et la seconde au niveau de secteur 3. Courtoisie Dr Chaux-Bodard A-G, Centre Léon Bérard. Lyon (XI).

3.2.2 Tomodensitométrie (CT) la Tomodensitométrie à faisceau conique (CBCT)

La TDM fournit des images plus précoces que l'imagerie conventionnelle parfois avant même l'apparition des signes cliniques. Elle mesure la valeur de la radio-opacité de l'os spongieux, il s'agit d'un procédé simple et quantitatif qui permet de diagnostiquer précocement l'OCNM. Il n'est pas systématique, il est surtout indiqué quand la zone de nécrose est très étendue ou proche de structures anatomiques. Elle permet également de faire le diagnostic différentiel en éliminant une métastase osseuse au niveau du maxillaire. [34]

La TDM permet une meilleure appréciation de l'extension des lésions osseuses et de la présence d'éventuels séquestres. Elle permet d'individualiser d'une façon précise les zones d'ostéolyse (zones infectées, avec présence de pus et gonflement des tissus mous) et d'ostéosclérose (zones nécrotiques plus denses) (figure 11). [35]

Elle permet également de confirmer la sinusite systématiquement associée aux ONMBPs. Les résultats de la TDM montrent que dans les premiers temps de la maladie il existe bien une ostéocondensation focale avec une désorganisation des os trabéculaires et corticaux. Dans les stades plus avancés, on constate une réaction périostée (épaississement périosté avec un aspect en double contour présent chez la moitié des patients atteints) puis une apparition des séquestres. [35]

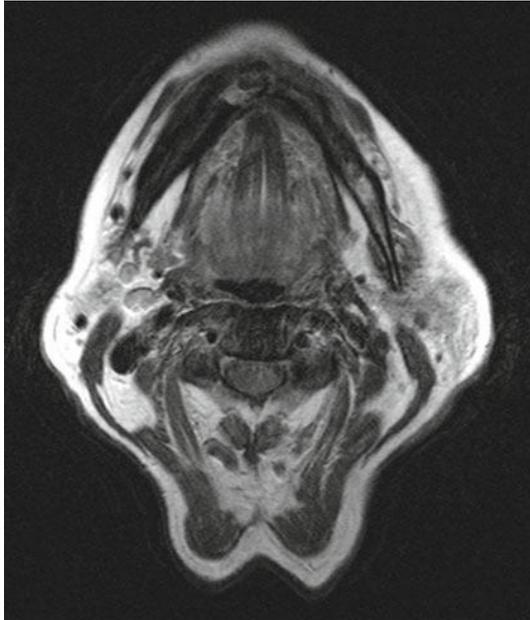


Figure 11 : scanner de deux ostéochimionécroses de la mandibule, la première au niveau de secteur 4 et la deuxième au niveau de secteur 3. Courtoisie Dr Chaux-Bodard A-G, Centre Léon Bérard. Lyon (XI).

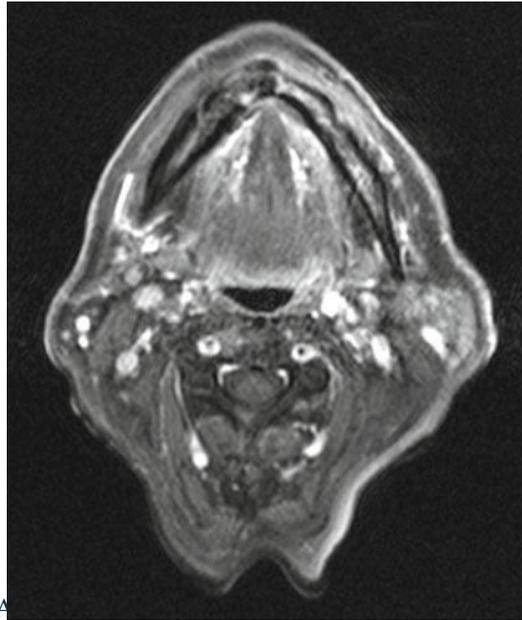
3.2.3 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

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 et du canal mandibulaire. Une étude rétrospective portant sur l'analyse des IRM chez des patients ayant eu une OCNM déclarée a permis de montrer que chez les patients ayant une OCNM avancée, l'IRM présentait des anomalies type destruction osseuse, œdème du nerf alvéolaire inférieur, épaississement du muscle ptérygoïdien. [36]

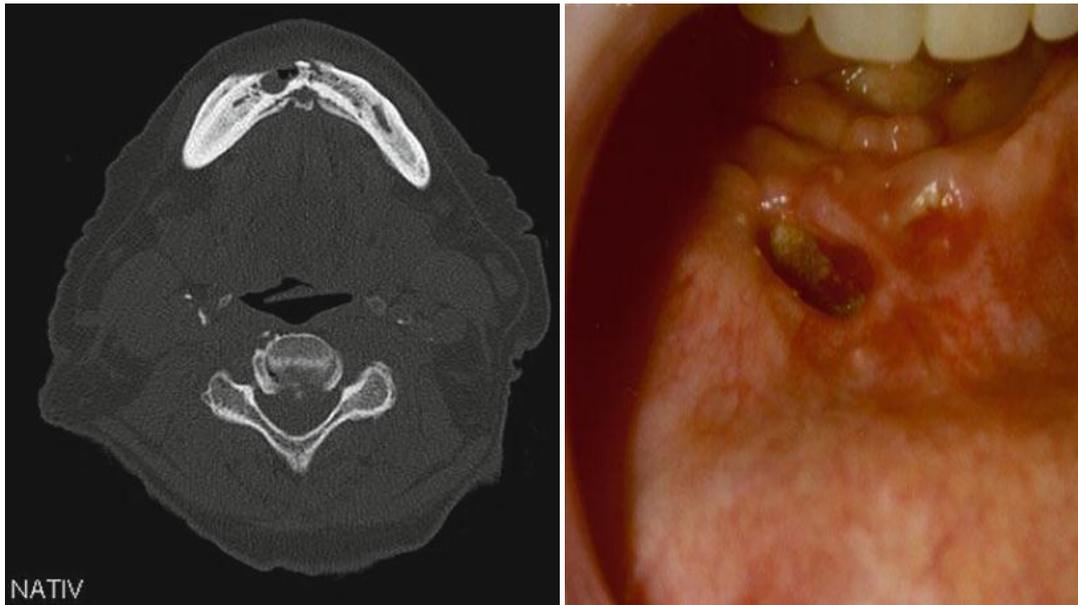
Une nécrose osseuse apparaît comme une image avec un signal de faible intensité, encerclé par un signal de haute intensité en T1 ou T2. L'excellente sensibilité permettrait également de détecter les ostéonécroses infracliniques (figure 12). [35]



A : L'image axiale pondérée T₂ montre une fracture mésiale pathologique de la mandibule ainsi qu'une diminution de l'intensité du signal de la moelle avec une affection corticale et une hyperostose du côté droit, accompagnée de modifications des tissus mous dans la région labiale et buccale prémandibulaire.



B : Les modifications des tissus mous et la moelle osseuse affectée, en particulier du côté gauche montrent une nette amélioration de l'image pondérée en fonction de la T₁ saturée en graisse.



C : L'image CT axiale correspondante (c) montre un épaissement cortical, une sclérose médullaire, une fracture pathologique et une cavité non Cicatrisée.

D : l'examen clinique de la cavité buccale.

Figure 12 : une femme de 50 ans atteinte de cancer de sein et présente une ONM.

3.2.4 La scintigraphie osseuse

Nombreuses études démontrent que la scintigraphie osseuse apporte le plus d'information et elle est l'examen de médecine nucléaire de choix dans le diagnostic précoce des OCNM. O'Ryan et al ont mis en évidence que 66% des scintigraphies de patients suivis en oncologie et ayant eu une OCNM, présentaient une hyperfixation scintigraphique maxillaire avant même l'apparition clinique de l'OCNM. [37]

La scintigraphie osseuse permet de mettre en évidence les zones où le turnover osseux est important en détectant grâce à une caméra les radiations émises par un émetteur (bisphosphonates marqué au technétium 99m radioactif).[38]

C'est une méthode très sensible mais peu spécifique, elle ne permet pas toujours de différencier les processus malins des processus inflammatoires.[38]

La scintigraphie osseuse est l'examen le plus efficace pour mettre en évidence les stades les plus précoces d'ONM.

L'IRM, la scintigraphie et la TDM ont été comparés et la conclusion est en faveur de la scintigraphie osseuse comme le meilleur outil pour le dépistage des OCNM. L'IRM et la TDM sont, quant à elles, plus un outil pour caractériser l'étendue des lésions ostéolytiques.[39]

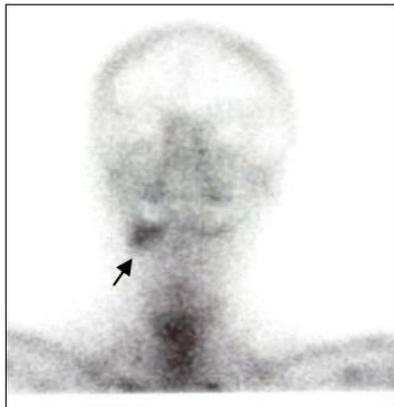


Figure 13 : Hyperfixation des maxillaires à droite (flèche). Noter l'insuffisance des repères anatomiques en scintigraphie seule rendant difficile la localisation précise du foyer suspect (DrS.QUERELLOU).

4 Anatomopathologie

Les lésions d'OCNM siègent plus souvent à la mandibule (80 % des cas selon R.E. Marx [40]) qu'au maxillaire supérieur et elles sont parfois bilatérales. Les os maxillaires semblent les seules structures osseuses touchées de manière quasi exclusive, on peut expliquer ça par :

- La continuité de la muqueuse de recouvrement qui met en relation l'os avec le milieu septique de la cavité buccale.
- Les maxillaires posséderaient une vascularisation supérieure et un turnover cellulaire plus élevés que les autres os. On pense dans un premier temps à la structure de cet os et que les BPs se fixent préférentiellement sur des os trabéculaires qui sont richement vascularisés.
- Les os des maxillaires ont un renouvellement osseux qui est très rapide par rapport aux autres sites squelettique. Ils sont soumis, en effet, à de fortes pressions. Ils subissent des contraintes en continu avec des forces variables (mastication, phonation...). Ces forces

sont à l'origine du grand taux de remodelage osseux. Or nous savons, que les BPs se fixent à l'hydroxy-apatite et sont internalisés par les ostéoclastes dans les zones de résorption. Donc plus la résorption est importante, plus les BPs sont actifs.

Il semble que ce soit la rapidité du « turn-over » qui soit à l'origine de cette forte concentration. [41]

La présence des organes dentaires qui transmettent d'une part les forces de mastication à l'os sous-jacent, et d'autre part une porte d'entrée des micro-organismes pathogènes.

Aux facteurs osseux s'ajoute la possibilité d'une action antiangiogénique des BP à l'origine d'une nécrose avasculaire de l'os maxillaire. Cependant, l'apparition de micro-infarctus osseux sous BP n'a pas été décrite dans la littérature.[42]

La mandibule est quasiment le seul os qui comporte des artères terminales, ce qui la rend très sensible à l'ischémie et à l'effet antiangiogénique des BP, en comparaison des autres os.

Les mâchoires sont des os particulièrement exposés à l'infection dans la cavité buccale : dès qu'une lésion se forme au niveau des dents (infection dentaire ou périodontale, extraction dentaire, chirurgie, etc.), le tissu osseux se trouve alors en contact direct avec cette flore, ce qui favorise la survenue d'une ostéomyélite, voire d'une ostéonécrose.[42]

5 Physiopathologie

Un certain nombre de mécanismes potentiels pourraient être impliqués dans le développement de l'ONM, donc plusieurs hypothèses étiologiques sont actuellement avancées pour expliquer le développement d'une ONM, mais la physiopathologie précise demeure mal élucidée.

5.1 Inhibition des ostéoclastes et du remodelage osseux

C'est la théorie la plus probable mais n'a jamais été complètement démontrée. Les biphosphonates et le dénosumab inhibent la différenciation et la fonction des ostéoclastes, augmentant alors leur apoptose, conduisant à une diminution de la résorption et donc du remodelage osseux. Les ostéoclastes jouent un rôle majeur dans la préservation de la vitalité osseuse en remodelant tous les sites du squelette ; cependant l'ONM survient principalement au

niveau de l'os alvéolaire du maxillaire et de la mandibule. Un remodelage plus actif du tissu osseux des mâchoires, par rapport aux autres os du squelette, pourrait expliquer cette prédisposition. Cette hypothèse a été montrée chez l'animal : plus l'inhibition du remodelage osseux semble important, plus le risque de développer une ONM est important.[43] [44] [45]

5.2 Inhibition de l'angiogenèse

Cette hypothèse est basée sur la condition qu'il faut une rupture de vascularisation pour avoir une nécrose comme dans le cas d'une nécrose avasculaire de la hanche ou d'une ostéoradionécrose. L'angiogenèse est le processus par lequel se développent, migrent et se différencient les cellules endothéliales pour former les nouveaux vaisseaux. Elle influence favorablement le développement des tumeurs et leur dissémination en métastase. Elle nécessite des liaisons entre molécules de signalisation comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) à son récepteur situé sur la cellule endothéliale. Les biphosphonates possèdent des propriétés antiangiogéniques. Des études in-vitro ont montré une diminution de l'angiogenèse sous zolédronate. D'autres études menées sur des patients cancéreux traités par zolédronate vont dans ce sens car elles ont démontré une diminution du taux de VEGF circulant. Cette hypothèse est également confortée par le fait que des ONM sont à présent décrites sous traitement anti-angiogénique : Inhibiteur des Tyrosine Kinase et Anticorps anti-VEGF. Cependant, cette inhibition de l'angiogenèse n'a pas été rapportée pour le dénosumab.[46] [47]

La réduction de l'angiogenèse au niveau osseux serait rendue possible par la suppression du remodelage : chaque unité de remodelage recevant ses nutriments à travers des vaisseaux. La conséquence serait que remodelage et angiogenèse seraient liés. La réduction de l'angiogenèse serait un effet secondaire du remodelage osseux. Tout ceci reste difficile à prouver.[46]

D'autres auteurs pensent qu'une perturbation de l'angiogenèse lors du processus de cicatrisation de l'alvéole après avulsion (l'avulsion étant le facteur déclenchant principal des ONM) associée à une diminution de l'activité des ostéoclastes sous biphosphonates (activité normalement plus élevée car site d'effraction osseux) entraînerait une absence de cicatrisation de l'alvéole et par la suite une ONM.[47]

Une autre hypothèse est basée sur le fait que le débit sanguin est proportionnel à l'activité des tissus. Une diminution du remodelage serait alors à l'origine d'une diminution du débit

sanguin car les cellules osseuses seraient moins actives. Les vaisseaux deviendraient plus petits et se renouvelleraient plus lentement. Lors d'un traumatisme ou d'une infection, il serait alors impossible d'obtenir un apport suffisant de cellules de défenses et de nutriments pour une cicatrisation optimale : l'os se nécroserait.[45]

5.3 Théorie infectieuse et/ou inflammatoire

Les facteurs de risques systémiques et locaux sont tous les deux impliqués dans la physiopathologie de l'ONM. Plusieurs études ont montré l'implication de pathologies dentaires et parodontales. La plupart des cas d'ONM rapportées ont eu lieu après avulsion mais il existerait préalablement, chez certains patients, des pathologies parodontales ou péri-apicales au niveau du site d'extraction. Plusieurs modèles animaux ont prouvé qu'une inflammation ou une infection peut suffire à déclencher une ONM.

De récentes études ont montré que de nombreuses bactéries sont retrouvées au sein de l'os nécrotique dont Actinomyces en proportion importante. Les Actinomyces dont A. Israeli sont les bactéries les plus présentes sur les 500 de la microflore orale. Ils forment un biofilm sur les surfaces buccales permettant l'adhérence d'autres espèces qui s'organisent alors en une population hétérogène responsable des infections. A ce jour, il est impossible d'affirmer que l'infection est un évènement primaire ou secondaire de l'ONM.

Il a été observé une augmentation de la résorption osseuse sans stimulation secondaire des ostéoblastes. Les bactéries et les fibroblastes associés entre eux, libèrent des acides et des protéases, réalisant alors une résorption indépendante des ostéoclastes, déséquilibrant la balance apposition/résorption. Ce phénomène reste à élucider.

C'est pour ça que l'os nécrotique exposé au milieu buccal septique subira une surinfection secondaire, générant douleur et inflammation, et entretenant la nécrose.

L'infection apparait effectivement comme étant une composante dominante de l'ONM et un chevauchement important existe entre ostéomyélite et ostéonécrose de la mâchoire. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour préciser la place exacte des bactéries dans le processus de développement de l'ostéonécrose.[45,46] [47]

5.4 Toxicité propre aux médicaments sur les tissus mous

Bien que la cible des biphosphonates soit l'ostéoclaste et qu'ils se lient à l'hydroxyapatite de l'os, une toxicité sur la muqueuse buccale a été rapportée comme des cas de stomatite par prise orale de la molécule. Cependant, l'utilisation de BP sous forme de gel dans les lésions parodontales (technique peu employée et peu étudiée) ne montre pas d'effet sur la muqueuse alors que les concentrations utilisées sont élevés. Plusieurs cellules ont subi une augmentation d'apoptose ou une diminution de leur prolifération après exposition in-vitro à des BP comme les cellules de l'épithélium orale. La muqueuse buccale ne fixe pas les BP, ces derniers peuvent donc exercer leur toxicité par deux phénomènes hypothétiques. Premièrement, il est possible qu'une grande quantité de BP soit libérée lors d'une avulsion ou d'un traumatisme entraînant une toxicité rapide et directe. Mais ceci n'explique pas les cas d'ONM spontanée.[48]

Deuxièmement, la concentration de BP salivaire et du fluide gingivale pourrait entraîner un niveau élevé de substance sur une période longue. Ceci couplé à d'autres facteurs de fragilisation de la muqueuse comme le diabète, le tabac ou les médicaments serait responsable de l'ouverture du fourreau muqueux et de la nécrose osseuse.

Contrairement aux BP, aucune toxicité sur les tissus mous n'a été rapportée avec le Dénosumab. [49]

D'autres hypothèses disent que Lors du remodelage osseux, les os de la mâchoire renfermant une grande quantité de bisphosphonates, pourraient libérer dans les tissus mous alentours une concentration toxique de bisphosphonates ce qui va entraîner une diminution de la prolifération cellulaire épithéliale par apoptose. Tout traumatisme muqueux rencontrerait alors des difficultés de cicatrisation, favorisant la surinfection et la nécrose osseuse (figure 14).[45,46]

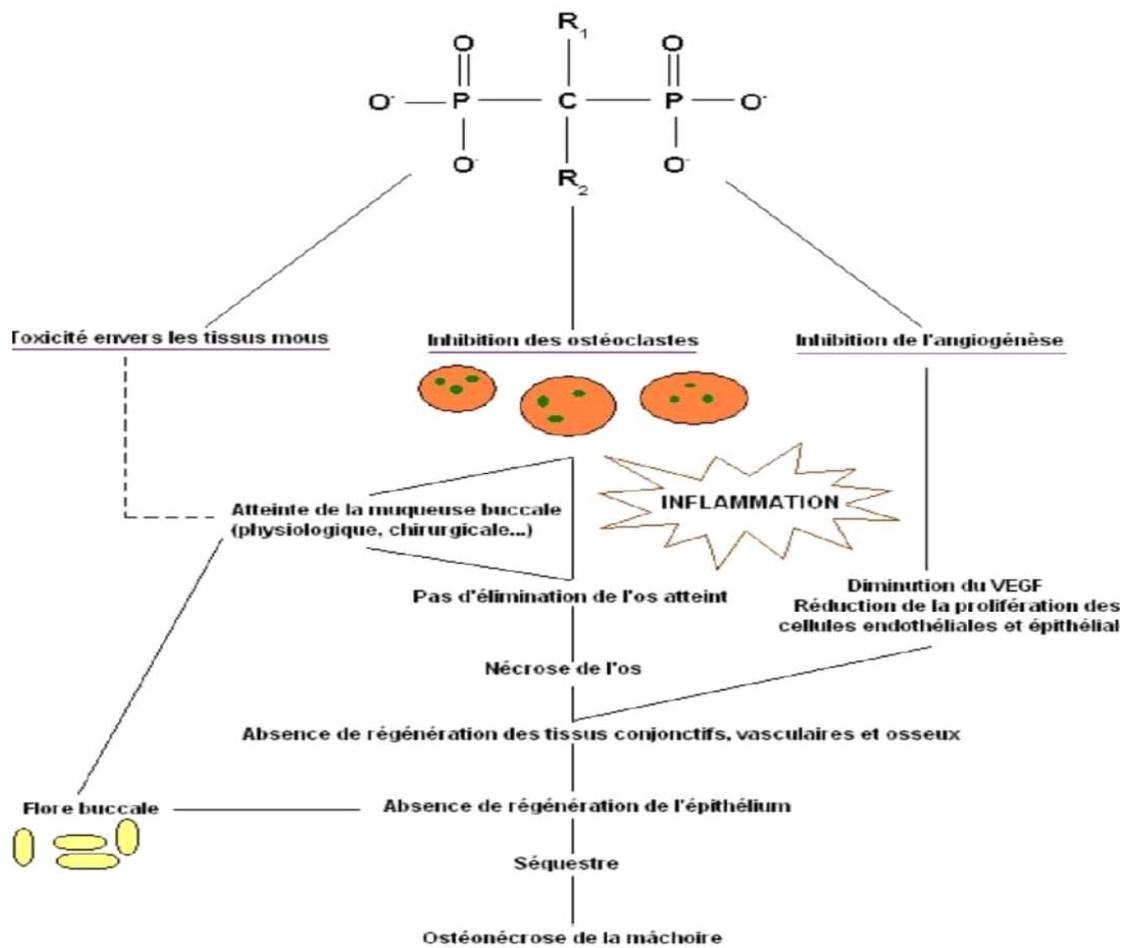


Figure 14 : Physiopathologie de l'ONM induite par Bps. ©Marylaure Gavard

5.5 Autres théories

De nombreuses autres hypothèses ont été émises pour tenter d'élucider la physiopathologie des ONM. Certains auteurs pensent que les BP sont responsables d'une perturbation de l'immunité acquise ou innée. D'autres, pensent qu'une déficience en vitamine D ou encore une prédisposition génétique pourrait être à l'origine de la nécrose.

A ce jour, on ne connaît toujours pas de façon précise les mécanismes qui entrent en jeu dans la survenue d'une ONM. Cependant, toutes les études et les nombreux modèles animales montrent que la physiopathologie semble être multifactorielle.[17]

6 Facteurs de risque de survenue des ONM

6.1 Facteur bucco-dentaire

- Hygiène bucco-dentaire : un bon niveau d'hygiène buccale permet de réduire de manière significative l'incidence des ONM.[50]
- Facteurs pathologiques : 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 %) .[51,52]
- Les soins dentaires invasifs : extractions dentaires, résections apicales, actes implantaires, chirurgie parodontale, etc. Pour Bamias et al 88 % des patients présentant une ONM avait bénéficié d'extractions dentaires dans les 12 mois précédant la découverte de l'ONM [53].Plusieurs études montrent que des actes chirurgicaux (dentaires ou maxillo-faciaux) seraient le facteur déclenchant d'une ONM dans 50 à 80 % des cas.[54] [55]. Ceci signifie cependant qu'environ 20 % des ONM apparaissent de manière spontanée. Pour l'American Association of Oral Maxillo-facial Surgeons (AAOMS) [52]. Le risque de survenue d'une ONM est multiplié en moyenne par sept (de 5,3 à 21) en fonction des études en cas de gestes chirurgicaux dentaires. Le délai moyen entre la réalisation d'un traitement bucco-dentaire invasif et l'apparition d'une ONM est de 6,6 mois.[56]
- Prothèse amovible inadaptée.

6.2 Facteurs anatomiques

Reliefs osseux recouverts d'une muqueuse de fine épaisseur (Ligne mylohyoïdienne, exostose, torus mandibulaires) [52].

6.3 Facteurs de risque liés au médicament :

les BP pourraient fragiliser la muqueuse buccale, notamment en agissant sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives[49]. Cette fragilisation faciliterait l'effraction de la muqueuse et compromettrait la cicatrisation des tissus mous et indirectement des tissus durs.

Et concernant le type de molécule de BP La quasi-totalité des ONM surviennent avec les amino-BP les plus puissants comme l'acide zolédronique.[52]

Selon l'American Society of Clinical Oncology, le zolédronate est l'un des inhibiteurs de la résorption osseuse les plus puissants, propriété à l'origine d'une forte incidence d'ONM. Tous les BP n'entraînent pas le même risque de survenue d'une ONM [57]. L'intensité des effets osseux liés à la présence d'une fonction azotée pourrait expliquer que les BP de deuxième et troisième génération soient impliqués principalement dans la survenue des ONM. Les BP de deuxième génération sont 100 à 500 fois plus puissants que les BP non azotés. Ceux de troisième génération possèdent en plus une méthylation du groupement amine, ce qui les rend 10 à 20 fois plus puissants que les BP de deuxième génération. L'acide zolédronique, en plus de son action antirésorbante, a également un effet antiangiogénique qui pourrait constituer un cofacteur étiopathogénique important pour le développement de l'ONM. Pour Zervas et al. le zolédronate seul présenterait un risque d'ONM 9,5 fois plus élevé que le pamidronate seul et 4,5 fois plus élevé que l'association subséquente pamidronate et zolédronate .[58]

- Nombre et rythme des perfusions : Indiquent que plus les patients ont reçu de perfusion de zolédronate, plus ils ont un risque important de développer une ONM. [59]
- Nombre d'heures de perfusion : Stampe et al ont remarqué que le nombre d'heures cumulées de perfusion est directement corrélé au risque d'apparition d'une ONM.[59]
- Durée de l'exposition et dose cumulée : Le risque d'ONM croît de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BP. Le risque cumulé passe en moyenne de 1 % après 12 mois de traitement à près de 11 % après 48 mois. La demi-vie osseuse des BP est d'environ 10 ans et une utilisation prolongée de ces médicaments peut entraîner une accumulation substantielle dans le squelette, or le risque de développer une ONM est proportionnelle à la dose cumulée. Chez les patients traités par amino BP par voie IV, le risque de survenue d'une ONM apparaît dès les premiers mois de

traitement et augmente significativement après 18 à 24 mois de traitement avec le zolédronate et 60 mois avec le pamidronate.[60] [61]

Le délai moyen entre le début du traitement par BP et l'apparition d'une ONM varie en fonction des molécules : les ONM surviennent de manière plus précoce lors d'un traitement par zolédronate que par pamidronate. Pour un même type de molécule administrée, le délai d'apparition des ONM varie de manière importante en fonction des études : de 7,67 à 39,3 mois[62].

L'American Dental Association (ADA) et l'AAOMS confirment cette augmentation du risque liée à la dose et à la durée d'exposition mais uniquement sur la base d'observations cliniques et non pas d'essais cliniques [25,52]

6.4 Pathologies concomitantes

On retrouve les pathologies suivantes :

- Le diabète de type 2 est un facteur de comorbidité fréquent dans les ONM ; une étude indique que 58 % des patients ayant développé une ONM présentaient un diabète de type 2 [63].
- L'hypertension artérielle [53]
- L'hypercholestérolémie [64].
- L'anémie [65].
- La leucopénie [66]
- La thrombocytopénie [65]
- L'ostéoporose [54]

6.5 Autres thérapeutiques médicamenteuses

Concomitantes ou non, on retrouve les traitements suivants :

- Corticoïdes [67].
- Oestrogènes [68].
- Chimiothérapie cytotoxique [69].
- Hormonothérapie [70].

- Immunosuppresseurs [71].

- Traitement antiangiogénique notamment le thalidomide. En décembre 2010, le laboratoire Roche, en accord avec l'agence européenne du médicament (EMA) et l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), a informé les prescripteurs de l'Avastin® que ce dernier pouvait être un facteur de risque additionnel à la survenue d'ONM. L'impact potentiel de l'activité antiangiogénique de l'Avastin® sur le mécanisme de développement des ONM est en cours d'évaluation. Le laboratoire Pfizer a fait de même pour le Sutent®, précisant que l'activité antiangiogénique puissante de ce médicament pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux exercée par les amino-BP piégés dans la matrice minérale ostéonécrotique et inhiber la cicatrisation de la muqueuse, favorisant la persistance de l'exposition de l'os aux agents infectieux. Cette atteinte pourrait jouer un rôle dans le mécanisme de développement des ONM. [72]

6.6 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. Diz el al ont noté que l'incidence des ONM est plus importante dans certains bassins géographiques, en particulier autour de la Méditerranée. Selon les auteurs, ce résultat ne serait pas lié à des biais méthodologiques. La population caucasienne semble être plus à risque que les autres. [73]

6.7 Habitudes de vie

- Tabac : les patients fumeurs sont plus sujets aux ONM et sont moins compliants durant les traitements.[74]
- Intoxication alcoolique. [75]

6.8 Facteurs liés au patient majorant le risque de survenue d'ONM

- Age : patients de plus de 65 ans.[76]
- Sexe : certains auteurs relèvent une nette prédominance féminine des ONM alors que l'AAOMS indique qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative en termes d'incidence des ONM en fonction du sexe.[52]

- Obésité.[75]

6.9 Pathologie primaire justifiant la prise de BP

Le risque de survenue d'une ONM est au moins deux fois plus élevé chez les patients présentant un myélome multiple que chez les femmes traitées pour un cancer du sein, il est également plus élevé que dans les autres types de cancer. Dans leur étude, Bamias et al rapportent une incidence d'ONM de 9,9 % chez les patients présentant un myélome multiple (2,4 % selon Novartis, 6,5 % dans le cancer de la prostate et 2,9 % dans le cancer du sein) [77]

7 Classifications

Un système de classification pour l'ONM a été introduit dans l'exposé de position de l'AAOMS de 2009, puis modifié en 2014. Dans l'exposé de 2022 l'AAOMS a décidé de maintenir le système de stadification actuel sans modifications.[52]

- Stade 0 :

Pas de signe d'ostéonécrose visible, mais des signes cliniques ou des symptômes non-spécifiques comme des douleurs, mobilité, œdèmes localisés, halitose. (Figure 15).



Figure 15 : Stade 0 d'ostéochimionécrose des maxillaires

© Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, chirurgien-dentiste.

- Stade 1 :

Ostéonécrose apparente mais les lésions sont asymptomatiques et sans signes d'infection/inflammation. (Figure 16).



Figure 16 : Stade 1 d'ostéochimionécrose des maxillaires
© Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien-dentiste

- Stade 2 :

Ostéonécrose apparente et les lésions sont surinfectées et elles sont douloureuses et accompagnées d'un érythème en regard, purulentes ou non. (Figure 17)



Figure 17 : Stade 2 d'ostéochimionécrose, des maxillaires © Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien-dentiste

- Stade 3 :

Ostéonécrose apparente étendue dépassant l'os alvéolaire (c'est-à-dire dépassant le bord basilaire, le bord postérieur, le sinus maxillaire ou le zygoma) à l'origine de fracture, fistule extra-orale, de communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale. (Figure 18).



Figure 18 : Stade 3 d'ostéochimionécrose des maxillaires, © Photo prise par le Dr. Sophie Cairon Lejeune, Chirurgien-dentiste

8 Diagnostic de l'ONM

Le diagnostic de l'ONM peut être posé lors d'un examen par un dentiste, un chirurgien stomatologue ou parfois même un médecin et prend en compte toujours l'histoire de la maladie du patient. De nombreux examens d'imageries supplémentaires peuvent être nécessaires pour clarifier le diagnostic et déterminer le stade de l'ONM.[78,79]

8.1 L'examen clinique

L'examen clinique buccal doit comporter : l'interrogatoire, examen minutieux de la muqueuse et un examen dentaire.

8.1.1 L'interrogatoire

Il nous donne des informations sur les antécédents médicaux et chirurgicaux du patient, il doit comporter les questions suivantes :

- Une éventuelle prise de bisphosphonates, des anticorps monoclonaux anti-résorbeurs osseux ou des molécules anti-angiogéniques. Si oui il faut chercher la posologie, la forme galénique, la voie d'administration, durée du traitement, nombre des cures.
- Dans quel indication (type de maladie).

- D'autre traitement en association.
- Date d'extraction récente ? type de cicatrisation (retard ou non). [22]

8.1.2 Signes cliniques

L'ONM est une affection dont le diagnostic est souvent tardif. Les stades précoces de L'ONM sont asymptomatiques, et qui peuvent rester sans symptômes pendant plusieurs années. [22]

Lorsqu'il y a une surinfection les symptômes qui apparaissent sont :

- Douleurs.
- L'œdème des tissus mous.
- suppuration / fistules.
- L'halitose / érythème de la muqueuse.
- Ulcération des tissus mous.
- Perte de dents.
- Fracture spontanée.
- Abscesses locaux.

Ces signes cliniques sont souvent variables et qui sont liés au stade de la pathologie. [22]



Figure 19 : Aspect clinique de la zone d'exposition osseuse observé lors d'une ostéonécrose de la mâchoire (Document personnel du Pr Lattafi, professeur en pathologie buccodentaire, chef de service de pathologie buccodentaire de l'hôpital de Benimessous)



Figure 20 : image d'une zone d'exposition osseuse suite à une ONM (photo prise d'un document du centre Massilier de la face à Marseille _2013)

- l'ONM est avasculaire, la percussion de l'os est sans douleurs ni saignement mais des séquestres osseux avascularisés (qq mm) apparaissent.[26]
- La gencive est de couleur normale, mais si le degré de l'inflammation est important la douleur devient accrue (gêne à l'alimentation ou le brossage).
- Les dents concernées par les zones de l'ONM peuvent devenir mobiles ou tomber spontanément.[22]
- Une ulcération de la muqueuse traumatique dans les zones opposées à l'os exposé peut se trouver suite à un frottement des tissus mous contre la surface osseuse rugueuse.
- La nécrose osseuse progressive entraîne une hygiène bucco-dentaire déficiente des dents adjacentes à la lésion ce qui favorise la surinfection; une nécrose avancée et la rapidité de la perte des dents.[80]
- Altération de la fonction du nerf alvéolaire inférieur (appelée signe de Vincent) qui peut être un symptôme précoce de la maladie.[81]

9 Diagnostic différentiel

9.1 L'ostéoradionécrose

Elle a un tableau clinique très semblable à l'ONM et survient chez des patients ayant subi une radiothérapie au niveau de la tête et/ou du cou.[82]

9.2 L'alvéolite

Complication survenant durant la guérison de la plaie, après l'extraction d'une dent. Le patient ressent une douleur pulsatile intense causée par l'exposition de l'os au site d'extraction ;on retrouve un os exposé en bouche extrêmement sensible au contact contrairement à L'ONM où l'os est insensible car nécrosé.[83]

9.3 Traumatisme prothétique

Les douleurs qu'elle provoque peuvent mimer les symptômes de ONM.

9.4 Tumeurs osseuses primitives

Les tumeurs qui trouvent leur origine dans un os sont appelées tumeurs osseuses primitives; elle peuvent être non cancéreuses (bénignes) ou cancéreuses (malignes) ; Ces derniers peuvent entraîner une nécrose de l'os.[84]

9.5 Gingivite ulcéro-nécrotique (GUN) et parodontite ulcéro-nécrotique

La gingivite ulcéronécrotique est une inflammation destructrice des tissus mous parodontaux. Elle fait partie, avec la parodontite ulcéronécrotique, du groupe des maladies parodontales nécrosantes. C'est une urgence parodontale souvent associée à une altération de l'état général. Lorsque l'os est touché, on parle de PUN mais cet os est rarement exposé.[85]

9.6 Ostéites secondaires chroniques et aiguës

Elles correspondent à un processus inflammatoire aigu ou chronique au niveau du tissu conjonctif, occupant les espaces de l'os (tissu médullaire et canaux haversiens), dû à un agent microbien arrivant à l'os et s'y développant. La recherche de l'affection primitive permet de distinguer les ostéonécroses liées aux bisphosphonates des autres ostéites secondaires .[86]

9.7 Ostéonécrose induite par les corticostéroïdes

Elle est Rarement mise en évidence dans les maxillaires.[23]

9.8 La névralgie induite par une ostéonécrose cavitaire

Cette atteinte de la mâchoire provoque une douleur présente pendant plusieurs années et peut survenir dans des contextes très différents : infection dentaire ,tumeur, traumatisme ou encore trombophilie héréditaire et même radiothérapie.[87]

9.9 L'ostéomyélite chronique des mâchoires

C'est une inflammation des espaces contenant la moelle et qui apparaît souvent suite à une infection dentaire chronique.[82]

9.10 Les métastases des mâchoires

On les retrouve le plus souvent dans les cas de cancers du rein, du poumon, de la prostate et de l'estomac. Comme l'ONM, elles touchent le plus souvent la mandibule et elles sont accompagnées de douleurs, de paresthésies, de mobilités dentaires voire même de destruction d'os et de lymphadénopathie.[88,89]

9.11 D'autres pathologies

Telle que les sinusites, les pathologies péri-apicales dentaire, les pathologies de l'articulation temporo-mandibulaire ou encore une lésion cavitationnelle ostéo-nécrotique neuropathique. [90]

CHAPITRE III

Les médicaments pourvoyeurs d'ostéochimionécrose des maxillaires

1 Les bisphosphonates

1.1 Généralités

Structurellement, les Bps sont des analogues synthétiques du pyrophosphate (l'oxygène est simplement remplacé par un carbone) (figure 21). Le groupement phosphate terminal permet l'ancrage du BP à la surface osseuse. [91]

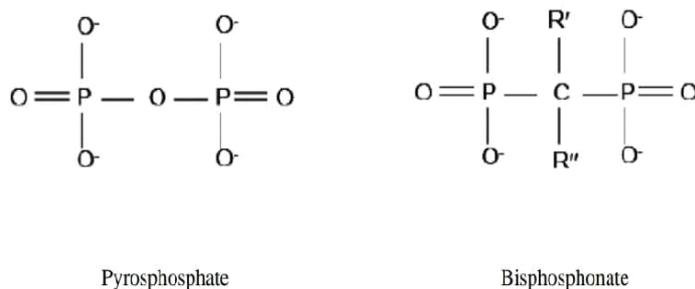


Figure 21 : Formule chimiques du pyrophosphate et du biphosphonate

Les chaînes R' et R'' confèrent aux BP leurs propriétés antirésorptives et déterminent leur affinité pour l'hydroxyapatite (cf. relation structure activité), celle-ci étant généralement importante. En effet, le groupement phosphate se lie aisément à certains ions, comme l'ion calcium, d'où la formation de complexes solubles ou non, et donc une certaine résistance aux hydrolyses, tant chimiques qu'enzymatiques. [92]

Par ailleurs, les BP inhibent la formation, l'agrégation et la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite.

On distingue :

- Les alkylbisphosphonates (clodronate et étidronate)
- Les aminobisphosphonates (risédronate, alendronate, pamidronate, ibandronate, zolédronate (figure 22))

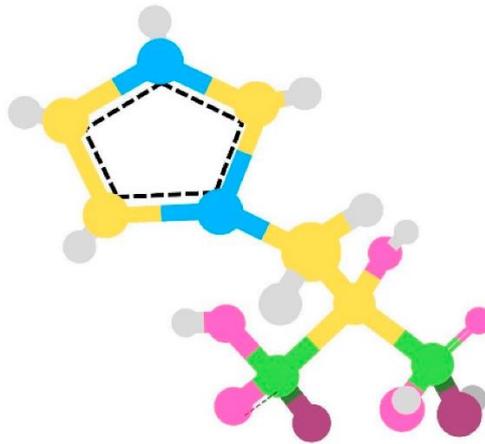


Figure 22 : structure chimique du Zolédronate

La forte affinité des BP envers l'hydroxyapatite les élimine rapidement du système circulatoire pour rejoindre les surfaces osseuses, en particulier celles pourvues d'une activité ostéoclastique. En effet, lors de la résorption par les ostéoclastes, l'environnement local est fortement acide, ce qui favorise le relargage des BP à partir de l'os, et augmente ainsi la concentration locale en médicament. De ce fait, les BP sont internalisés par les ostéoclastes où ils peuvent ainsi exercer leur action. Cette internalisation est réalisée soit par diffusion passive, soit par endocytose : en effet, les protons présents se lient à leur groupement phosphate, ce qui les rend lipophiles et leur permet d'intégrer la cellule. [91]

1.2 Pharmacocinétique

1.2.1 Absorption digestive

L'absorption digestive des bisphosphonates administrés par voie orale est faible, elle atteint 0,7% quand la prise du traitement s'effectue deux heures avant le petit-déjeuner, elle diminue de 40% si la prise se fait entre une demi-heure et une heure avant le petit-déjeuner. [93]

1.2.2 Demi-vie plasmatique

La demi-vie plasmatique est courte, le produit est éliminé du plasma en 6 heures, plus de 50% est stocké dans le tissu osseux et le reste est éliminé dans les urines. [93]

1.2.3 Demi-vie osseuse

Leur demie vie osseuse est très longue, par exemple 10,9 ans pour l'alendronate. La vitesse de réversion de l'effet des biphosphonates après l'arrêt des traitements est lente et différente de celle des autres traitements anti résorption comme le raloxifène ou les oestrogènes. Ceci est probablement dû à la libération lente par le squelette.

On pense que les biphosphonates restent dans l'os jusqu'à ce que la zone soit de nouveau résorbée. On ignore toujours la durée optimale du traitement. L'affinité de la molécule pour le tissu osseux est grande. Les biphosphonates dépourvus de radicaux aminés (clodronate, étidronate) ont une administration per os. Leur biodisponibilité est plus ou moins variable (5%). Les aminobiphosphonates (pamidronate, zolédronate, ibandronate) sont administrés par voie intraveineuse, leur biodisponibilité étant supérieure à 60%. [94]

1.3 Mode d'action

1.3.1 Au niveau moléculaire

1.3.1.1 Alkylbisphosphonates

De par leur structure proche du pyrophosphate, ils sont intégrés à la chaîne phosphate de composants contenant de l'ATP. Cette fonction devient alors non hydrolysable et s'accumule au sein de la cellule, aboutissant à une apoptose des ostéoclastes. [95]

Ce type de métabolites inhibe en fait la translocase ADP/ATP de la mitochondrie, réduisant ainsi sa consommation en oxygène. [96]

1.3.1.2 Aminobisphosphonates

Les aminoBP induisent également un analogue de l'ATP aboutissant à l'apoptose. Mais ils agissent aussi par inhibition de la farnésyl-diphosphonate synthétase, enzyme participant à la voie de l'acide mévalonique (voie de biosynthèse du cholestérol). En effet, cet enzyme catalyse la conversion du géranylpyrophosphate en farnésylpyrophosphate, d'où une diminution de la prénylation post-translationnelle de différentes GTPases (Rac, Rho ou encore Ras) impliquées dans les fonctions cellulaires fondamentales (transport intracellulaire, morphologie et prolifération cellulaires, circulation des endosomes...). Ceci aboutit à une diminution de l'activité ostéoclastique et à une augmentation de l'apoptose.[97] [96,98]

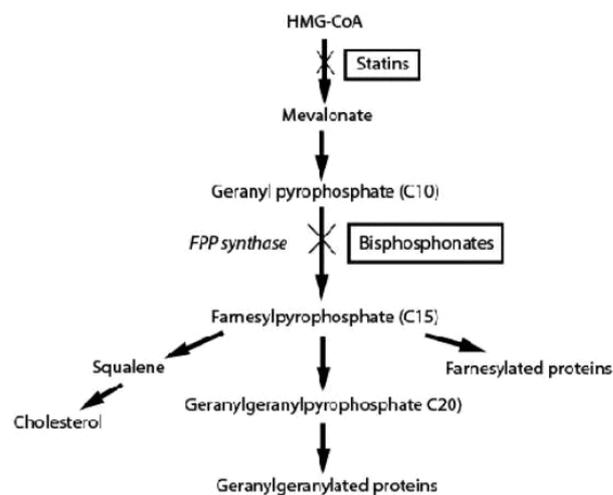


Figure 23 : Schéma du mode d'action des bisphosphonates sur la voie du mévalonate. D'après Sarin et al.

In vitro, les capacités d'inhibition de la farnésyl-diphosphonate synthétase dépendent du BP : le zolédronate est beaucoup plus puissant que le risédronate, lui-même plus actif que l'alendronate, lui-même plus efficace que le pamidronate. Cette puissance est d'ailleurs le reflet direct des propriétés anti-résorptives des différents aminoBP. [91] [99]

1.3.2 Au niveau cellulaire

Les alkylbisphosphonates n'agissent que sur les ostéoclastes matures, alors que les aminobisphosphonates inhibent à la fois la prolifération, la différenciation et la migration des précurseurs des ostéoclastes. [95]

Les BP agissent également sur les cellules stromales de la moelle osseuse (CSMO) et les ostéoblastes. Les BP inhibent l'expression de RANK et augmentent la production d'OPG par les CSMO et les ostéoblastes, ce qui supprime le recrutement des ostéoclastes et réduit la résorption osseuse[91].

1.3.3 Au plan tissulaire

Lors du turn-over osseux, la matrice osseuse à laquelle le BP est lié est phagocytée par les ostéoclastes. L'accumulation de BP au sein des ostéoclastes induit des modifications de la structure du cytosquelette et ensuite l'apoptose (figure24). [91]

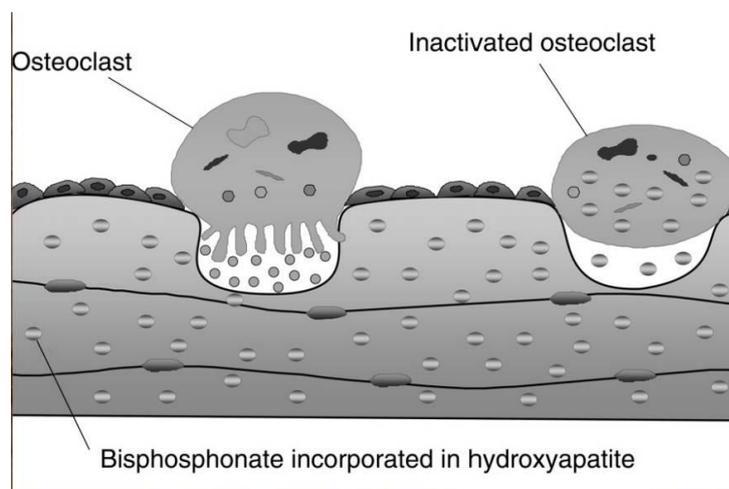


Figure 24 : Effet des Bps sur les ostéoclastes. ©Dr. Luc Radermacher

Au final, les BP inhibent la résorption osseuse réalisée par les ostéoclastes, et donc le remaniement osseux, ce qui améliore la densité osseuse.[95]

Les paramètres de la résorption sont réduits, comme l'étendue de la zone de remodelage et la profondeur de l'érosion par rapport à la surface osseuse. [100]

A noter qu'à l'échelle des unités fonctionnelles de remodelage, la balance formation / résorption semble en faveur de la formation car :

- La diminution de la résorption n'est pas immédiatement suivie par une diminution de la formation : les sites en remodelage au moment de la mise sous traitement vont en effet terminer leur cycle jusqu'à la minéralisation de l'os.
- En raison de la réduction du turn-over osseux, l'os néo-formé risque moins d'être remodelé, et a plus de temps pour bien se minéraliser. [100]

L'action d'un BP dépend au final de plusieurs facteurs :

- La cible de ce BP
- Son affinité pour l'hydroxyapatite
- Son relargage de l'hydroxyapatite en vue de son incorporation par les ostéoclastes.[99]

1.3.4 Particularités de certains BP

L'alendronate inhibe l'activité des ostéoclastes, mais n'intervient pas dans leur recrutement. Il perturbe leur capacité à résorber l'os et réduit le nombre de sites de remodelage osseux. Il permet une augmentation progressive de la masse osseuse. [91]

Le pamidronate est capable d'inhiber la résorption osseuse sans intervenir sur la formation ou la minéralisation de l'os.

L'ibandronate permet un gain de masse osseuse. L'étidronate accroît la densité osseuse sans intervenir sur les ostéoblastes ou les ostéoclastes, mais en inhibant la formation, la croissance et la dissolution de l'hydroxyapatite, de façon dose-dépendante.

Le tiludronate inhibe la tyrosine-phosphatase permettant aux ostéoblastes de se détacher de la surface osseuse et inhibe aussi la pompe à protons des ostéoclastes.

Le clodronate augmente la synthèse de collagène par les cellules osseuses et cartilagineuses in vitro.[100]

1.4 Principales indications des Bp

1.4.1 L'ostéoporose

1.4.1.1 Généralités sur l'ostéoporose

Il s'agit d'un problème majeur, en raison du nombre important de fractures liées à cette maladie dans la population. Les fractures vertébrales sont responsables de douleurs, de restrictions des capacités pulmonaires, et d'une surmortalité par pneumonie. Quant aux fractures du col du fémur, la mortalité est de 20 %, et l'espérance de vie lorsqu'elle survient chez une personne âgée de plus de 80 ans est d'un an et demi. Elles sont également responsables d'une importante perte d'autonomie chez des personnes déjà particulièrement fragilisées. [25]

1.4.1.2 Intérêt des BP

Dans cette indication, les BP permettent de diminuer l'incidence des fractures. L'effet est rapide (dans les 6 mois suivant le début du traitement), et persiste même après leur arrêt. [95]

Si on prend l'exemple de l'alendronate, les études ont montré :

- Une augmentation de la densité osseuse de 8,8 % au niveau du rachis lombaire, de 5,9 % pour le col du fémur et de 7,8 % pour le trochanter au bout de 3 ans de traitement ;
- Une réduction de 50 % de l'incidence des fractures vertébrales et de 56 % pour les fractures de la hanche chez des femmes ostéoporotiques sans antécédents de fracture vertébrales. [94]

1.4.2 Les cancers métastatiques et le myélome multiple

1.4.2.1 Intérêt des BP

Dans les cancers métastatiques, les BP ont un effet positif sur la prévention des complications osseuses en retardant leur apparition et en diminuant leur incidence, ce qui réduit la morbidité. Ainsi, on note une diminution de 36 % des événements squelettiques chez les

patients avec un cancer de la prostate, 51 % dans le cancer du sein et 24 % dans le myélome multiple. [89]

Les BP contrôlent les douleurs osseuses chez les patients présentant des métastases osseuses.[98]

Ils sont également indiqués dans l'hypercalcémie.

1.4.2.2 Mécanisme d'action

Les BP ont un effet antirésorptif, ils bloqueraient la nidation et la multiplication des cellules malignes dans le milieu osseux. [95]

In vitro, les aminoBP entraînent sur les cellules tumorales :

- Une inhibition de l'adhésion des cellules néoplasiques à l'os,
- Une diminution de la capacité d'invasion,
- Un ralentissement de la migration cellulaire, sans cytotoxicité directe. [101]

Ils induiraient l'apoptose et ralentissent la croissance cellulaire de cellules malignes par perturbation de la voie du mévalonate. Les métalloprotéases, enzymes qui permettent la réparation et qui servent aux cellules tumorales à envahir les tissus environnants, seraient inhibées.

D'après les modèles animaux, les BP réduisent la communication cellules cancéreuses / ostéoclastes, en freinant la libération de TGF β et de IGF1. Le zolédronate inhibe aussi l'angiogénèse, grâce à une réduction des doses circulantes de VEGF, par diminution des cellules endothéliales.[102]

1.4.3 Autres indications

Les BP sont également employés dans d'autres pathologies, comme l'ostéogénèse imparfaite, ou la maladie de paget.

1.5 Contre-indications

L'emploi des biphosphonates est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale sévère, lors de la grossesse et de l'allaitement.

Un mauvais état buccodentaire est aussi une contre-indication à l'utilisation de cette molécule, une ostéochimionécrose des maxillaires (ONM) pouvant se déclarer.

Une infection gastrointestinale haute évolutive est une contre-indication relative.[96]

1.6 Les effets indésirables des bisphosphanates

1.6.1 Hypocalcémie

Les BP inhibant la résorption de l'os, ils entraînent une diminution du départ du calcium de l'os donc une hypocalcémie, et une augmentation du taux sanguin d'hormone parathyroïde (PTH).

Cette hypocalcémie est très généralement asymptomatique, mais dans le cas contraire (faiblesse, allongement de l'intervalle QT, paresthési péri-orale, tétanie...), une hospitalisation peut s'avérer nécessaire. Elle concerne surtout des patients en déficit de vitamine D, souffrant d'une anomalie de la fonction de la parathyroïde ou du rein, ou encore de la maladie de Paget.

En cas de traitement par BP en IV, il serait donc intéressant de contrôler les valeurs de la créatinine, du calcium et de la 25-hydroxy-vitamine D sériques. Les apports en calcium et vitamine D avant, pendant et après traitement doivent être suffisants, une supplémentation devant être proposée dans le cas contraire.[103]

1.6.2 Effets indésirables au niveau du squelette

1.6.2.1 Apparition de fractures

Il existe un risque, théorique, de fracture sous bisphosphonates, liée à une trop forte inhibition du remodelage osseux. Des études réalisées chez l'animal sont allées dans ce sens. Des cas de fractures inhabituelles dans le cadre d'une ostéoporose (tibia, bassin) ont été

rapportés, dont la cause est supposée être un excès de suppression du turn-over osseux par les BP. De même, l'apparition de fractures lors de traitements au long cours par alendronate a été notifiée. Cependant, aucune relation cause / effet n'a pu être établie.[103,104]

Les patients présentant avant traitement un excès de suppression du remodelage osseux, cause de leurs fractures, ne devraient pas recevoir de BP, au risque d'accroître le problème. La difficulté est bien sûr d'identifier ces patients particuliers, puisque aucune méthode diagnostique ne permet de les détecter. La densité osseuse avant traitement n'étant guère inférieure à la normale, et la persistance des fractures sous thérapie, laissent supposer un excès de suppression du remodelage osseux antérieur à son initiation. Dans ce cas, il est préférable d'opter pour un autre médicament.[103]

1.6.2.1.1 Evolution des fractures sous BP

L'hypothèse d'un retard dans la réparation des fractures lié à l'utilisation des BP ne semble pas validée pour le moment. Au contraire, ils l'amélioreraient.[103]

1.6.2.2 *Douleurs musculo-squelettiques*

1.6.2.2.1 Douleurs osseuses et musculaires chroniques

Cet effet indésirable a été mentionné dans une lettre de la FDA destinée aux professionnels de santé. Difficiles à diagnostiquer, ces douleurs doivent être distinguées du syndrome pseudo-grippal post-injection. Elles peuvent nécessiter l'utilisation d'antalgique.[103]

1.6.2.2.2 Douleurs musculo-squelettiques sous BP oraux :

Ces douleurs assez banales, de type myalgies, arthralgies ou douleurs osseuses généralisées, sont rapportées chez moins de 6 % des patients.

Elles concernent les prises hebdomadaires de BP, et non les prises quotidiennes (les concentrations plasmatiques en BP après la prise étant, de fait, nettement plus faibles). Les douleurs apparaissent dans les 24 heures suivant l'administration et persistent quelques jours.

La réintroduction du médicament s'accompagne rarement d'une récurrence des symptômes. Il est possible d'envisager une initiation de traitement à faible dose, quotidienne, pour ensuite

prendre le relais avec une administration hebdomadaire, afin de réduire ces types de symptômes, certes peu invalidants, mais qui risquent de ne pas favoriser l'observance des patients.[105]

1.6.2.3 Tolérance digestive des BP

Le problème de la tolérance digestive ne concerne pratiquement que les BP utilisés par voie orale. En effet, ils peuvent entraîner des lésions au niveau de l'œsophage. Certains éléments, comme une utilisation quotidienne, une acidité gastrique, des lésions oesophagiennes pré-existantes, favorisent cette toxicité. Des cas d'œsophagite sévère ont été rapportés, chez des patients n'absorbant pas suffisamment d'eau ou ne restant pas assis ou debout après administration. Il est donc important de rappeler les conseils suivants lors de toute délivrance de BP destinés à la voie orale :

- Prendre son médicament avec une quantité suffisante d'eau (du robinet), au minimum un grand verre
- Ne pas s'allonger dans les 30 minutes suivant la prise, et jusqu'à l'absorption de nourriture.

Les contre-indications, telles qu'une incapacité à rester assis ou debout plus de 30 minutes, ou encore toute anomalie permettant une évacuation du contenu de l'œsophage, doivent être respectées.[103]

1.6.2.4 Syndrome pseudo-grippal :

Ces symptômes peuvent survenir suite à l'administration d'aminoBP, surtout par voie injectable. On retrouve une fièvre (présente chez 15 à 30 % des patients après une perfusion de pamidronate), des douleurs musculaires, osseuses et / ou articulaires (pas forcément situées au niveau d'éventuelles métastases), des céphalées et des nausées. Ils surviennent dans les deux jours suivant l'injection et durent généralement trois jours, mais cela peut aller jusqu'à sept ou quatorze jours.[103,106]

Des « anomalies » dans les bilans sanguins durant cette phase peuvent aussi être présentes : élévation de la CRP, anémie, leucopénie.

Ce syndrome concerne surtout une première administration de BP, leur récurrence lors d'une réintroduction du médicament étant peu fréquente. Il est lié à la libération par les cellules T de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF α et l'IL6. En effet, les aminoBP inhibent la farnésyl-diphosphonate synthétase, ce qui aboutit à l'accumulation d'isopentenyl pyrophosphate, puissant activateur des cellules $\gamma\delta$ T. Hewitt a d'ailleurs montré en 2005 qu'un pré-traitement par statines permettrait de contre-carrer la libération de ces cytokines. [105]

La prise en charge de ce syndrome peut nécessiter l'utilisation de paracétamol (parfois même en prémédication), et éventuellement d'AINS, à condition de s'assurer que la fièvre n'est pas la conséquence d'une infection sous-jacente.

1.6.2.5 Troubles oculaires

Particulièrement rares, les effets indésirables de type oculaire liés à la prise de BP ne concernent que 0,046 à 1 % des patients. Il peut s'agir de conjonctivites, de sclérites ou d'uvéites notamment. Des cas d'uvéites ont d'ailleurs été rapportés jusqu'à 1 an après le début du traitement.

Uni ou bilatéraux, ils n'ont concerné que les aminoBP, avec une récurrence associée à la réintroduction du médicament.[106,107]

En cas d'uvéite chez un patient, il est donc préférable d'arrêter le médicament, et éventuellement de prendre le relais par un non aminoBP, car un cas de réaction croisée lors du passage du risédronate au pamidronate a été observé. L'usage de collyres anti inflammatoires permet de soulager les symptômes.ets indésirables rénaux des BP. [106]

Il est bien établi qu'une injection trop rapide (supérieure à 200 mg par heure) de BP peut provoquer une défaillance rénale aiguë. Cet effet indésirable serait lié à de trop fortes concentrations sanguines en BP, responsables d'une toxicité directe envers les cellules tubulaires du rein.

Pour le prévenir, il faut contrôler la clairance à la créatinine avant la mise sous traitement, réaliser son administration durant au moins 15 minutes et assurer une hydratation suffisante.

De même, l'indication doit être bien pesée avant toute association à un médicament néphrotoxique.[103]

2 Les anticorps monoclonaux anti_résorbeurs osseux :

2.1 Le Dénosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL-Ligand du récepteur RANK.

Il se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire (figure 25).[108]

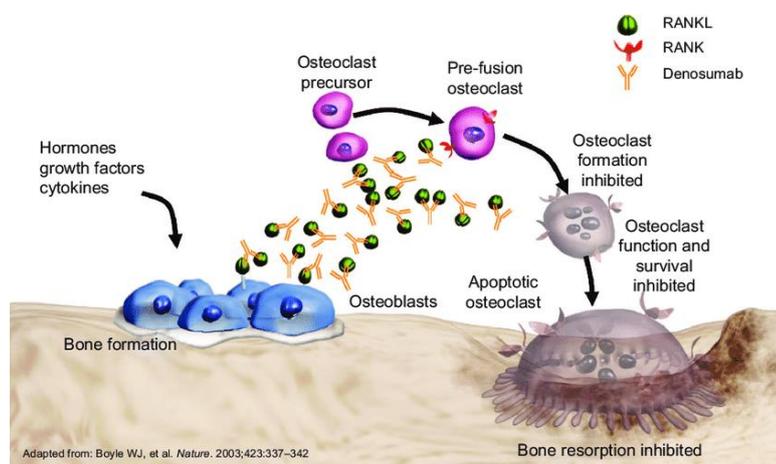


Figure 25 : Mécanisme d'action de Dénosumab, Boyle WJ et al Nature 2003

Ce médicament est utilisé dans la prise en charge des Ostéoporose et les pertes osseuses liées à certains cancers (métastases osseuses).

Le dénosumab est administré par voie sous cutané (sous la peau) dans la partie supérieure du bras, de la cuisse, la paroi abdominale par le patient lui-même ou par un professionnel de santé.

Il existe sous forme de deux spécialités avec des indications propres ; Le PROLIA dosé à 60mg administré tous les 6 mois contre l'ostéoporose et LE XGEVA, dosé à 120 mg qui se donne chaque mois lors des métastases osseuses des tumeurs solides (tableau 2).[109]

Spécialité	Administration	Indication
Prolia®	Sous-Cutanée (SC)	<i>Pathologies bénignes</i> : ostéoporose
Xgeva®	SC	<i>Pathologies malignes</i> : préventif des complications osseuses de métastases ou myélome, tumeurs à cellules géantes non-résécables

Tableau 2 : Spécialités existantes du Dénosumab, modes d'administration et indications (SFCO, 2013)

Lors de l'arrêt du traitement son effet cesse rapidement car il ne persiste pas dans l'os contrairement aux BP[110], la demi-vie étant de 26 et 28 jours respectivement pour Prolia® et Xgeva®, du fait la gestion du dénosumab nécessite des précautions différentes qu'avec les BP.[111,112]

Le Dénosumab permet de diminuer significativement le risque fracturaire dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique et chez l'homme à risque de fracture ou en cours de traitement hormono-ablatif pour un cancer de prostate, lorsque les BP doivent être arrêtés en permettant d'augmenter la densité minérale osseuse[113,114], il représente également une alternative aux BP dans la prévention des complications des métastases osseuses de tumeurs solides et présente même une efficacité significativement supérieure pour les métastases de cancer du sein et de la prostate.[115]

L'efficacité du dénosumab à la dose de 60 mg est d'environ 6 mois. Au contraire des bisphosphonates dont l'arrêt est suivi d'un effet rémanent, l'arrêt du dénosumab est suivi d'un effet rebond très sévère, Il s'accompagne d'une élévation marquée des marqueurs du remodelage osseux (MRO) et d'une chute rapide des valeurs de DMO. Il est donc impératif de s'assurer que le dénosumab soit administré tous les 6 mois. Par ailleurs, revoir les patients sous dénosumab tous les 6 mois permet de s'assurer de la bonne compliance aux suppléments de calcium et de vitamine D. Une DMO de contrôle est préconisée tous les 2 ans.[109]

Il arrive que les patients soient amenés à avoir une chirurgie dentaire. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, bien que rare, existe aussi bien avec les bisphosphonates qu'avec le dénosumab. Par contre, l'absence d'effet rémanent à l'arrêt du dénosumab permet de planifier une telle chirurgie, typiquement 6 mois après la dernière injection.[109]

Le Dénosumab entraîne un risque d'OCNM par son action anti-résorptive, maintenant enregistré comme un effet indésirable dans le résumé des caractéristiques du produit .[116]

2.2 Le Romosozumab (Evenity®)

Le romosozumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sclérostine (figure 26), dont le double effet osseux est de stimuler la formation et diminuer la résorption osseuse. Il s'administre en injections sous-cutanées mensuelles (105mg/1.17ml); 2 injections par mois pendant une année et il doit être relayé par un traitement inhibiteur de la résorption osseuse. La séquence romosozumab puis dénosumab est associée à des gains densitométriques et à une réduction des fractures de fragilité de grande amplitude. Le romosozumab (Evenity) est approuvé pour des patients avec un risque élevé de fracture en l'absence de complications vasculaires sévères.[117] [118]

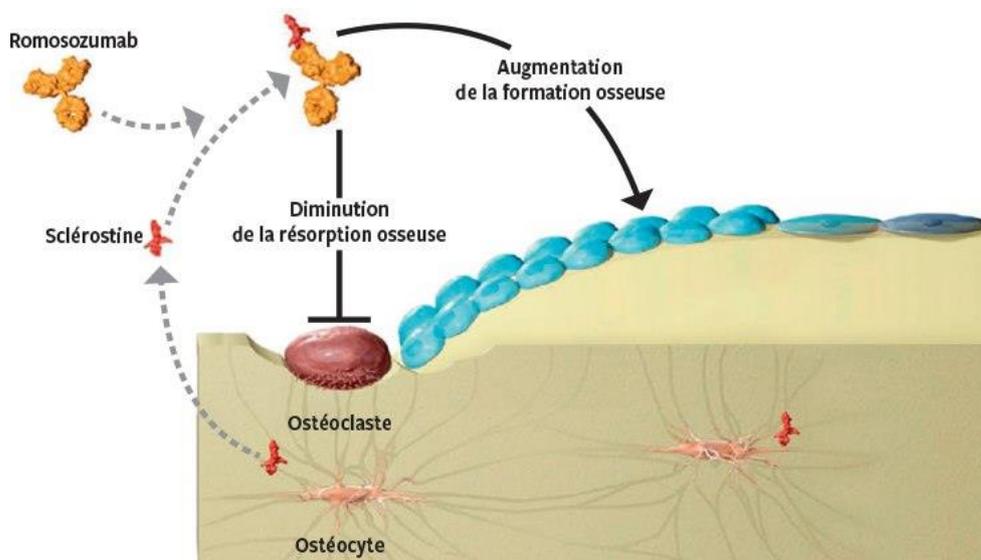


Figure 26 : Mode d'action du romosozumab. ©Brigitte Uebelhart et Serge Ferrariest

Il est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post ménoposique sévère, uniquement chez les femmes d'âge <75ans avec un antécédent de fracture sévère et en absence d'antécédents de coronopathie (IdM ou AVC) dont l'objectif est la prévention de fracture par le renforcement de la solidité (ou résistance) de tissu osseux et la prévention des chutes. [119]

Avant tout traitement, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés). La prescription du Romosozumab est réservés aux spécialiste en charge du traitement de l'ostéoporose et son arrêt doit être suivi d'un relai par les Biphosphonate.[120]

Une ostéonécrose de la mâchoire a rarement été rapportée chez des patients recevant le romosozumab. bien que tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme oral, comme une mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, non cicatrisation des plaies ou la présence d'un écoulement pendant le traitement par romosozumab. Les patients ayant une suspicion d'ONM ou développant une ONM pendant la prise de romosozumab doivent recevoir des soins par un dentiste ou un stomatologue spécialisé dans les ONM. Du fait, l'interruption du traitement par romosozumab doit être envisagée jusqu'à la résolution du problème et si possible, jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

3 Les molécules antinéoplasiques anti-angiogéniques

3.1 Rappel sur l'angiogenèse :

L'angiogenèse est un procédé complexe et étroitement contrôlé menant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus crucial intervient non seulement lors de l'embryogenèse, mais également tout au long de la vie, car il est impliqué dans les processus de réparation tels que la cicatrisation, le remodelage tissulaire et lors des changements endométriaux du cycle menstruel.[121]

Au cours de l'angiogenèse physiologique, les vaisseaux sanguins deviennent rapidement matures et se stabilisent, ce qui se traduit par un retour à l'équilibre entre les inducteurs de l'angiogenèse (activateurs endogènes tels que les facteurs de croissance (VEGF, EGF...), les angiopoïétines (Ang1, Ang2), les cytokines (TNF- α , TGF- β), les

integrines et l'hypoxie)et les inhibiteurs de l'angiogenèse (inhibiteurs endogènes, tels que: interleukines et interféron, thrombospondines, angiostatines, endostatines) (figure 27).[122]

Cependant, lorsque cet équilibre est perturbé, une néovascularisation incontrôlée se déclenche menant inévitablement à diverses pathologies. La surexpression de facteurs anti-angiogéniques peut mener à des états pathologiques tels que l'Alzheimer, l'athérosclérose, la maladie de Crohn, l'emphysème et l'hypertension artérielle. À l'inverse, la surproduction d'inducteurs angiogéniques peut induire le psoriasis, la rétinopathie diabétique, l'asthme, l'arthrite rhumatoïde et le cancer.[122]

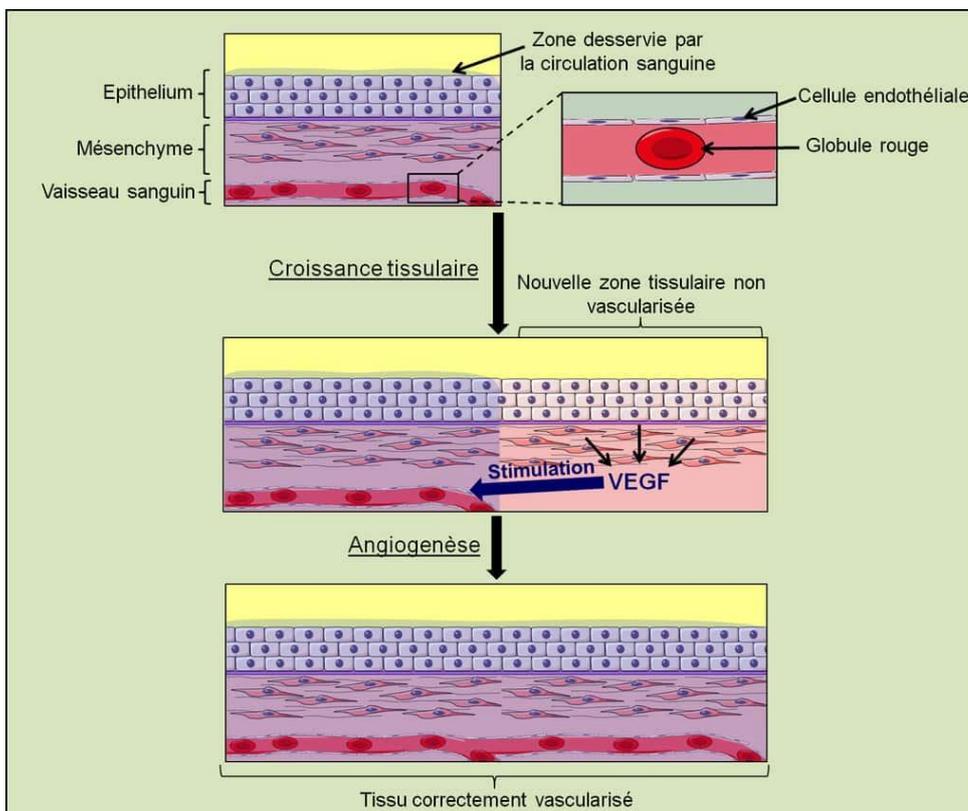


Figure 27 : Les étapes de l'angiogenese. © Grégory Ségala

L'angiogénèse tumorale (figure 28) fut rapportée pour la première fois dans les années 70 par le Dr. Judah Folkman. Cette découverte majeure a ouvert un nouveau volet dans la lutte contre le cancer. D'ailleurs, de nos jours ce phénomène est l'un des champs de recherche les plus étudiés en oncologie. Plus de 60 composés anti-angiogéniques sont actuellement en cours d'évaluation clinique en phase 1 ou II et plus de 12 agents ont atteints ou terminés les essais de phase III. [123]

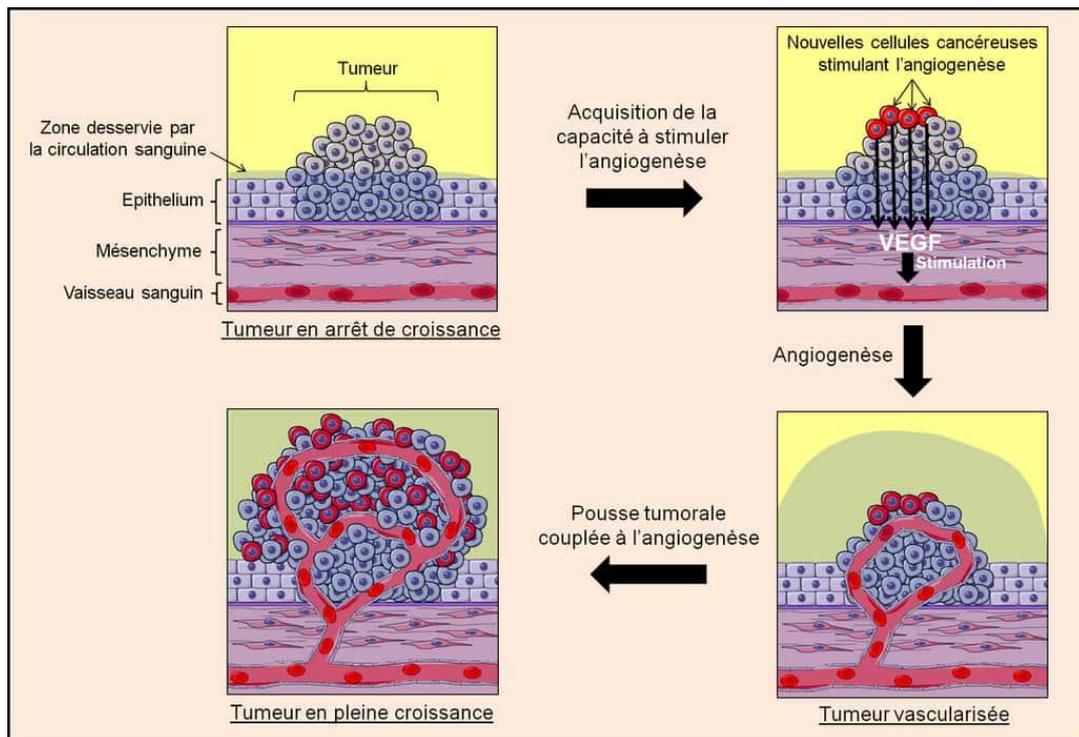


Figure 28 : L'angiogenèse tumorale. © Grégory Ségala

Les travaux de Folkman ont démontré à la communauté scientifique qu'une tumeur atteignant une taille critique de 1 à 2 mm³ ne peut poursuivre sa croissance sans le développement d'un nouveau réseau vasculaire [124]. En d'autres termes, il a postulé que l'angiogenèse tumorale est indissociable de la croissance tumorale. Une tumeur de cette taille ne peut plus croître, car elle entre dans un état hypoxique, c'est-à-dire qu'elle manque d'oxygène. Afin de corriger ce déficit en oxygène, les cellules cancéreuses mettent en branle leur machinerie transcriptionnelle et synthétisent le facteur induit par l'hypoxie (HIF-1) qui active à son tour des gènes pro-angiogéniques tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et son récepteur VEGFR.[125]

En plus, d'approvisionner les cellules tumorales en oxygène et en nutriment, l'angiogenèse permet également à la tumeur de devenir localement invasive et faciliterait par le fait même sa dissémination métastatique via la circulation sanguine ou lymphatique.[126]

3.2 Définition

Les anti-angiogéniques (AAG) font partie de la grande famille des thérapies ciblées anti-cancéreuses (TCA). Ce sont de nouvelles thérapies ciblant, spécifiquement, des molécules impliquées dans la néo-vascularisation tumorale; notamment, le VEGF (Facteur de croissance vasculaire de l'endothélium).[127]

3.3 Classifications des molécules anti angiogéniques proprement- dites

Dans le cadre des traitements anticancéreux, les anti-angiogéniques sont classés en deux catégories :

A. Molécules agissant au niveau extracellulaire

Anticorps monoclonaux, ou protéines de fusion recombinante, dirigées, spécifiquement, contre les facteurs pro-angiogéniques, ou leurs récepteurs ; généralement, utilisées en association avec d'autres agents cytotoxiques. Ce sont les molécules qui se terminent par le suffixe mab, tel que : Bevacizumab. [128]

B. Molécules agissant au niveau intracellulaire

Petites molécules organiques inhibitrices de l'activité tyrosine kinase des récepteurs aux facteurs de croissance, utilisées en monothérapie. Ce sont les molécules qui se terminent par le suffixe nib, tels que : Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib.

Deux grandes familles peuvent être individualisées :

1. Les anti-angiogéniques purs (le Bévacicumab ...)
2. Les molécules à action anti-angiogénique (Biphosphonate , dénoumab ...)[128]

3.3.1 Le Bévacicumab (AVASTIN)

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé antiVEGF de type IgG1 qui se lie sélectivement au VEGF humain et en neutralise l'activité biologique.[129]

Une forte affinité pour un épitope présent sur toutes les isoformes du VEGF, chevauchant partiellement les sites de liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, avec pour conséquence une inhibition de la liaison du VEGF à ces récepteurs à la surface des cellules endothéliales (figure 29).[130]

L'inhibition de la prolifération endothéliale par le bevacizumab bloque le phénomène de néovascularisation nécessaire à la croissance et à la dissémination tumorale (figure 29). Le bevacizumab a un effet additif, voire synergique, avec les médicaments cytotoxiques « classiques ». [131]

D'un point de vue pharmacocinétique, la demi-vie sanguine du bevacizumab est de l'ordre de 17 à 21 jours et il existe une variabilité inter individuelle de l'exposition des patients au bevacizumab.[131]

3.3.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

Ce sont de petites molécules hydrophobes. Elles traversent la membrane plasmique et agissent en intracellulaire. Ce sont des moyens de blocage de l'angiogenèse tumorale et de ciblage direct du domaine kinase des récepteurs impliqués dans la régulation de ce processus (angiogenèse). Un grand nombre d'anti-angiogéniques de ce type sont, actuellement, utilisés en clinique, ou en cours des essais précliniques. Tous ces inhibiteurs utilisent le même mécanisme d'action, mais, les récepteurs cibles, les caractéristiques pharmacocinétiques et les effets secondaires sont très différents, d'un inhibiteur à l'autre. Nous citerons :

3.3.2.1 Le Sorafénib (NEXAVAR®)

Le sorafénib est un inhibiteur multicible de tyrosine kinase dont les principales cibles sont VEGFR-2, VEGFR-3, platelet derived growth factor receptor (PDGFR-b), FLT3 (fmsrelated tyrosine kinase 3) RAF, BRAF, et KIT (stem-cell growth factor receptor) (figure 29).[132]

Il est actuellement indiqué dans le traitement des cancers avancés du rein et du foie.[133,134]

3.3.2.2 Le Sunitinib (SUTENT®)

Le sunitinib est un inhibiteur multicible de tyrosine kinase dont les principales cibles sont identiques à celles du sorafénib auxquelles s'ajoutent colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) (figure 29).[135]

Il est indiqué comme traitement du CRCC avancé et après échec ou intolérance de l'imatinib dans les tumeurs stromales digestives[136,137]

Dans le traitement de première ligne du CRCC avancé, le sunitinib comparé à l'interféron-alpha augmente significativement le taux de réponse objective (31 % versus 6 %) et la survie sans progression (médiane de 11 mois versus 5 mois) et la survie globale (médiane de 26,4 mois versus 21,8 mois). Une étude de phase II récente suggère une efficacité du sunitinib après échec du bevacizumab dans cette indication.[138]

3.3.3 L'Aflibercept (Zaltrap)

3.3.3.1 Définition

ZALTRAP (aflibercept, également connu sous le nom de VEGF TRAP dans la littérature scientifique) est une protéine de fusion recombinante composée de fragments qui se lient au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (en anglais, VEGF), issus des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF humains 1 et 2, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. L'aflibercept est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans un système d'expression mammalien de cellules ovariennes de hamster chinois (en anglais, CHO) K-1.[139,140]

3.3.3.2 Mode d'action

L'aflibercept agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, avec une plus haute affinité que ses récepteurs natifs, ainsi qu'aux ligands associés PlGF et VEGF-B. En agissant comme un piège à ligand, l'aflibercept empêche les ligands endogènes de se lier à leurs récepteurs apparentés et bloque donc la signalisation médiée par les récepteurs. Il bloque

l'activation des récepteurs VEGF et la prolifération des cellules endothéliales, inhibant ainsi la croissance de nouveaux vaisseaux qui approvisionnent les tumeurs en oxygène et en nutriments (figure 29). [141]

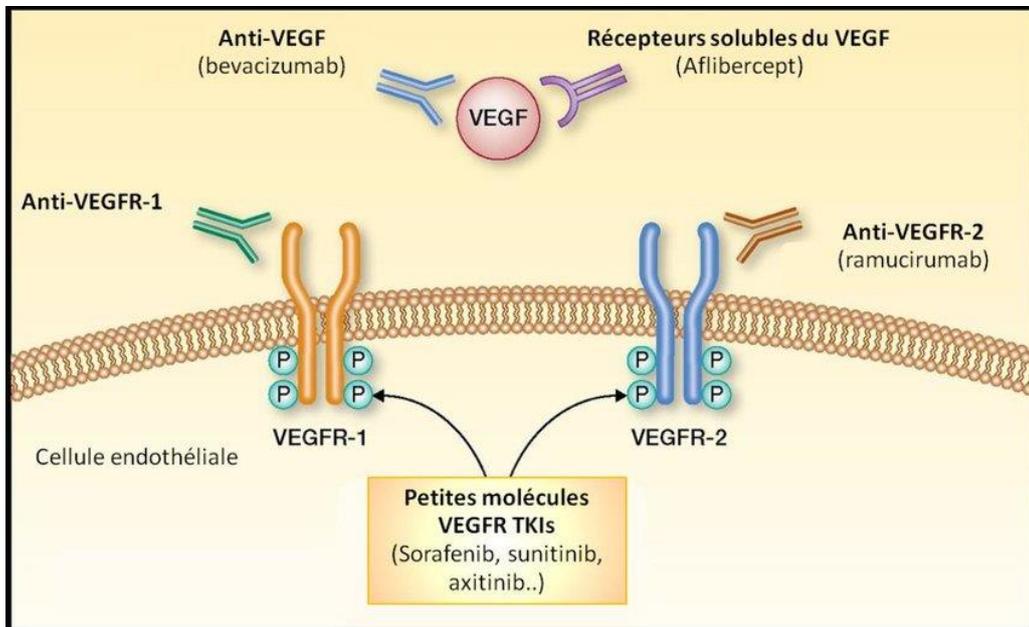


Figure 29 : Mode d'action des différents inhibiteurs du VEGF ou de ces récepteurs. © Nicolas Poupard

3.3.3.3 Pharmacocinétique

1. Absorption

Les concentrations circulantes d'aflibercept lié au VEGF augmentent avec la dose d'aflibercept jusqu'à ce que la majeure partie du VEGF disponible soit liée. Des augmentations ultérieures de la dose d'aflibercept entraînent des augmentations dépendantes de la dose des concentrations d'aflibercept libre circulant, mais ne causent plus que légères augmentations de la concentration d'aflibercept lié au VEGF.[142]

2. Distribution

Chez les patients, ZALTRAP est administré à la dose de 4 mg/kg en IV toutes les deux semaines, pour laquelle on observe un excès d'aflibercept libre circulant comparé à l'aflibercept lié au VEGF. En accord avec la répartition du médicament médiée par la cible, l'aflibercept libre affiche une élimination non linéaire à une dose inférieure à 2 mg/kg, probablement en

raison d'une forte affinité de liaison de l'aflibercept au VEGF endogène. L'élimination linéaire observée dans la marge posologique de 2 à 9 mg/kg est probablement due à des mécanismes biologiques d'élimination non saturables, tels que le catabolisme des protéines.

À la dose recommandée de 4 mg/kg toutes les deux semaines, la concentration d'aflibercept libre était proche de l'état d'équilibre jusqu'au deuxième cycle avec pratiquement pas d'accumulation (taux d'accumulation de 1,2 à l'état d'équilibre comparé à la première administration). Le volume de distribution de l'aflibercept libre à l'état d'équilibre est de 8 L.[142]

3. Métabolisme

Aucune étude sur le métabolisme n'a été menée au sujet de l'aflibercept puisqu'il s'agit d'une protéine. L'aflibercept est censé se dégrader en petits peptides et acides aminés individuels.[142]

4. Excrétion

L'aflibercept libre est principalement éliminé en se liant au VEGF endogène pour former un complexe inerte stable. Comme c'est le cas avec d'autres grosses protéines, l'aflibercept libre et lié est censé être éliminé plus lentement par d'autres mécanismes biologiques, tels que le catabolisme protéolytique. L'aflibercept lié au VEGF s'élimine sans un degré appréciable de dissociation réversible ni formation d'immunocomplexes de plus haut niveau. [142]

À des doses supérieures à 2 mg/kg, l'élimination de l'aflibercept libre était de 1,0 L/jour avec une demi-vie terminale de 6 jours. Les protéines de poids moléculaire élevé ne s'éliminent pas par voie rénale. L'élimination rénale de l'aflibercept serait donc minime.[142]

3.3.3.4 Posologie et administration

La dose recommandée de ZALTRAP, administrée sous forme de perfusion intraveineuse (IV) durant 1 heure, est de 4 mg/kg de poids corporel, suivie par le régime FOLFIRI. Les cycles de traitement sont répétés toutes les 2 semaines.

Le traitement par ZALTRAP doit être poursuivi jusqu'à ce que l'on observe une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.[141]

3.3.3.5 Indications thérapeutiques

ZALTRAP, combiné à la chimiothérapie composée d'irinotécan et de fluoropyrimidine est indiqué pour les patients souffrant d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) qui est résistant ou qui a progressé après un régime contenant de l'oxaliplatine.[142]

3.3.3.6 Contre- indication

ZALTRAP est contre-indiqué chez les patients présentant une grave hypersensibilité connue à l'aflibercept ou à l'un des excipients de ZALTRAP.[142]

Il est contre-indiqué pour utilisation intravitréenne en raison de ses propriétés hyperosmotiques, qui n'est pas formulée pour être compatible avec l'environnement intraoculaire.[142]

3.3.3.7 Les effets indésirables

Des réactions indésirables ont été observées liées à l'utilisation de Zaltrap :

- Hémorragique
- Perforation gastro-intestinale
- Mauvaise cicatrisation des plaies
- Formation d'une fistule
- Hypertension
- Événements thromboemboliques artériels
- Événements thromboemboliques veineux
- Protéinurie
- Neutropénie et complications neutropéniques
- Diarrhées et déshydratation
- Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)
- **Troubles cardiaques** : insuffisance cardiaque, diminution de la fraction d'éjection.
- **Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs**

- **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) :** Des cas d'ONM ont été signalés chez des patients traités avec ZALTRAP principalement chez les patients qui présentaient des facteurs de risque identifiés d'ONM, y compris l'utilisation de bisphosphonate et/ou d'interventions dentaires invasives.[141,142]

4 Autres médicaments pourvoyeurs d'ostéochimionécrose des maxillaires

Certains médicaments antinéoplasiques présentent de par leurs propriétés anti-angiogéniques un risque d'OCNM mais il est difficile d'établir une causalité certaine. Ils sont donc à considérer comme des facteurs de risque d'OCNM et principalement lorsqu'ils sont associés à des BP ou d'autres molécules responsables d'OCNM.

Il s'agit de :

4.1 Thalidomide (Thalidomide Celgen) et du Lenalidomide (RevlimidR)

Le thalidomide est indiqué dans le traitement du myélome multiple (un cancer de la moelle osseuse), en association avec les médicaments anticancéreux melphalan et prednisone chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour le myélome multiple. Il est utilisé chez des patients de 65 ans ou plus, ainsi que chez des patients plus jeunes s'ils ne peuvent pas être traités par une chimiothérapie à haute dose.

La plupart des patients sous thalidomide ressentent des effets indésirables. Les effets indésirables les plus couramment observés sous Thalidomide utilisé en association avec le melphalan et la prednisone (qui peuvent toucher plus d'un patient sur 10) sont les suivants: neutropénie (faibles numérations de neutrophiles, un type de globules blancs), leucopénie (faibles numérations de globules blancs), anémie (faibles numérations de globules rouges), lymphopénie (faibles numérations de lymphocytes, un autre type de globules blancs), thrombocytopénie (faibles numérations de plaquettes dans le sang). [143]

4.2 L'Everolimus (Afinitor®)

Il inhibe la croissance et la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires ainsi que **Temsirolimus (Torisel®)** et **Pazopanib (Votrient)** contre les cancers du rein.[144]

4.3 Le pazopanib

C'est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui se trouve sur de multiples récepteurs tels ceux des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (VEGFR) ou encore ceux des facteurs de croissance plaquettaire (PDGFR) ou ceux du facteur de cellule souche (c-KIT). Lorsque VEGF se fixe sur VEGFR2 (son récepteur), cela entraîne une auto-phosphorylation qui est donc bloquée par la thérapie ciblée. Une seule indication pour le moment est reconnue en France : le cancer du rein métastatique. Il est prescrit par voie orale, à raison de 800mg en une prise par jour. D'autres indications sont à l'étude, tels que les sarcomes des tissus mous, le cancer du sein, certains cancers de l'ovaire, les cancers non à petites cellules du poumon, le cancer hépatocellulaire, le myélome multiple.[145]

A ce jour, il n'existe que peu de travaux concernant l'association de ce médicament avec la survenue d'ONMs, mais étant donné le rôle de VEGFR, il semblerait que le pazopanib soit à fort risque d'ONM comme le bévacizumab.[145]

4.4 Le Palbociclib (Ibrance)

Qui est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique.[146]

CHAPITRE IV

Prise en charge de l'OCNM

1 La prévention avant traitement

1.1 Généralités :

La prévention de l'OCNM commence par la prise de conscience que les patients recevant des thérapies antirésorptives peuvent avoir une capacité de cicatrisation osseuse altérée, ce qui peut également constituer un risque de développer une OCNM (tableau3).

Donc L'AAOMS insiste à nouveau sur l'importance d'une approche multidisciplinaire pour le traitement des patients qui reçoivent des thérapies antirésorptives. Cela peut également s'appliquer à d'autres modulateurs immunitaires ou thérapies ciblées pris seuls ou en association avec des antirésorptifs. Cette approche comprend la consultation d'un professionnel dentaire approprié lorsqu'il est déterminées qu'un bénéficierait de ces thérapies.[17]

Préthérapie (maladie non maligne)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Informer le patient des risques éventuels liés à l'utilisation à long terme du TAR (thérapies antirésorptives). ▪ Il est possible d'améliorer la santé dentaire en parallèle avec TAR.
Préthérapie (maladie maligne)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fournir aux patients des informations sur le risque accru de MRONJ et souligner l'importance de soins dentaires réguliers. ▪ Envisager d'améliorer la santé dentaire avant de commencer le TAR, si les conditions médicales le permettent, par le biais d'extractions dentaires pour des dents non restaurables ou présentant un mauvais pronostic.

<p>Pendant le traitement antirésorptif (maladie non maligne)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune modification du plan opératoire pour la plupart des patients. ▪ Les facteurs à prendre en compte incluent l'horaire des médicaments, la durée du traitement, les comorbidités, les autres médicaments (notamment la chimiothérapie, les stéroïdes ou les antiangiogéniques), le degré d'infection/inflammation sous-jacente et l'étendue de la chirurgie requise. Les congés liés aux médicaments sont un sujet controversé. ▪ Il convient de noter que les BTM (marqueurs de remodelage osseux) ne sont pas un outil fiable pour évaluer le risque de MRONJ.
<p>Au cours d'un traitement antirésorptif/thérapies ciblées (maladie maligne)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Informer les patients sur le risque accru de MRONJ en cas de maladie maligne. ▪ Sensibiliser les patients à l'importance des soins dentaires réguliers et de la prévention. ▪ Éviter autant que possible la chirurgie dento-alvéolaire. ▪ Envisager l'utilisation de techniques de rétention des racines pour éviter les extractions. ▪ Les implants dentaires sont contre-indiqués. ▪ Les congés liés aux médicaments sont un sujet controversé.

Tableau 3 : Stratégies de prévention de l'OCNM selon L'AAOMS 2022

2 La surveillance pendant le traitement

2.1 Recommandations générales

Voir le tableau 3

2.1.1 Patient asymptomatique recevant un traitement anti-résorbeur pour un traitement de l'ostéoporose

Il existe trois types de bisphosphonates, l'alendronate (5 mg), l'ibandronate (2,5 mg) et le risédronate (5 mg), et le raloxifène qui sont indiqués dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose.

D'abord, tous Les patients prenant des agents antirésorptifs doivent être informés qu'ils doivent visiter leur dentiste si un quelconque problème apparaît dans la cavité buccale. Le suivi bucco-dentaire de ces patients est le même que celui recommandé dans la population générale : au minimum un contrôle une fois par an.

Toutes les extractions ou chirurgies dento-alvéolaires requises en raison d'une urgence dentaire ou médicale sont appropriées sous traitement antibiotique (commençant un jour avant et se prolongeant de 3 à 7 jours après les procédures dentaires peut être efficace) et de la façon la plus atraumatique possible. Étant donné que les extractions dentaires constituent un facteur de risque de L'ONM ces patients doivent être régulièrement surveillés et traités dans le but de prévenir les lésions. Ainsi qu'une bonne santé bucco-dentaire et des soins dentaires de routine sont toujours recommandés.[17,147–149]

Chez les patients présentant un risque élevé de L'ONM, le traitement endodontique est préférable à la manipulation chirurgicale si la dent est récupérable, de préférence d'opter pour un traitement endodontique classique et éviter la voie rétrograde et la manipulation au-delà de l'apex qui n'est pas recommandée.[150]

Toutes les restaurations et les soins de routine doivent être réalisées dans le but de ne pas augmenter le risque d'infection et les appareils prosthodontiques des patients doivent être rapidement ajustés afin d'éviter les ulcérations et l'exposition possible de l'os.

Si un patient ayant besoin d'une chirurgie ou un TrT parodontale cela peut être réalisé initialement de manière classique : séance d'hygiène, détartrage et surfaçage le plus atraumatique possible avec une réévaluation à 4 ou 6 semaines aussi, Des séances de

maintenances doivent être programmées tout en traitant le patient avec de la chlorhexidine, ou un autre antiseptique topique. Les agents antiseptiques peuvent être utilisés plus longtemps si la zone reste enflammée, irritée ou érythémateuse. Parce que les pathologies périapicales, les trajets sinusaux, les poches parodontales purulentes, les parodontites sévères et les abcès actifs qui touchent déjà l'os médullaire, peuvent aggraver la situation.[147]

2.1.2 Patient asymptomatique recevant un traitement antirésorbeur IV ou anti angiogénique dans le cadre d'un traitement d'un cancer métastatique

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est un effet secondaire connu des bisphosphonates et d'autres agents antinéoplasiques. Cette complication peut entraîner l'interruption du traitement de la tumeur et une diminution de la qualité de vie. Donc parmi ces patients ceux qui sont dentées ils doivent subir une visite de contrôle tous les trois ou quatre mois, au moindre symptôme bucco-dentaire, et pour ceux qui sont édentées (moins à risque) devront être examinés tous les six mois. Cette visite comprend des examens cliniques et radiologiques, permet de rappeler à la bonne hygiène bucco-dentaire, notamment les conseils d'hygiène pour détecter une éventuelle nécrose à un stade précoce.[17]

Les patients doivent recevoir des visites dentaires régulières et éviter toute chirurgie dentaire pendant le traitement par bisphosphonates. Si un os exposé est observé ou signalé dans la cavité buccale à tout moment (suspicion D'ONM) il faut immédiatement adresser le patient à un professionnel des soins dentaires. Ainsi que l'arrêt du tabac et la limitation de la consommation d'alcool e doivent être soulignés pour tous les patients recevant un traitement par bisphosphonates.[17,151]

Les soins dentaires de routine doivent être réalisés pour éviter les extractions, alors que les actes entraînant des lésions osseuses comme les traitements parodontaux chirurgicaux doivent être évité et un contrôle des prothèses amovibles doit aussi être réalisé pour éviter les lésions des muqueuses.[152,153]

2.1.3 Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des biphosphonates par voie injectable

Les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible. Les extractions dentaires doivent se limiter aux dents non conservables, c'est-à-dire celles au stade 3 de mobilité ou présentant un foyer infectieux actif. 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. La stabilisation des dents mobiles en stade 1 et 2 à l'aide d'une attelle parodontale doit être toujours préférée à l'avulsion dentaire.[95,153]

3 Le suivi après le traitement

L'évaluation de l'incidence de l'ONM sur 36 mois proposée par de nombreux auteurs semble inadaptée à la pathologie étudiée pour deux raisons :

- Certains auteurs indiquent un délai moyen d'apparition supérieur à la durée totale de suivi effectué dans de nombreuses études, ce qui entraîne une sous-estimation du nombre des ONM.[53,95]
- Le risque de développer une ONM est proportionnel à la dose cumulée : de ce fait, plus le suivi des patients est long ,plus l'incidence de l'ONM augmente .[154]

Au total, la durée de suivi des patients est actuellement assez courte, on n'observe pas les ONM qui peuvent apparaître plusieurs années après le début de la prise des BP car une ONM peut apparaître après une seule perfusion de BP.[51,155]

D'autres ont été rapportées 71 mois après le début du traitement, ceci est confirmé par l'augmentation de l'incidence de l'ONM avec l'allongement de la durée du suivi des patients.[56]

Il est donc indispensable que les projets de recherche soient exclusivement prospectifs et n'incluent pas de limite de temps pour le suivi des patients traités par BP par voie IV dans le cadre de la prise en charge de pathologies malignes.

Lors du suivi après un traitement aux thérapies antirésorptives:

- On vérifie si la douleur osseuse a diminué
- On fait des analyses biochimiques sanguines afin de vérifier la fonction des reins et le taux de calcium
- On fait une ostéodensitométrie.[156]

4 La prise en charge du patient présentant une OCNM

4.1 Recommandations de l'AFSSAPS (Agence Française de sécurité Sanitaire des produits de santé)

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.
- Eviter tout geste chirurgical.
- Traiter médicalement la douleur.
- 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 environnant, 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 Bps. La poursuite du traitement par BP doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.[157]

4.2 Les recommandations de la société américaine d'oncologie orale 2019 :

A risque : Pas de nécrose osseuse apparente chez les patients traités par des agents modificateurs de l'os par voie orale ou intraveineuse.	Pas de traitement indiqué Éducation des patients et réduction des facteurs de risque modifiables
Risque accru : Pas de preuve clinique d'os nécrotique mais des résultats cliniques, des changements radiographiques et des symptômes non spécifiques.	Prise en charge des symptômes, y compris l'utilisation d'analgésiques et un examen et un suivi minutieux. Orienter vers un spécialiste dentaire et assurer un suivi toutes les 8 semaines en communiquant l'état de la lésion à l'oncologue. Éducation des patients et réduction des facteurs de risque modifiables
Stade 1 : os exposé et nécrosé ou fistules qui sondent l'os chez les patients asymptomatiques et ne présentant aucun signe de maladie de l'infection	Rinçage buccal antibactérien Suivi clinique toutes les 8 semaines par un spécialiste dentaire avec communication de l'état des lésions à l'oncologue. Éducation des patients et réduction des facteurs de risque modifiables
Stade 2 : Os exposé et nécrosé ou fistules qui s'étendent jusqu'à l'os en raison d'une infection comme en témoignent la douleur et l'érythème dans les régions de l'os exposé avec ou sans drainage purulent	Traitement symptomatique par antibiotiques oraux et rinçage antibactérien topique Contrôle de la douleur Débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et lutter contre l'infection Suivi clinique toutes les 8 semaines par un spécialiste dentaire avec communication de l'état des lésions à l'oncologue. Éducation des patients et réduction des facteurs de risque modifiables
Stade 3 : os exposé et nécrosé ou fistule qui sonde l'os chez les patients présentant une douleur, une infection et un ou plusieurs des éléments suivants : os exposé et nécrosé s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire (c'est-à-dire le bord inférieur et le ramus de la mandibule, le sinus maxillaire et le zygoma du maxillaire) entraînant une fracture pathologique, une fistule extra-orale, un antré oral ou un os oral, ou une fracture de l'os alvéolaire, la communication nasale ou l'ostéolyse qui s'étendent jusqu'au bord inférieur de la mandibule	Traitement symptomatique par antibiotiques oraux et rinçage antibactérien topique Contrôle de la douleur Débridement chirurgical ou résection pour la palliation à long terme de la l'infection et la douleur Suivi clinique toutes les 8 semaines par le spécialiste dentaire avec communication de l'état des lésions à l'oncologue. Éducation des patients et réduction des facteurs de risque modifiables

Tableau 4 : stratégies thérapeutiques en fonction de stade de MRONJ.[158]

4.3 Les recommandations de la SFSCMFCO (société française de stomatologie chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale)

La SFSCMFCO différencie sa prise en charge en : une approche conservatrice, chirurgie localisée, chirurgie radicale.

4.3.1 Approche conservatrice

L'approche conservatrice non chirurgicale est préconisée pour les stades 0 à 2 (les patients avec une nécrose apparente, symptomatique ou non et avec ou sans infection associée) elle vise à réduire la douleur, l'infection des tissus mous et osseux et réduire au maximum la progression de la nécrose. Elle se résume en :

- Une éducation du patient à l'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire avec des rinçages buccaux antiseptiques 2 fois par jour (chlorhexidine ou peroxyde d'hydrogène).
- Traitement médicamenteux de la douleur (Antalgiques).
- Traitement antibiotique durant 1 à 2 semaines ou plus longtemps si nécessaire. La prescription de l'amoxicilline de phénoxy méthylpénicilline, d'amoxicilline/acide clavulanique ou de clindamycine, avec ou sans métronidazole est suggérée. Un antibiogramme peut être réalisé afin d'identifier les germes responsables et adapter la molécule de l'antibiothérapie.
- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par bisphosphonates sera discutée avec le médecin prescripteur.[159]

4.3.2 Chirurgie localisée

Un débridement superficiel sous anesthésie locale sans vasoconstricteur peut compléter ces mesures conservatrices si nécessaire qui consiste à régulariser les berges osseuses afin d'éliminer les irritations des tissus mous, à éliminer les séquestres osseux mobiles et des dents symptomatiques sans lever du lambeau mucopériosté et sans exposer l'os sain.

Lorsque ces thérapeutiques (approche conservatrice et débridement superficiel) auront échoué ou dans les stades les plus avancés de l'ONM, une chirurgie plus invasive sous

traitement antalgique et antibiotique local et systémique sont préconisées. On peut avoir recours à :

- Un débridement chirurgical avec ostéotomie (séquestrotomie).
- Une régularisation de tous les bords osseux.
- Une fermeture primaire de la plaie sans tension.

En cas de pathologie maligne, un examen histologique est recommandé afin d'exclure la possibilité de métastases.[159]

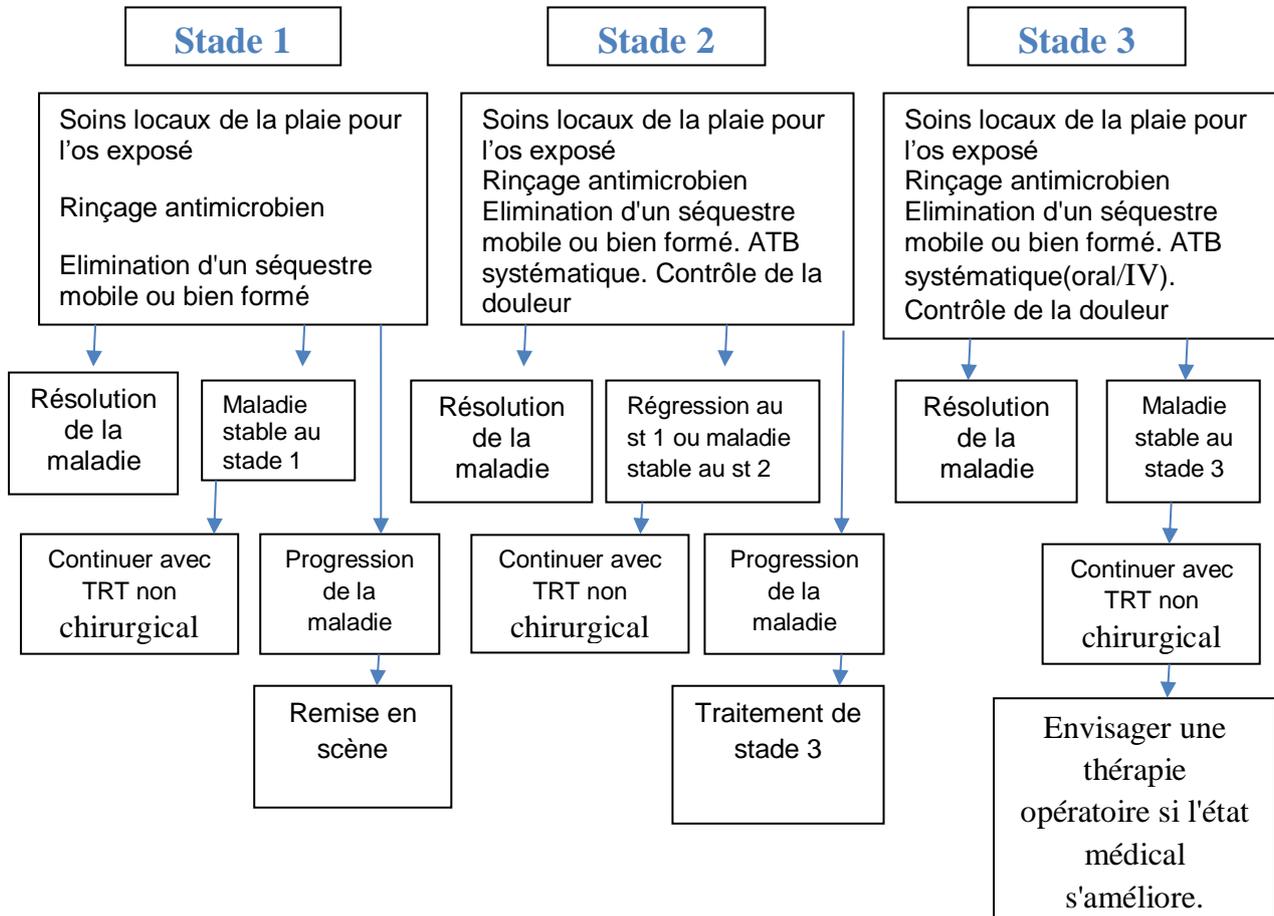
4.3.3 Chirurgie radicale

En présence d'importants segments d'os nécrosé, fracture pathologique, fistules cutanées, une chirurgie radicale peut être proposée mais elle doit concerner un faible nombre de patients .Il s'agit d'une chirurgie qui associe une résection segmentaire de la mandibule ou une maxillectomie partielle suivie d'une reconstruction par lambeaux osseux microvascularisés (fibula) ou un lambeau tissulaire régional (infra-hyoïdien , naso- génien).[8,159]

4.4 Les recommandations de l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) 2022

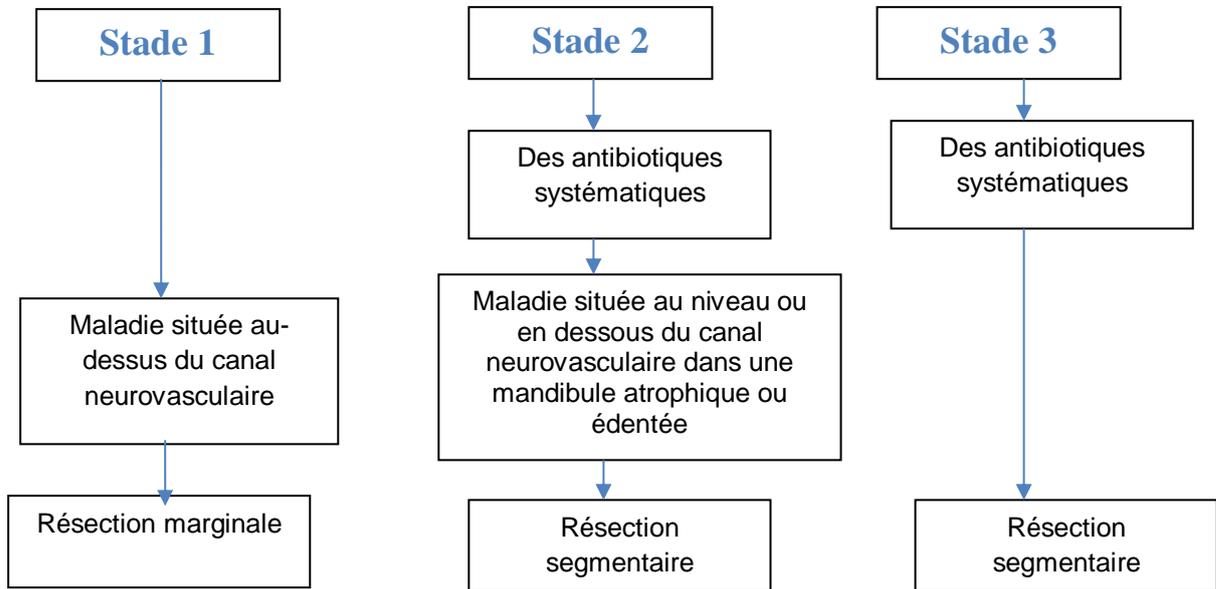
Les stratégies de gestion reposent sur une évaluation actuelle des thérapies non chirurgicales et chirurgicales, ainsi que de leurs résultats associés. L'accent est mis sur le fait que tant la prise en charge non chirurgicale que chirurgicale sont acceptables pour tous les stades de la maladie, en fonction de l'évaluation chirurgicale et des facteurs propres au patient, dans le cadre d'un modèle de prise de décision partagée.[17]

4.4.1 Traitement non chirurgicale

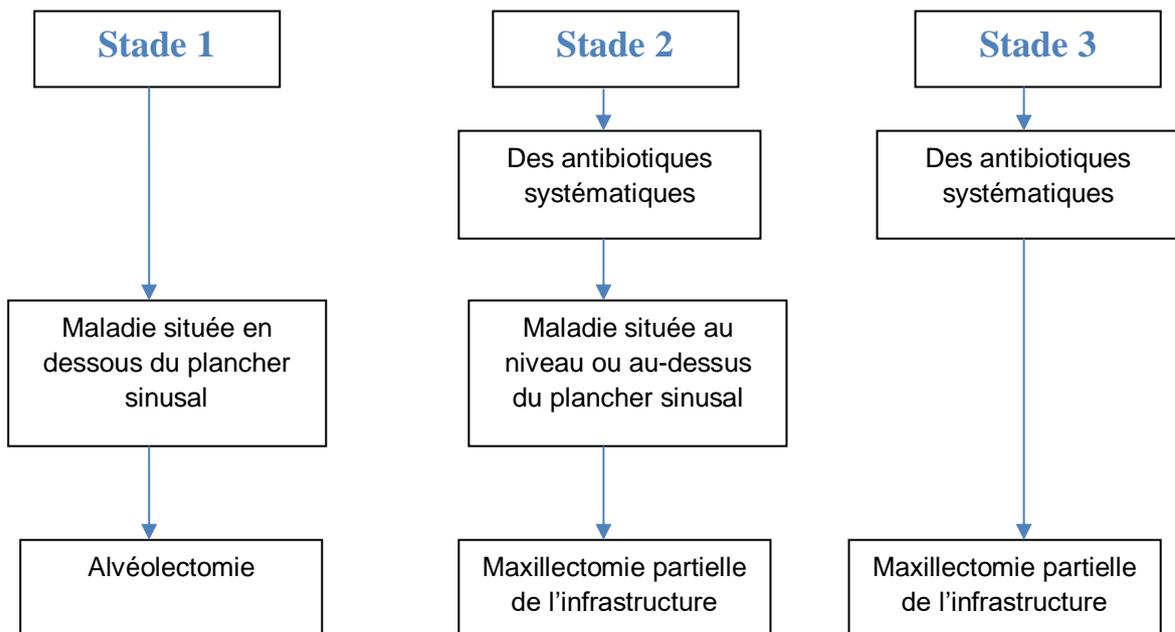


- St : stade
- TRT : traitement

4.4.2 Traitements chirurgicales des maladies mandibulaires



4.4.3 Traitements chirurgicales des maladies maxillaires



CHAPITRE V

Thérapeutiques innovantes

1 Traitements médicamenteux complémentaires

1.1 Pentoxifylline et tocophérol

1.1.1 Pentoxifylline

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, chez ces patients, il peut améliorer la perfusion tissulaire en améliorant le flux sanguin et peut atténuer les signes et les symptômes de la douleur ischémique.

Il a été mis au point pour agir contre certains médiateurs inflammatoires, TNF α compris. Il s'agit d'un vasodilatateur. La pentoxifylline, anticorps anti-TNF α , augmente la flexibilité érythrocytaire, vasodilate, inhibe les réactions inflammatoires et inhibe la prolifération de fibroblastes dermiques.[160]

➤ Mécanisme d'action

La pentoxifylline et ses métabolites améliorent la circulation sanguine en diminuant la viscosité et en améliorant l'oxygénation des tissus. Le mécanisme d'action précis par lequel il conduit à l'amélioration des symptômes reste encore à déterminer. Cependant, plusieurs voies sont susceptibles d'être impliquées.

La pentoxifylline augmente la flexibilité des globules rouges en augmentant les niveaux d'ATP et de nucléotides cycliques des érythrocytes. Il réduit la viscosité du sang en diminuant l'agrégation des érythrocytes et en stimulant la fibrinolyse pour réduire les concentrations plasmatiques de fibrinogène. Tous ces effets améliorent la capacité du sang à circuler dans les vaisseaux périphériques (action hémorhéologique).[161,162]

1.1.2 Tocophérol

Le tocophérol se décline en formes alpha, beta, gamma et delta, en fonction de la position du groupe méthyle sur l'anneau chromanol.

L'alpha-tocophérol, communément appelé vitamine E, possède des propriétés : anti-oxydantes, d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, de production d'oxyde nitrique dans les cellules endothéliales, de production de superoxyde dans les neutrophiles et macrophages. Il

agit principalement au niveau des membranes biologiques notamment en réponse à la peroxydation lipidique. De plus, il inhibe partiellement l'expression des gènes TGF- β 1 et procollagéniques ainsi que les protéines kinases C (PKC), entraînant une diminution des fibres tissulaires et de l'inflammation.[163]

1.1.3 Le protocole pento

Le mot PENTO correspond à la contraction de deux noms de molécules, la PENToxifylline d'une part, et de l'autre, l'alpha-TOcopherol. Ces termes sont utilisés sous forme de « protocole » car ils définissent un ensemble d'actions thérapeutiques à visée curative dans le cadre des MRONJ.

Dans le cadre du protocole PENTO, cette molécule permet à la fois une augmentation de la vascularisation périphérique au niveau du site d'ONM, mais également une diminution de la réaction inflammatoire ainsi qu'une amélioration de la cicatrisation muqueuse avec réépithélialisation du site.[164,165]

Epstein & Coll, en 2007, ont suivi six patients, quatre atteints de cancer et deux d'ostéoporose, traités par biphosphonates et ayant développé une ONM. Ils ont appliqué le protocole suivant : antibiothérapie systémique, antisepsie locale à la chlorhexidine, pentoxyfilline 400mg 2 fois par jour et α -tocophérol 400mg 2 fois par jour. La douleur, l'inflammation et les suintements purulents ont disparu chez tous les patients. La taille de la lésion nécrotique s'est réduite en moyenne de 74% après 10 mois de traitement. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Les auteurs ont conclu que ce traitement pourrait être un adjuvant à la prise en charge médicale des ONM.

En 2014, *Magremmane & Coll*, rapporte le cas d'un patient ostéoporotique ayant développé une ONM de stade 3, après 3 ans de traitement par acide zolédronique. Des rinçages à la chlorhexidine 4 fois par jour ont été instaurés, ainsi qu'un traitement par pentoxyfilline (400mg 2x/j) et α -tocophérol (500mg 2x/j), plus un traitement par antibiotiques en cas d'infection. La guérison totale de l'ONM fut ainsi obtenue avec disparition des douleurs et de la paresthésie, ainsi qu'un parfait recouvrement muqueux sans séquestration. Ce cas est prometteur mais ne suffit pas à juger de l'efficacité de ce traitement. Les auteurs manifestent la nécessité de réaliser une étude à plus haut niveau de preuve pour confirmer ces conclusions encourageantes.

Enfin, le dernier article date de 2016 par Owosho et al. Il fait état de sept patients ayant reçu le protocole, parmi lesquels trois ont été traités par acide zoledronique, un par denosumab, un par acide zolédronique et dénosumab, un par acide zolédronique et acide alendronique, et enfin le dernier traité par acide zolédronique et sunitinib. Parmi les sept patients, un cas est en stade 0 d'ONM : nous ne pouvons donc juger de l'efficacité du protocole PENTO par l'exposition osseuse. Mais en ce qui concerne les 6 autres cas, deux se sont résolus, deux ont connu une amélioration, et 1 cas est resté stable. Le dernier cas présentait 3 sites différents d'ONM, parmi lesquels nous observons une résolution, une amélioration et une stabilisation.

Le bilan de cette étude est plutôt positif quant à l'apport éventuel du protocole PENTO dans le traitement des MRONJ. Elle soulève cependant le fait que ce soit une étude rétrospective et observationnelle comportant peu de patients, et donc avec un faible niveau de preuve. Elle fait également part de la nécessité de réaliser une étude de plus grande échelle avec un plus fort niveau de preuve.[166,167]

Il n'existe pas de protocole clairement défini, mais celui-ci s'inspire très largement de celui utilisé dans le cadre des ORN. Il est aussi appelé protocole Delanian.

Il est composé des deux molécules décrites précédemment : la pentoxifylline et l'alphatocopherol. La première, la pentoxifylline, est prescrite sous forme de comprimés pellicules à libération prolongée de 400mg deux fois par jour, soit 800mg de pentoxifylline par jour. La deuxième, l'alpha-tocopherol, est prescrite sous forme de capsules molles de 500mg deux fois par jour, soit 1g par jour. Dans certaines études, 400mg d'alpha-tocopherol deux fois par jour sont prescrits, soit comme la pentoxifylline 800mg jour.

A cette action systémique est associé un acte local de rinçage 2 à 4 fois par jour (selon les études) à la chlorhexidine 0,12%.

Dans le cadre de lésions infectieuses avec suppuration, une antibiothérapie est également apportée. Le choix des molécules se portera alors dans un premier temps sur l'amoxicilline. En cas d'allergie, la clindamycine sera employée.

Cette antibiothérapie sera poursuivie pendant 7 jours, ou jusqu'à disparition de l'infection.

D'autres molécules peuvent être utilisées comme de l'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique, du métronidazole, de la pristinamycine, ou bien de la doxycycline. La durée de l'antibiothérapie dépendra alors de la molécule utilisée.[166,167]

1.1.4 Les effets indésirables de la pentoxifylline

Les effets indésirables les plus courants de la pentoxifylline sont les nausées et les vomissements. Il existe d'autres effets secondaires au niveau de :

- Système gastro-intestinal : Gêne abdominale, ballonnements et diarrhée
- Système nerveux central : étourdissements, maux de tête
- Système cardiovasculaire : bouffées vasomotrices ; les autres effets secondaires peu fréquents sont les douleurs thoraciques, les arythmies, l'hypertension, la dyspnée, la tachycardie et l'hypotension.[162]

1.1.5 Interactions médicamenteuses associées à la pentoxifylline

La pentoxifylline peut potentialiser l'effet des antihypertenseurs. Par conséquent, une réduction de la dose d'antihypertenseurs doit être envisagée avec une surveillance attentive de la pression artérielle.[162]

Il a été démontré que la pentoxifylline renforce l'action antiglycémique des agents antidiabétiques tels que le glibenclamide ou la metformine dans des études animales. Il a été démontré que la pentoxifylline inhibe les canaux K sensibles à l'ATP comme le glyburide chez les rats diabétiques. [168] Une réduction de la dose d'agents anti-glycémiques et une surveillance de la glycémie sont recommandées.

La pentoxifylline peut augmenter le risque de saignement chez les patients prenant de la warfarine ou des agents antiplaquettaires. Surveillez fréquemment le temps de prothrombine lorsque la pentoxifylline est utilisée en concomitance avec la warfarine.[162]

La pentoxifylline augmente les taux plasmatiques de théophylline. Par conséquent, il peut provoquer une stimulation nerveuse centrale excessive lorsqu'il est administré avec d'autres dérivés de la xanthine. [162]

1.1.6 Les contre-indications

- Patients présentant des saignements ou présentant un risque accru de saignement rétinien, d'ulcère peptique ou de patients préopératoires
- Patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min
- Allergie aux dérivés de xanthine, théophylline, théobromine
- Infarctus aigu du myocarde ou maladie coronarienne grave en raison d'un risque accru de demande myocardique.
- Maladie hépatique sévère ou cirrhose.[162]

1.2 Téréparatide (Forsteo)

1.2.1 Pharmacologie (forme et structure)

Le téréparatide est une hormone polypeptidique synthétique qui contient le fragment 1-34 recombinant humain de la parathormone (PTH).[169]

Cette hormone est constituée de 84 acides aminés dont seule la partie N terminale 1-34 est biologiquement active (figure 30).[8]

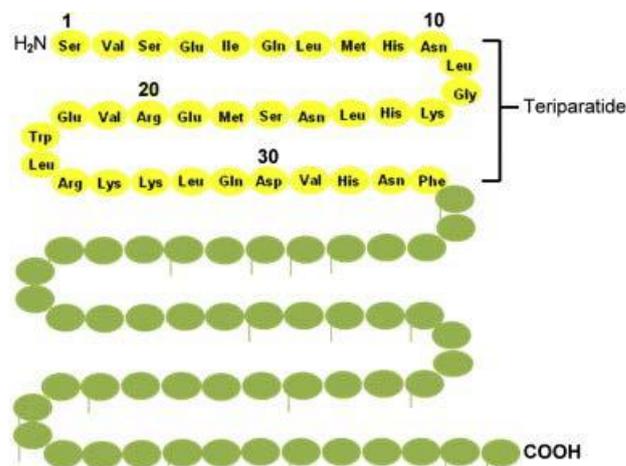


Figure 30 Parathormone humaine recombinante (hrPTH 1-84) et fragment 1-34 de la parathormone humaine recombinante (téréparatide). Lin WP, Lin J. Parathyroid hormone for osteoporosis treatment. Formos J Musculoskelet Disord.

Le rôle de la PTH est la régulation du calcium circulant afin de maintenir des taux stables dans l'organisme. Lors d'une hypocalcémie, il y a alors une augmentation de la PTH entraînant une déminéralisation osseuse, une diminution de l'élimination urinaire et une augmentation de la synthèse de vitamine D par le rein.[8]

Récemment, le tériparatide a été proposé comme une modalité de traitement d'appoint pour l'ONM.[170]

Des injections quotidiennes de tériparatide entraîneraient une amélioration des symptômes cliniques des ONMs et favoriseraient la formation osseuse sur une courte période de temps.[171,172]

Le tériparatide a des effets anabolisants et favorise la différenciation et l'activité des ostéoblastes.[173]

1.2.2 Pharmacocinétique

Le médicament se présente sous forme de stylo injectable. Après injection sous cutanée, la molécule atteint des concentrations plasmatiques maximales en environ 30 minutes, il est totalement métabolisé après 3 à 4 heures. Son élimination est hépatique et rénale.[174]

1.2.3 Mode d'action

Un taux sérique élevé en permanence de PTH entraîne un effet catabolisant sur le tissu osseux, celui-ci subit une déminéralisation afin d'augmenter la concentration en calcium dans le sang.[175]

Une administration intermittente de PTH stimule quant à elle, la formation osseuse. On observe un recrutement des préostéoblastes et une diminution du taux d'apoptose chez les ostéoblastes matures.[8,175]

Le premier effet de la PTH est d'agir sur les voies de signalisation des ostéoblastes et des cellules bordant la surface du tissu osseux. La liaison de l'hormone à son récepteur induit la prolifération des cellules ostéoblastiques (figure 31).

La PTH entraîne également une production de facteurs de croissance tel IGF-1 et TGF- β à l'origine de la prolifération des cellules ostéoblastiques. Le téraparatide diminue aussi la fréquence des douleurs rachidiennes chez les femmes ostéoporotiques (figure 31).[8]

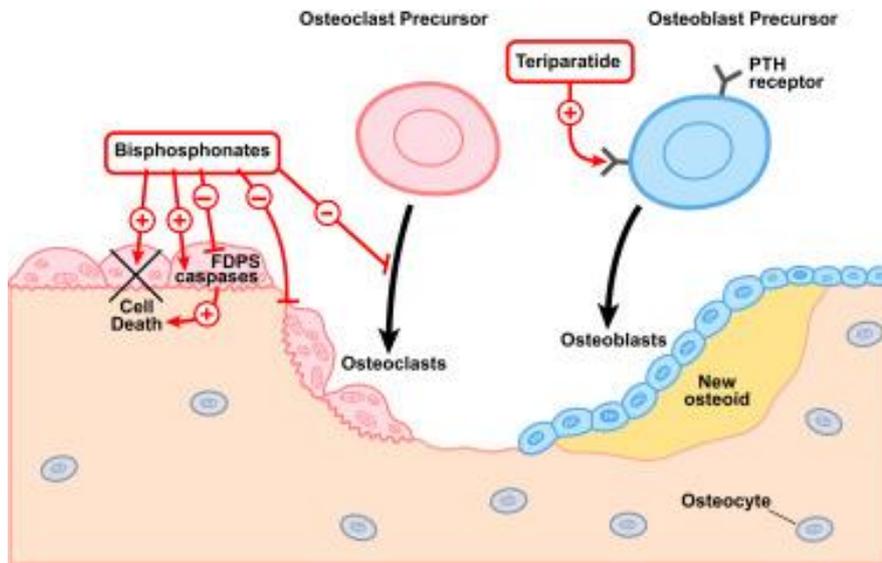


Figure 31 : Mode d'action du téraparatide. Chaudhary N, Lee JS, Wu JY, Tharin S. Evidence for use of teriparatide in spinal fusion surgery in osteoporotic patients.

1.2.4 Indications thérapeutiques

Le téraparatide est prescrit dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture comprenant l'ostéoporose post-ménopausique et masculine. C'est le seul traitement induisant la formation osseuse.

Le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.[174,176,177]

Haper & coll, dès 2007, ont montré l'intérêt du téraparatide dans la prise en charge des ONM. Ils ont suivi un patient traité par Fosamax® pour ostéoporose et ayant développé une ONM. Le traitement a d'abord consisté en une prise en charge médicale par arrêt du traitement par bisphosphonates, antisepsie locale à la chlorhexidine et antibiothérapie systémique. Puis le patient a bénéficié d'une injection de 20 μ g de téraparatide par jour associé à une supplémentation en calcium et vitamine D. Après 3 mois de traitement, une chirurgie d'exérèse

d'un séquestre osseux a été réalisée. La cicatrisation muqueuse a été obtenue au bout de 10 mois avec une absence de douleur au niveau de la zone d'ONM.[170]

Neuprez & All, ont rapporté le cas d'un homme ostéoporotique traité par dénosumab et ayant développé une ONM. Après arrêt du traitement par dénosumab, suppression de l'os nécrotique et antibiothérapie, le patient a bénéficié d'une injection de tériparatide à raison de 20µg par jour en sous cutanée avec une supplémentation en calcium et vitamine D. Une amélioration de l'ONM a été notée après deux mois de traitement et la cicatrisation muqueuse observée après 130 jours. L'arrêt du traitement par dénosumab et l'instauration du tériparatide ont eu un effet synergique. En effet, l'augmentation du remodelage osseux après arrêt du dénosumab et l'effet stimulant du tériparatide ont conduit à une accélération de la guérison.[178]

Le protocole à adopter comprend l'arrêt du traitement par bisphosphonates (malgré la rémanence de la molécule au niveau osseux) ; une antiseptie locale, une antibiothérapie, un débridement de la zone nécrotique et l'injection de 20µg/j de tériparatide jusqu'à cicatrisation avec une durée de traitement maximale de 24 mois. Une injection de 56.5 µg par semaine pourrait aussi avoir les mêmes effets.[170,179]

L'arrêt du traitement par bisphosphonates ne serait pas délétère pour le patient, puisque le tériparatide peut être prescrit pour traiter l'ostéoporose. Dans ce cas, ce dernier aurait une double action : traitement de l'ostéoporose et de l'ONM. Une fois la cicatrisation obtenue, le traitement par bisphosphonates pourrait être réintroduit. [170,179]

Le tériparatide ne peut être utilisé pour traiter les ONM chez des patients atteints de pathologies osseuses malignes et métastatiques. [170,179]

1.2.5 Contre-indications

- Antécédents de radiothérapie osseuse par méthode conventionnelles ou par implant.
- Une pathologie osseuse, telle que la maladie de Paget où le risque de développement d'ostéosarcome est envisageable.
- Hypercalcémie préexistante.
- Insuffisance rénale sévère.

- Chez les patients atteints de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par téraparatide est contre-indiqué.
- Grossesse et allaitement.[8]

1.2.6 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Forstéo® sont des :

- Nausées
- Des douleurs dans les membres, des céphalées et des sensations de vertiges.
- Une hypercalcémie, une dyspnée, des troubles thoraciques.
- Des palpitations, une hypotension, hypersudation.
- Une augmentation de la concentration sérique d'acide urique.[8]

1.3 Statines (atorvastatine)

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) sont des médicaments hypolipémiants utilisés dans la prévention primaire et secondaire des maladies coronariennes. En empêchant la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, les statines diminuent la production de cholestérol dans le foie, et augmente également le nombre de récepteurs LDL à la surface des cellules hépatiques.[180]

Le statine est approuvée par la FDA pour prévenir les événements cardiovasculaires chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaques ainsi que chez les patients présentant des profils lipidiques anormaux.[180]

Ils stimulent aussi la formation osseuse, des études cliniques ont montrés leurs efficacité antifracturaire. De nombreux travaux in vitro et in vivo chez l'animal ont rapporté l'intérêt potentiel de l'utilisation des statines dans plusieurs pathologies rhumatologiques comme la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose et même les ostéonécrosescortico-induites.[181,182]

Plusieurs études montrent que l'utilisation prolongée de stéroïdes produit un état hyperlipidémique chez la plupart des patients et les expose à un risque d'ostéoporose et d'ostéonécrose. Donc Une nouvelle proposition de traitement par statines est étudiée

actuellement. Les statines stimuleraient l'ostéogenèse sur les nécroses d'origine thermique. Ce sont des agents de compensation des lipides qui réduisent considérablement les taux de lipides dans le sang et les tissus. Elles sont largement utilisées pour prévenir les maladies cardiovasculaires et pour réduire les effets néfastes des stéroïdes sur le métabolisme lipidique. En effet, les chercheurs pensent que les statines peuvent être utilisés comme une nouvelle thérapeutique pour l'ostéonécrose des maxillaires.[182,183]

1.3.1 Contre-indications

- Malgré les contre-indications de l'atorvastatine chez les patients atteints d'une maladie hépatique active, les bénéfices du traitement hypolipidémiant dans les maladies hépatiques chroniques comme la stéatose hépatique non alcoolique et l'hépatite sont probablement supérieurs aux risques éventuels.
- La grossesse ou chez les patientes susceptibles de devenir enceintes.
- L'allaitement
- Les patients présentant une hypersensibilité à l'un de ses composants.

1.4 Géranylgéraniol

Le géranylgéraniol (GGOH) est un alcool diterpénique ou un polyprénol, a été identifié dans des esters de cire d'olive, de rocou, de tournesol, de chanvre et de palmier à huile.[184]

Plusieurs études antérieures ont employé le GGOH pour antagoniser les effets indésirables des bisphosphonates contenant de l'azote (amino-biphosphonates (N-BP)) qui sont particulièrement capables d'inhiber la pyrophosphate synthase (FPPS) dans la voie du mévalonate (MVP) et donc entraînent un arrêt de la prénylation des petites protéines G impliquées dans de nombreuses fonctions cellulaires, comme la prolifération et la migration des ostéoclastes. Ceci bloque donc le remodelage osseux et peut être responsable d'ONM.[184,185]

Une étude a tenté de montrer que le GGOH pourrait inverser l'action des N-BP et avoir un effet bénéfique sur les cellules impliquées dans les ONM. Les chercheurs ont appliqué à des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules ostéogéniques, des concentrations de N-BP reflétant les doses reçues par les patients durant leur traitement. Puis les cellules ont été traitées par GGOH. Ils ont ensuite analysé la viabilité des cellules, leur migration et leur

microarchitecture. Il a été montré que le GGOH pourrait restaurer la viabilité des cellules ainsi que leur capacité de migration. La modification de leur architecture serait évitée lorsque les N-BP et le GGOH sont utilisés simultanément. L'ensemble de ces effets cumulés au sein de l'ostéoclaste pourrait conduire à une reprise du remodelage osseux (figure 32).

Cependant le GGOH n'a aucun effet sur les cellules traitées par BP non azoté, puisque ce dernier n'a pas d'influence sur la voie du mévalonate. Il reste toutefois de nombreuses interrogations concernant la méthode d'application du GGOH sur les lésions, la concentration à utiliser et la durée du traitement. De plus ces résultats sont pour le moment, uniquement le fruit d'une recherche in-vitro.[186]

Une autre étude a montré que le GGOH couplé à un facteur de croissance (rhPDGFBB) restaurait partiellement la prolifération, la migration et l'adhésion de fibroblastes gingivaux traités par pamidronate et zolédronate.[186]

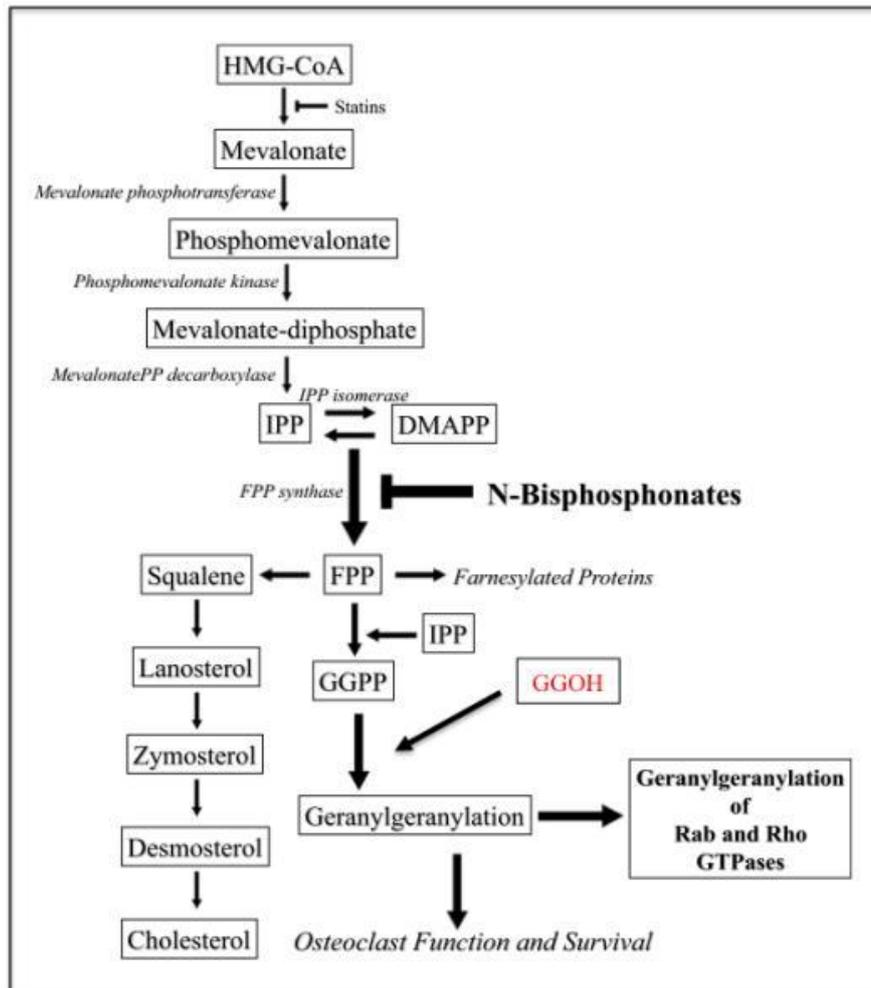


Figure 32 : Actions des N-Bp et du GGOH sur la voie du mevalonate. Cozin M, Pinker BM, Solemani K, Zuniga JM, Dadaian SC, Cremers S, et al. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts 2011

2 Les nouvelles technologies

2.1 L'oxygénothérapie hyperbare

2.1.1 Définition

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est une thérapie basée sur l'inhalation d'oxygène pur à 100 % par intermittence dans un environnement à pression complètement fermée, à pression

supérieure à 1 atmosphère, à partir de l'air ambiant, par masque ou par tube endotrachéale pendant au moins 90 minutes, elle partage l'effet de l'oxygène et l'effet de la pression.[187,188]



Figure 33 : L'oxygène portatif de la machine chambre hyperbare. ©Lukas Wu

2.1.2 Impact de l'oxygénothérapie sur les ONM

Bien que l'étiopathogénie précise des ONM reste incertaine, certaines propriétés thérapeutiques de l'OHB semblent pouvoir interférer avec le mécanisme de survenue des ONM et justifient pour certains auteurs l'utilisation de l'OHB en traitement adjuvant des ONM, avant ou après le traitement chirurgical.[188,189]

La thérapie par oxygène hyperbare s'accompagne d'une augmentation de la néoformation osseuse et du remodelage osseux, elle entraîne une augmentation des concentrations locales en radicaux libres de l'oxygène et de l'azote. Ces derniers augmentent l'activité des cellules souches, l'angiogenèse, la différenciation et l'activité des ostéoclastes.[189]

L'OHB joue à la fois un rôle bactériostatique sur les bactéries anaérobies telles que les Actinomyces et un rôle bactéricide par la production de radicaux libres[190]. Des pressions intermittentes d'oxygène supérieures à 30 à 40 mm Hg permettraient d'améliorer l'activité antimicrobienne des leucocytes.[191]

En plus d'une action directe sur les bactéries anaérobies, l'OHB potentialiserait l'effet des antibiotiques et favoriserait également la cicatrisation de la muqueuse dont le potentiel réparateur serait amoindri par l'action des BP.[189,191]

2.1.3 Le protocole proposé

Le protocole est de 30 séances +/- 10 séances supplémentaires selon la réévaluation. Par exemple, l'HBO est administrée à 2 atm deux fois par jour pendant 40 séances en tant que complément à la thérapie conventionnelle : la chirurgie et les antibiotiques.[192]

Elle peut s'avérer utile dans le cas d'ONM de stade 3 ou dans les cas avancés et résistants aux autres thérapeutiques[189], cependant L'OHB n'est pas encore considérée comme un traitement efficace de l'ONM car il y a un manque d'essais contrôlés randomisés (ECR) sur son action.[188]

2.2 La thérapie à l'ozone

L'ozone est un composé naturel composé de trois atomes d'oxygène dans une structure dynamiquement instable, il s'agit d'un gaz atmosphérique (O₃) qui présente d'excellentes propriétés médicinales et une thérapie peu invasive avec un effet antimicrobien et des toxicités minimales, voire inexistantes, ce qui a attiré l'attention des chercheurs pour l'utiliser comme une thérapie d'appoint pour des différentes affections y compris l'ONM.[188]

L'ozonothérapie a été introduite dans la liste des approches pour traiter OCNM en 2012 [193], dans le but d'augmenter le nombre de globules rouges et la concentration d'hémoglobine, elle stimule la diapédèse et la phagocytose, la régulation des cytokines impliquées dans la réponse immunitaire et a des effets germicides et analgésiques. En plus de ces effets antibactériens (contre les bactéries anaérobies et aérobies, les champignons et les virus) et cicatrisantes, l'ozonothérapie peut être associée à des thérapies pré et peropératoires comme adjuvant au traitement de l'ONM puisque elle induirait la réparation tissulaire en assainissant les lésions nécrotiques et en conduisant à la cicatrisation muqueuse.[24,194,195]

Cliniquement, l'ozonothérapie induit la formation d'une crise osseuse, stimule la vascularisation de l'os sous-jacent et la formation d'un tissu de granulation. Par conséquence l'élimination de ces lésions expose le tissu osseux sous-jacent en phase de régénération à l'environnement buccal, ce qui ne nécessite pas de traitement chirurgical. Agrillo et al ont utilisé l'ozonothérapie topique dans le traitement de l'ONM, obtenant une rémission des symptômes dans 90 % des cas [196]. Ripamonti et al ont également appliqué cette méthode combinée à la thérapie médicale pour le seul traitement conservateur des lésions

ostéonécrotiques de moins de 2,5 cm, obtenant une résolution avec une guérison complète de toutes les lésions analysées [24]. Par conséquent, l'ozonothérapie peut être combinée à la thérapie médicale dans la prise en charge initiale de l'ONM et peut être utilisée dans la préparation du traitement chirurgical dans la phase peropératoire, après avoir effectué l'ablation complète de la lésion, et dans la phase de cicatrisation post-chirurgicale. L'ozonothérapie peut également être utilisée chez les patients atteints de l'ONM de stades II et III, pour lesquels, en raison de problèmes oncologiques, une approche chirurgicale n'est pas possible.[197,198]

La thérapie à l'ozone (O₃) apparaît comme une alternative de thérapie non invasive qui peut bénéficier au patient affecté sans risques chirurgicaux, en raison du potentiel de stimulation de l'activation et de la migration des fibroblastes dans une zone lésée.

2.2.1 Rapport d'un cas

Cet article rapporte le traitement conservateur d'une ostéonécrose maxillaire de stade 3 liée à des médicaments, chez un patient portant une prothèse totale maxillaire traité par bisphosphonate intraveineux pour un myélome multiple, et qui avait déjà souffert d'une maladie cardiaque.[199]

La tomодensitométrie a mis en évidence la présence d'un large séquestre osseux dans le maxillaire antérieur gauche, s'étendant jusqu'au palais dur, mesurant 21x16 mm (figures 34A et 34B).

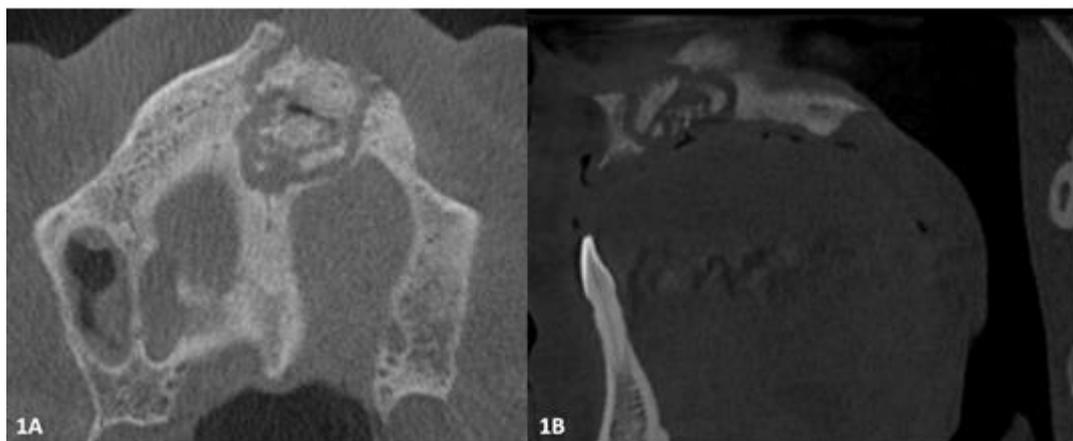


Figure 34 A) Vue axiale initiale de la tomодensitométrie. B) Vue sagittale initiale de la tomодensitométrie. Crédit photo Lima LB, de Paulo LFB, Silva CJ, Filice L de SC, de Rezende Barbosa GL. Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy.

Un antibiotique (clindamycine 900 mg/jour/30 jours), des analgésiques et un bain de bouche à la chlorhexidine (0,12 %) ont été prescrits. Ce traitement initial a permis de réduire la suppuration sans régression de l'exposition osseuse et de la douleur.

Étant donné que le patient était sur le point d'être soumis à une chirurgie cardiaque, en raison de sa maladie cardiaque, un traitement conservateur ultérieur à l'ozone a été choisi pour éviter les risques chirurgicaux. Les lésions ont été traitées par irrigation à l'eau ozonée (seringue de 20 ml) sur la lésion et par injection de gaz O₃ (seringue de 1 ml avec aiguille sous-cutanée) sur le bord de la lésion une fois par semaine.

Le séquestre maxillaire s'est spontanément exfolié, entraînant l'absence d'exposition osseuse et la couverture complète de l'os par le tissu muqueux, sans suppuration ni douleur, pendant les 12 mois de suivi (Figure 35A et 35B et Figure 36A et 36B).

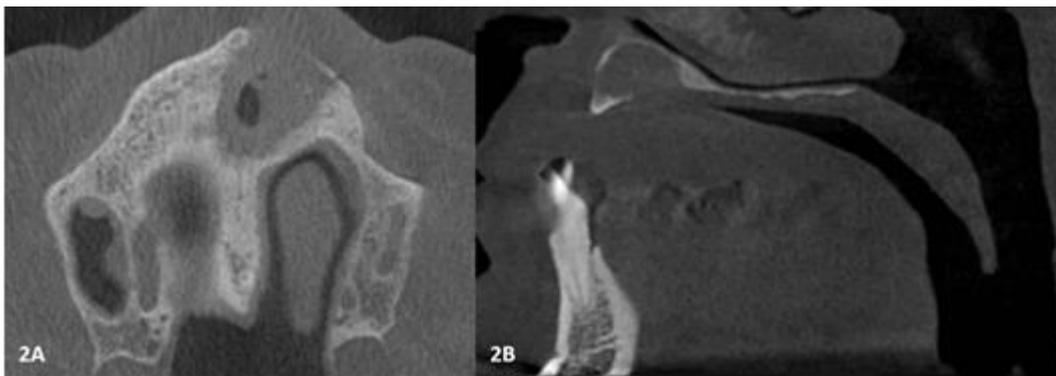


Figure 35 . A) Vue axiale de la tomodensitométrie après 8 mois de thérapie à l'ozone. **B)** Vue sagittale de la tomodensitométrie après 8 mois de thérapie à l'ozone. Crédit photo Lima LB, de Paulo LFB, Silva CJ, Filice L de SC, de Rezende Barbosa GL. Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy.



Figure 36 . A) Aspect buccal clinique du palais après l'ozonothérapie. **B)** Aspect buccal clinique après l'ozonothérapie. Crédit photo Lima LB, de Paulo LFB, Silva CJ, Filice L de SC, de Rezende Barbosa GL. Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy.

2.3 Le laser

Actuellement, les traitements au laser, tels que la LLLT (Low Level Laser Therapy), qui utilise une faible puissance, sont de plus en plus utilisés pour traiter diverses affections cutanées ou muqueuses. Leurs effets biostimulants et analgésiques ont été confirmés, et ces thérapies pourraient donc être bénéfiques dans le traitement des ONM.[200]

En chirurgie orale, on retrouve souvent deux types de lasers :

- Les Nd:YAG (ou LLLT) (longueur d'onde de 1064nm) ont une action biostimulatrice et sont utilisés dans le but d'obtenir une cicatrisation plus rapide
- Les Er:YAG (longueur d'onde de 2940nm) sont plus utilisés pour éliminer les tissus nécrosés par vaporisation, offrant une chirurgie moins invasive et plus précise, avec moins d'élévation de la température par rapport aux instruments rotatifs.[8,201].

2.3.1 Thérapie au laser à faible niveau

Comme indiqué dans la littérature, les longueurs d'onde laser ayant des effets biostimulants dans la zone maxillo -faciale sont : argon, CO₂, He- neon, Er:YAG, diode, Nd:YAG et KTP.

Le faisceau laser produit plusieurs changements dans le métabolisme cellulaire, la lumière est absorbée par les photo-accepteurs primaires, ce qui déclenche la "machinerie" de régulation cellulaire habituelle. L'intensité des effets dépend de l'état physiologique des cellules pendant l'irradiation et de la longueur d'onde appliquée. L'efficacité de la LLLT implique probablement un mécanisme photochimique, la photo-énergie étant d'abord absorbée par les chromophores mitochondriaux intracellulaires, puis convertie en énergie métabolique, impliquant ainsi la chaîne respiratoire du cytochrome.[202]

La lumière laser provoque une accumulation d'oxygène singulet, qui agit comme un radical libre et altère ainsi la production d'ATP et la formation de gradients électrochimiques transmembranaires de protons dans les mitochondries. [203]

L'irradiation semble augmenter la libération de prostaglandine E2 (PGE2), contribuant à la cicatrisation des os et des muqueuses.[203]

Un mécanisme en deux étapes est impliqué dans l'interaction entre l'irradiation et la réparation osseuse :

- Activation des ostéoblastes pour produire de la matrice osseuse et inhibition de la cicatrisation osseuse, mécanisme photo biologique qui entraîne une diminution de l'activité des ostéoblastes.
- Stimulation de l'activité des ostéoclastes afin de promouvoir la résorption et le remodelage osseux.[203]

Des effets stimulants sur la formation osseuse ont été obtenus par une irradiation répétée avec une faible dose d'énergie pendant une période de temps donnée, plutôt que par une irradiation unique à une fréquence de 1,5 GHz à la même dose totale d'énergie.[203]

La cicatrisation des tissus mous est également améliorée par la LLLT. En particulier, on observe un raccourcissement de la phase d'exsudation et une stimulation des processus de réparation, ce qui favorise la formation du tissu de granulation. La transformation des fibroblastes en myofibroblastes peut accélérer la cicatrisation de la peau et des muqueuses Ceci est d'une particulière importance dans les cas de nécrose avasculaire, comme la BIONJ où il est très important de stimuler la vascularisation et le tropisme des tissus mous.[204]

De nombreux auteurs ont rapporté une augmentation du flux sanguin grâce à la LLLT par le biais de l'angiogenèse et de la croissance capillaire, ainsi qu'une augmentation de la TGF,

PDGF, bFGF, IL6, IL8, IL1a, formation plus rapide de collagène de type I et III et une augmentation du dépôt de collagène ont également été signalées dans de nombreuses expériences tant in-vitro qu'in-vivo.[205]

L'efficacité du traitement au laser dépend de la longueur d'onde utilisée, et donc de l'énergie délivrée, et de l'espèce bactérienne irradiée.[206]

Un effet significatif de l'irradiation laser est l'activité antibactérienne, démontrée dans des études in vitro et des modèles animaux. Cet aspect est important pour BIONJ, car des biofilms ont été identifiés sur les surfaces osseuses, dentaires et muqueuses autour des lésions nécrotiques tels que : Actinomyces spp, Eikinella, Peptostreptococcus et Legionell.[206]

L'efficacité de l'effet bactéricide des lasers Nd: YAG et diode a été démontrée dans la thérapie endodontique et parodontale, le faisceau laser a entraîné une diminution du nombre de bactéries dans différents modèles : dents extraites infectées, tubes capillaires et microplaques.[206]

Selon l'expérience de Vescovi et al qui a été faites sur 28 patients atteint de l'OCNM et qui ont été traités au laser Nd: YAG avec une antibiothérapie (2 g d'amoxicilline et 1,5 g de métronidazole par jour pendant 2 semaines). Les patients ont reçu des applications laser deux fois par semaine pendant une période moyenne de 1 mois. Un succès clinique avec amélioration rdes symptômes a été obtenu chez 60% des patients avec un suivi minimum de 6 mois. Chez les patients traités par thérapie médicale, aucun site n'a montré une transition vers le stade 0 (guérison complète de la muqueuse), contrairement aux patients traités avec une thérapie médicale combinée à la LLLT, qui a permis à 41 % des lésions de passer au stade 0 chez les patients ayant un suivi moyen de 7,5 Moi (3 à 18 mois).[206]

Pour conclure, la LLLT réalisée avec différentes longueurs d'onde semble être une modalité de traitement significative pour la BIONJ. En tant que procédure sûre, non invasive, bien tolérée et sans effets secondaires, elle est recommandée pour les patients atteints d'un cancer ou d'une maladie infectieuse.

2.3.2 Chirurgie laser mini –invasive

Le laser peut être utilisé chez les patients BIONJ pour une chirurgie conservatrice. La Procédure consiste à vaporiser l'os nécrosé jusqu'à l'obtention d'un os sain.[207]

On utilise un laser à solide Er:YAG, dans lequel le milieu actif est un cristal d'yttrium-aluminium-grenat dopé à l'erbium. La longueur d'onde du rayonnement de 2,94 µm produit une excellente absorption de l'hydroxyapatite et de l'eau. La technique du laser erbium permet la résection des os de la mâchoire supérieure et inférieure touchés par la BIONJ et peut être réalisée sous anesthésie locale. Le débridement chirurgical est également possible, avec évaporation progressive de l'os nécrosé à des profondeurs de plus en plus proches de l'os sain. La technique peu invasive de l'évaporation permet de régulariser les surfaces osseuses sectionnées et de créer des micro-perforations à la base de l'os nécrosé pour une nouvelle vascularisation. De plus, l'augmentation de la température de l'os induite par le laser est beaucoup plus faible qu'avec les outils rotatifs conventionnels (ablation à froid).[207,208]

L'un des avantages indéniables de cette technique pour le traitement BIONJ est l'action bactéricide du rayon laser contre les Actinomyces et les espèces anaérobies. De nombreux auteurs ont signalé une cicatrisation plus rapide de l'os et des tissus de revêtement après une intervention au laser à l'erbium.[207]

L'examen histologique de l'os traité au laser a montré une meilleure réparation des tissus par rapport à l'os traité avec des outils conventionnels. Une évaluation des lésions osseuses périphériques induites par les différents systèmes de coupe a montré que toutes les sections obtenues avec le laser Er: YAG étaient meilleures que celles obtenues par piézochirurgie, foret à grande vitesse et foret à faible vitesse.[208]

Le succès clinique a été obtenu chez des patients cancéreux et non cancéreux pour 97 % des sites BIONJ, avec une cicatrisation complète de la muqueuse dans 90 % des cas sur une période moyenne de 13 mois de suivi.[208]



Figure 38 : ONM de stade II chez un homme de 65 ans atteint d'un myélome multiple. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).



Figure 37 : Résection de l'os alvéolaire et corticotomie au laser Er:YAG. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).



Figure 39: Résection de l'os alvéolaire et corticotomie au laser Er:YAG. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).



Figure 40 : Image clinique 1 semaine après l'opération. Vescovi P. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).

2.4 La piézochirurgie

La piézochirurgie est une nouvelle technique d'ostéotomie qui a été décrite en 1880, c'est un dispositif chirurgical basé sur les ultrasons. Elle est réalisée à l'aide d'un piénotome, qui permet de pratiquer des coupes chirurgicales osseuses efficaces, précises et sécurisées. Parmi les applications de cette technique chirurgicale on trouve : les avulsions dentaires atraumatiques, les surfaçages radiculaires, les énucléations kystiques, les sinus lift, les greffes osseuses, la chirurgie endodontique apicale, l'allongement de couronne, les prélèvements de copaux osseux ...etc.[209–211]

2.4.1 Le principe

Le dispositif piézoélectrique est un instrument produisant des ultrasons, d'une fréquence de 25 à 30 KHZ. Il fournit des micro-vibrations d'une amplitude d'environ 200 mm/sec. La piézochirurgie repose sur un principe qui lui est propre : le phénomène de cavitation. C'est un phénomène qui se produit lorsque l'eau entre en contact avec l'insert vibrant (contact liquide-solide) à fréquence moyenne. En effet, il se crée des microbulles qui imploseront, permettant ainsi le nettoyage de la zone d'intervention, éliminant débris osseux et particules. Ce phénomène aide à augmenter la visibilité per-opératoire grâce à son effet hémostatique. De plus, cela permet d'éviter toute élévation thermique susceptible de nuire aux tissus durs et mous.[211,212]

La piézochirurgie s'effectue cliniquement grâce à un appareil ultrasonore composé d'une unité centrale, d'une pièce à main (support des différents inserts chirurgicaux) et d'une pédale. De plus, une poche d'eau physiologique stérile y est reliée, afin d'avoir un maintien de l'asepsie et une irrigation continue. [213]

Le dispositif permet de réaliser plusieurs étapes : retirer l'os nécrotique, Eliminer le séquestre osseux, régulariser les contours et spicules osseux avant la suture. Pour ce faire, plusieurs inserts sont disponibles, chacun avec ses indications pour accéder et traiter le site au mieux. Les inserts sont fait d'un alliage de titane-aluminium-vanadium.[214]

2.4.2 La piézochirurgie et ONM

Dans une série de 9 cas d'ONM traités par piézochirurgie, avec un suivi d'un an, on a constaté une résolution complète dans tous les cas après 2 semaines de l'intervention, sans aucun signe ou symptôme de récurrence. Cela suggère que la piézochirurgie combinée à une antibiothérapie peut conduire à la guérison de l'ONM. Donc l'application de vibrations ultrasoniques et d'une puissante cavitation associée au traitement médical, peut réduire la quantité de micro-organismes autour de l'os affecté. Selon des rapports antérieurs, les ondes sonores à basse fréquence seraient capables d'éradiquer plus de 85% des bactéries du biofilm, lorsqu'elles sont appliquées simultanément à l'utilisation d'antibiotiques, pour 3 espèces d'importance clinique : E. coli, S.epidermidis et Pseudomonas aeruginosa.

L'inflammation post chirurgicale est toujours moins importante lors de leur utilisation, comparée à celle engendrée par les instruments rotatifs. Une augmentation rapide des BMP-4 (BoneMorphogenicProtein) a également été observée après utilisation de ces derniers. Cependant, les résultats positifs encouragent de futures études in vivo pour suggérer un protocole de traitement chirurgical de l'ONM incluant la piézochirurgie.[214,215]

2.4.3 Les avantages de la piézochirurgie

L'action du dispositif piézoélectrique peut être résumée par les points suivants :

- Coupe micrométrique : Coupe précise de l'os accompagnée d'une grande sensibilité tactile.
- Coupe sélective : Coupe osseuse sans risque d'endommager les tissus mous adjacents.
- Asepsie : eau stérile
- Effet de cavitation : Pour une visibilité intra-opératoire maximale et une grande prévisibilité.
- Stress chirurgical minimal : Excellente cicatrisation des tissus
- Elle produit également un effet hémostatique sur les tissus environnants et Comme cette technique préserve les tissus mous environnants, elle peut être appliquée dans les zones où l'os se trouve à proximité de structures vitales et délicates telles que les nerfs, les vaisseaux sanguins ou la muqueuse sinusale.

- La surface osseuse découpée à l'aide du dispositif piézoélectrique ne présentait aucun signe de lésion des tissus minéralisés et présentait des ostéocytes vivants sans signe de souffrance cellulaire.
- La piézochirurgie permet une cicatrisation efficace et plus rapide, elle est moins invasive et donc moins de douleur postopératoire avec une réponse osseuse favorable.
- Elle ne produit pas de bruit pendant la procédure ; Pas de risque d'emphysème ; elle Réduit le stress traumatique et peut être appliquée aux patients pédiatriques et médicalement compromis.
- Les examens macroscopiques ont permis de constater la netteté de la coupe. En effet, la surface de coupe est parfaitement lisse, sans nécrose ni pigmentation (phénomènes qui peuvent se produire lors de l'utilisation d'instruments motorisés).
- La vitalité pulpaire des dents avoisinantes le site opératoire est conservée, et l'élévation de température de la pièce à main est comparable aux autres techniques d'instruments rotatifs. [216–218]

2.4.4 Inconvénient

Le principal inconvénient de l'unité piézo-chirurgicale est l'allongement du temps d'intervention nécessaire à la préparation de l'os.[216–218]

2.4.5 Les ultrasons pulsés de faible intensité (LIPUS)

La thérapie par ultrasons a une longue histoire d'applications nouvelles en médecine. Par rapport aux ultrasons de haute intensité utilisés pour chauffer les tissus, les ultrasons de faible intensité ont récemment fait l'objet d'une attention accrue en raison de leur capacité à induire des changements thérapeutiques sans augmentation significative de la température sur le plan biologique. Les ultrasons pulsés de faible intensité (LIPUS) sont un type spécifique d'ultrasons délivrés à faible intensité et en mode d'ondes pulsées.[219]

Les études histologiques suggèrent que les LIPUS influencent tous les principaux types de cellules impliquées dans la régénération osseuse, ils sont indiqués pour améliorer la différenciation ostéogénique des cellules souches mésenchymateuses, stimuler la

différenciation et la prolifération des ostéoblastes, inhiber les ostéoclastes, améliorer la perfusion sanguine locale et l'angiogenèse.[220]

Les résultats de l'étude de Takayama cité par Dohan et coll montre que la stimulation par LIPUS affecte directement les cellules ostéogéniques, conduisant à la formation de nodules minéralisés.[221]

Ce serait un traitement d'appoint pour les ostéonécroses par

- Contrôle de l'infection : effet bactéricide sur les agents pathogènes retrouvés dans l'ostéonécrose).
- Accélération de la régénération osseuse et promotion de l'ostéointégration : Les LIPUS ont démontré des capacités pour améliorer l'activité des ostéoblastes et promouvoir la croissance et la différenciation des cellules stromales de la moelle osseuse en ostéoprogéniteurs.[222]

2.4.6 Rapport d'un cas

Une patiente âgée de 65 ans a présenté une MRONJ induite par DB administré par voie intraveineuse. La radiographie panoramique a permis de détecter la lésion localisée entre les dents 36 et 38 (figure 41).[223]

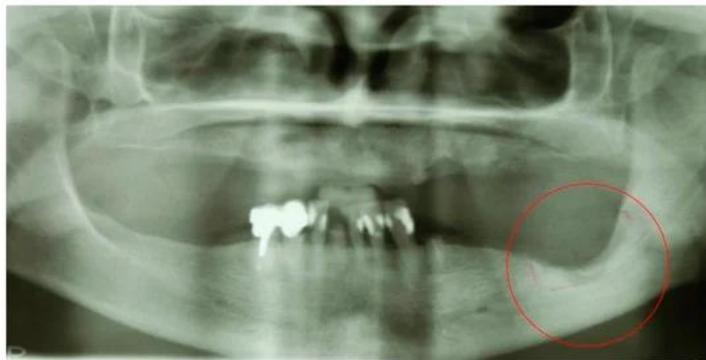


Figure 41 : Lésion initiale montrée en OPT pointée par le cercle. [228]

La lésion, classifiée en stade II, présente une exposition osseuse non douloureuse de 3,5 cm. Trois cycles de traitement médicamenteux systémique et topique ont été effectués, comprenant l'administration de ceftriaxone par voie intramusculaire, des rinçages à base de

métronidazole et de chlorhexidine 0,20 % par voie orale, ainsi que l'application de gel d'Aminogam. Après cela, il a été décidé d'opter pour une intervention chirurgicale en utilisant la technique de piézochirurgie (figure 42). [223]

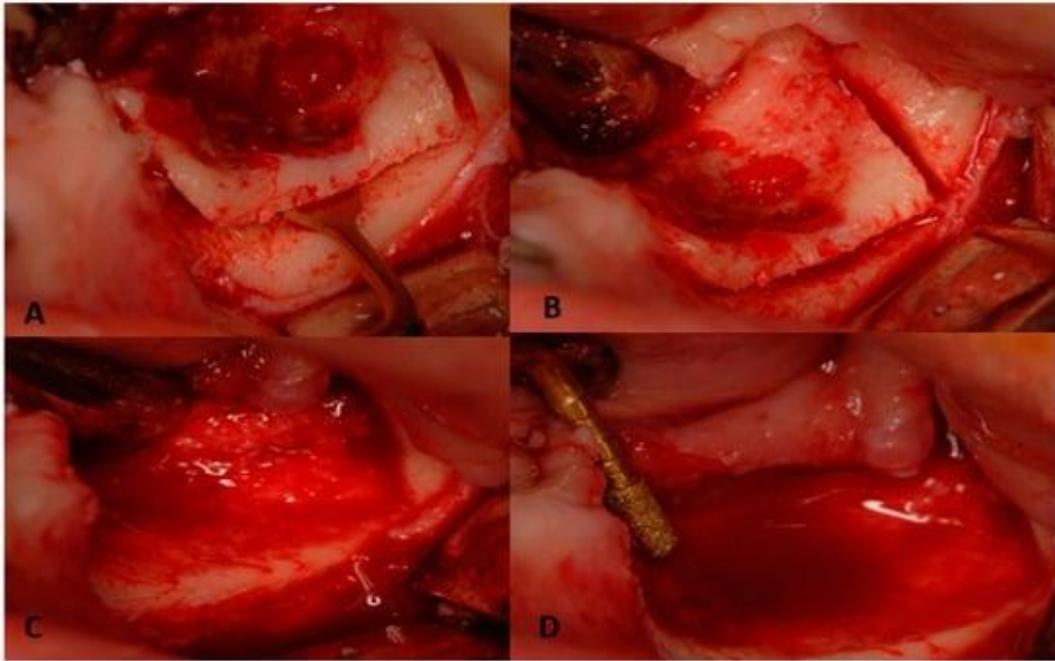


Figure 42 : (A) Intervention de chirurgie piézo avec insert OT7 Mectron ® ; (B) Délimitation de la zone nécrotique; (C) Retrait du bouchon osseux nécrotique ; (D) Arrondissement des marges de la lésion avec la pointe PL3 Mectron ®[223]

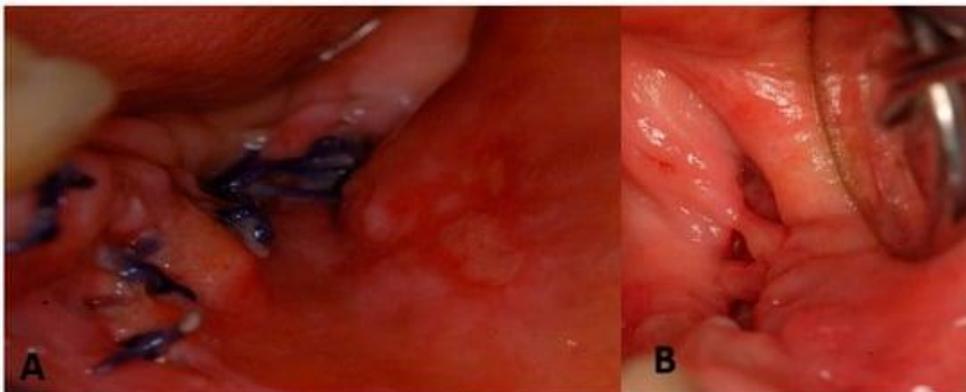


Figure 43 : (A) Contrôle du site chirurgical après 7 jours ; (B) Contrôle du site chirurgical après 14 jours (complètement cicatrisé). [223]

Le patient bénéficiera d'un suivi clinique et radiographique comprenant une radiographie panoramique à 3 et 6 mois, ainsi qu'un scanner à un an. [223]

2.5 Les ondes de choc

C'est un traitement non invasif basé sur les ondes de choc focales extracorporelles. Elles sont différentes des ultrasons par : leur amplitude plus importante, leur fréquence faible, une absorption minimale dans les tissus et par une absence d'effet thermique.[224]

Tout d'abord, ce traitement avait une visée antalgique permettant une rapide sédation des douleurs et une amélioration de l'état osseux voire une guérison. [224]

Les ondes de choc semblent prometteuses pour le traitement des ostéonécroses des maxillaires. Le principe est un système générateur d'onde de choc comprend une source d'énergie électrique, un mécanisme de conversion électro-acoustique et un matériel pour focaliser l'onde de choc. Il y a trois techniques pour produire des ondes de choc : électrohydraulique, piézoélectrique ou électromagnétique. La technique utilisée dans notre étude est de type électro- hydraulique. [224]

Les ondes extracorporelles induisent une cavitation (production de bulles gazeuses) dans les tissus interstitiels produisant des micros dommages aux tissus. Les micros dommages induits par la cavitation seraient responsables de l'effet thérapeutique. Elles permettent une augmentation de la circulation sanguine et la création d'une néo vascularisation dans la zone traitée donc elles représentent une alternative innovante dans les cas de défauts de cicatrisation où une forte angiogenèse est essentielle, comme par exemple les plaies sévères de la peau ou les lésions ischémiques du myocarde. Les autres mécanismes d'action des thérapies par les ondes acoustiques ne sont pas encore clairs. [224]

Les études cliniques humaines démontrent l'efficacité des ondes de chocs notamment dans le traitement de nécrose aseptique de la tête fémorale. L'effet régénératif inclue une amélioration de l'angiogenèse, de l'ostéogénèse et du remodelage osseux., dans ce dernier cas, le mécanisme précis des ondes de chocs n'est que partiellement compris. Le paramètre physique le plus important pour le traitement des désordres de cicatrisation osseuse semblent être la distribution de la pression, la densité du flux d'énergie et l'énergie osseuse acoustique totale. Ainsi, les effets des ondes de chocs sur la masse osseuse et la résistance semblent être dose et temps dépendants.[225]

Les protocoles de traitement par ondes de chocs focales extracorporelles (énergie, fréquence des pulsations, intervalles entre les sessions) n'est pas encore clairement défini. Dans

le cadre de notre série, les ondes de choc sont appliquées sur la zone nécrosée, au travers de la peau du visage. Un gel de contact est appliqué entre la peau et la sonde externe afin d'éviter les pertes d'énergie. La sonde qui émet les ondes de choc ressemble à une sonde d'échographie.[224]

2.5.1 Cas clinique

Il s'agit d'un patient de 56 ans, traité pour un myélome (chimiothérapie + 3 années de biphosphonates par injection IV), présentant une ostéonécrose de la mandibule, consécutive à une extraction dentaire (la 47). Le patient a été pris en charge dans un service de chirurgie maxillo-facial hospitalier, où il a subi des interventions régulières de curetage et des cures successives d'antibiotiques : 2 g d'amoxicilline pendant 6 mois successifs.

Malgré ce traitement, une fistule et une suppuration étaient encore observables (figure 44). La radiographie panoramique montre une apparence caractéristique en sucre mouillé signant l'ostéomyélite chronique (figure 45).



Figure 45 : Vue clinique initiale de l'ostéonécrose 1 an après l'extraction de la 47 : la gencive est œdématiée, et présente une fistule d'où s'écoule un flux continu de pus. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule.

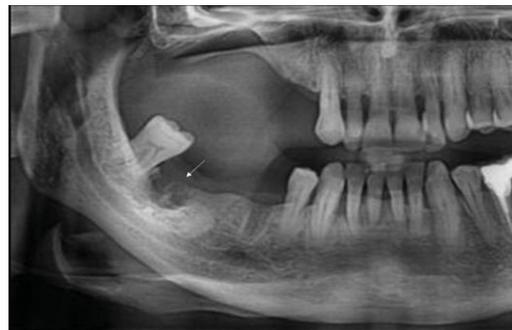


Figure 44 : Radiographie panoramique aspect d'ostéomyélite du site de la dent 47. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule.

Un curetage est alors réalisé de manière douce pour débrider la zone. Un traitement adjuvant par ondes de choc focales est initié, la face externe droite de la mandibule a été traitée

par 1000 impulsions avec une énergie de 0.1 mJ/mm² pour chaque cycle de traitement. Un total de 3 cycles a été réalisé toutes les 3 semaines.



Figure 46 : Protocole de traitement des ondes de choc extra- corporelles : un total de 3 sessions de 1000 impacts espacées de 21 jours a été réalisé. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule.

Au contrôle à 2 mois : entre le second et le troisième cycle on constate une fermeture complète de la plaie et un arrêt total de la suppuration (Figure 28). La douleur a totalement disparu. Radiologiquement, le contrôle à 1 an montre une cicatrisation complète du site (Figure 28).



Figure 47 : contrôle clinique à 2 mois : fermeture de la fistule. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule



Figure 48 : cicatrisation osseuse complète du site nécrosé. Crédit de photo CHOUKROUN et al. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule

2.6 PRGF (Plasma Rich in Growth Factors)

C'est une nouvelle stratégie qui se traduit par l'utilisation de préparations autologues faites à partir du sang du patient, des produits concentrés en plaquettes, tels que le plasma riche en plaquettes (PRP), la fibrine riche en plaquettes (PRF) et le facteur de croissance concentré (CGF), qui libèrent de grandes quantités de facteurs de croissance jouant un rôle important dans la biologie osseuse en accélérant et en améliorant la réparation ou la régénération osseuse.[223,226,227]

Le PRF correspond à un réseau tridimensionnel alliant un gel de fibrine à un sérum enrichi en cytokines plaquettaires et leucocytaires. Il reproduit une matrice cicatricielle ad integrum sans recourir à une modification du sang. Le PRF pouvait fonctionner comme une membrane barrière efficace entre l'os alvéolaire et la cavité buccale et qu'il pouvait constituer une stratégie alternative rapide, simple et efficace pour fermer l'exposition osseuse chez les patients atteints de l'ONM. [223,226,227]

Choukroun a mis au point un concentré plaquettaire de deuxième génération, appelé fibrine riche en plaquettes (PRF), qui ne nécessite aucune manipulation après le prélèvement sanguin et la centrifugation pour remplacer le PRP. La libération lente et continue de divers facteurs de croissance pro angiogéniques et de cytokines par le caillot de fibrine favorise la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, des cellules endothéliales, des chondrocytes et des fibroblastes, améliorant ainsi la régénération des tissus mous et des os.[221]

Les Différentes formes cliniques de l'utilisation du PRF sont :

GEL	Membrane	Bouchon/ Plug	Broyé / coupé
Seul ou associé à un substitut osseux Matériaux de comblement	Comprimé à l'aide d'une compresse stérile Matériau de recouvrement	Condensé à l'aide d'un piston Matériau de comblement	

Tableau 5 : Différentes formes cliniques d'utilisation du PRF.

Pour que l'utilisation de la PRF soit possible il faut que le nombre de plaquettes soit entre 150000 et 400 000 / μ l de sang. L'usage de PRF est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Syndrome de dysfonctionnement plaquettaire
- Thrombo cytopénie critique
- Femmes enceintes
- Patients instables Hémodynamiquement [228]

2.6.1 La technique de préparation du PRF

Les échantillons de sang ont été prélevés avant l'intervention chirurgicale et transférés dans des tubes de 5 ml avec du citrate de sodium à 8,3 % comme anticoagulant. Les tubes ont ensuite été centrifugés pendant 8 minutes, le sang est alors divisé en plusieurs couches :

- Le plasma contient une petite quantité de facteurs de croissance ou de plasma pauvre en facteurs de croissance (PPGF) dans la partie supérieure du tube (1 ml).
- Le plasma contient deux fois plus de facteurs de croissance habituels ou de plasma avec facteurs de croissance (PGF), soit 0,5 ml du volume total du tube.
- Le PRGF était de 0,5 ml, au-dessus de la section des globules rouges dans le tube.[229,230]

2.6.2 Constitution de la matrice du PRF

2.6.2.1 Fibrine

Le fibrinogène est le substrat final de toutes les réactions de coagulation, il est transformé en fibrine insoluble par la thrombine. Le gel ainsi formé constitue la première matrice cicatricielle du site lésé. [221]

2.6.2.2 Les plaquettes

Leur activation est fondamentale pour le déclenchement et la réalisation de l'hémostase, tant par leur agrégation face au site lésé que par leurs interactions avec les mécanismes de constitution du caillot de fibrine. Les plaquettes sont piégées en quasi-totalité au sein des mailles de fibrine. [221]

2.6.2.3 Les cytokines

Elles sont synthétisées par les cellules du système immunitaire. Au sein du PRF, on distingue deux grandes familles de cytokines selon leurs origines et actions : les cytokines plaquettaires et les cytokines leucocytaires.[221]

2.6.3 PRF et ONM

Le PRP, le PRF et le CGF ont été utilisés à des fins thérapeutiques diverses, y compris pour le traitement de l'ONM et ils ont donné des résultats extrêmement prometteurs dans plusieurs essais. Selon les chercheurs, les PRP pourraient contribuer à guérir l'ostéonécrose en améliorant la qualité de vie des patients et en réduisant la douleur et les infections postopératoires, l'inclusion du PRP dans le traitement chirurgical des patients atteints de l'ONM tend à améliorer le taux de récurrence, avec une bonne cicatrisation dans 85 à 90 % des cas.[231–233]

L'utilisation du PRP a été proposée dans plusieurs études pour traiter l'ostéonécrose causée par les BP. Dans une étude de Curi et al, des patients atteints de L'ONM ont été traités par résection chirurgicale de l'os nécrosé et PRP, en découvrant que la cicatrisation était complète chez la plupart des patients et que la durée du traitement de l'ONM était réduite. Bocanegra-Perez et al ont utilisé le PRP dans le traitement chirurgical du l'ONM permettant une cicatrisation plus rapide de la muqueuse, une moindre utilisation d'analgésiques et une meilleure élimination des lésions buccales.[223,231,234]

2.6.4 Rapport d'un cas

Une femme âgée de 61 ans a présenté une ostéonécrose des maxillaires induite par l'administration d'ARA par voie intraveineuse. La lésion a été détectée radiologiquement grâce OPT (figure 49) et une CBCT (figure 50).[223]



Figure 50 : Lésion initiale montrée en OPT pointée par le cercle. [228]

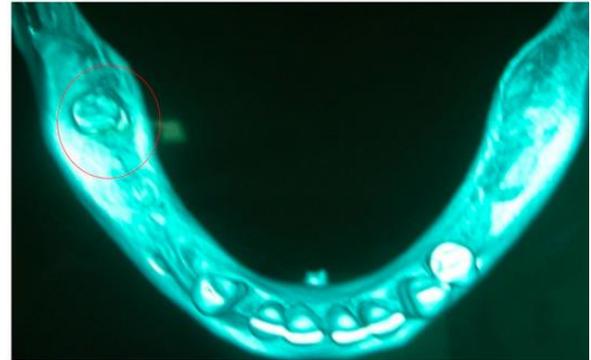


Figure 49 : CBCT de la lésion initiale pointée par le cercle. [228]

La lésion est classée en stade I, avec une exposition osseuse inférieure à 2 cm et la présence de douleurs spontanées.

Après trois cycles de traitement médicamenteux, la lésion n'a pas cicatrisé, mais la douleur s'est atténuée. Pour cette raison, il a été décidé de procéder à une résection marginale de la lésion par voie chirurgicale (figure 51). Afin de favoriser la régénération osseuse, des membranes autologues PRF et PRF ont été utilisées pour induire la cicatrisation (figure 52). Immédiatement après la chirurgie, un autre cycle de thérapie médicale et topique a été administré. [223]

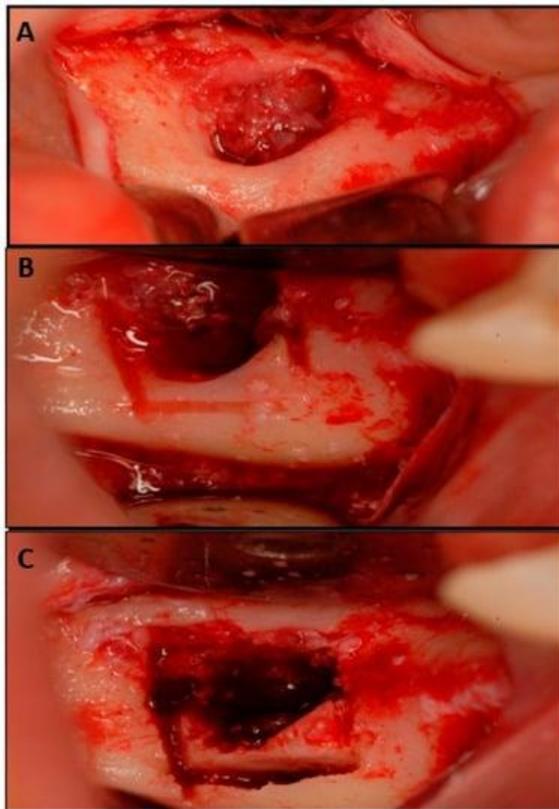


Figure 51 : (A) Site chirurgical après incision ; (B) Délimitation avec chirurgie piézo; (C) Bouchon osseux retiré uniquement par chirurgie piézo. [228]

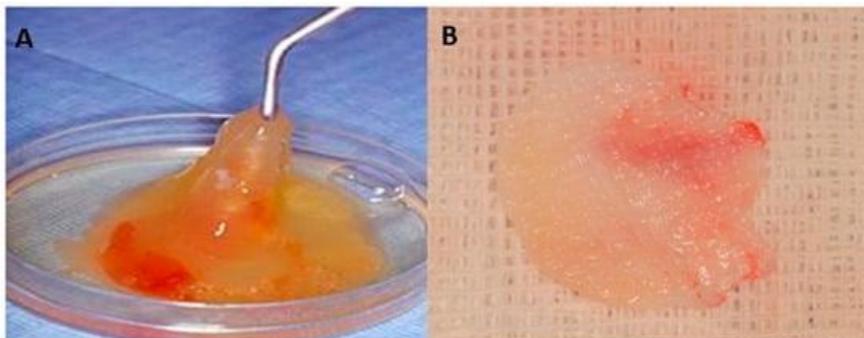


Figure 52 : (A) Préparation du PRF ; (B) membrane autologue PRF. [223]

Des examens de suivi ont été réalisés à 7 jours (Figure 53A) et 14 jours (Figure 53B), au cours desquels une cicatrisation muqueuse adéquate a été observée conformément aux attentes[223].

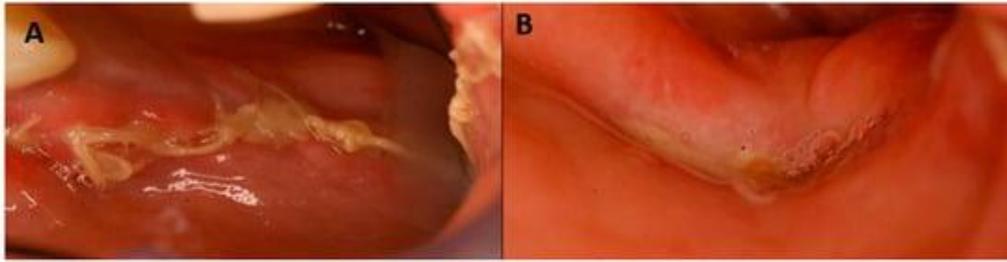


Figure 53 : (A) Site chirurgical après 7 jours ; (B) Guérison complète après 14 jours depuis la chirurgie. [223]

2.7 La lactoferrine

La lactoferrine est une glycoprotéine anti-inflammatoire naturelle trouvée dans le lait bovin et humain, en plus d'autres fluides corporels tels que les yeux, nez et intestin. Il est extrait de riz bovin ou modifié et il est disponible dans le commerce pour traiter les ulcères intestinaux, la diarrhée et l'hépatite C. [235]

Il convient de noter que la lactoferrine a été démontrée pour favoriser une cicatrisation rapide des plaies dans le traitement post-chirurgical des patients souffrant MRONJ. Le mécanisme proposé se concentre sur prolifération et migration des fibroblastes et des kératinocytes pour faciliter la réépithélisation des tissus buccaux et muqueux. De plus, la lactoferrine bovine peut exercer un effet antibactérien localement dans le site MRONJ en réduisant l'impact des bactéries odontogènes.[236]

Une récente étude clinique randomisée évalué l'application topique de lactoferrine bovine dans une gaze placée au sein des sites du MRONJ. Il y avait 13 patients dans chaque groupe d'étude où les groupes d'étude ont reçu un curetage chirurgical ou une résection suivie de l'application de lactoferrine, le groupe témoin n'a subi qu'une intervention chirurgicale. À la fin de l'étude, le groupe lactoferrine a démontré une guérison et une cicatrisation plus rapides du MRONJ dans les 2 à 12 semaines. Il n'est pas clair si le résultat rapporté était purement due à la lactoferrine, ou effet combiné avec l'intervention chirurgicale, comme une récurrence de MRONJ a été signalée chez deux sujets dans les 6 mois d'après la même étude, un suivi plus long des sujets est nécessaire à l'avenir pour confirmer ces découvertes.[235]

2.8 Les cellules souches mésenchymateuses

Des transplants de moelle (cellules souches) chez l'animal sont à l'étude actuellement et pourraient 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.[237,238]

Expérimentalement, les CSM ont été étudiées pour améliorer la régénération des tissus lorsqu'elles sont transplantées dans des zones de nécrose osseuse.[239]

Des chercheurs ont développé un modèle animal (souris) pour l'étude des ONM. Une fois traité par zolédronate et l'ONM déclaré, Kikuri & Coll, ont observé une suppression des lymphocytes T régulateurs (Treg) et une activation des lymphocytes T helper avec augmentation de la production d'interleukine IL-17 pro inflammatoire (Th17). Ils ont par la suite réalisé une injection systémique de CSM. Ils ont alors constaté une diminution des Th17 et une augmentation des Treg, accompagnés de la cicatrisation des sites d'ONM. Cette étude démontre alors un nouveau mécanisme pathophysiologique de l'ONM basé sur l'immunité. Elle montre également la possibilité d'une thérapie immuno-modulatrice par les Treg ou les CSM pour traiter et prévenir les ONM.[240]

Une étude similaire à celle de Kikuri, réalisée sur le porc, a montré les mêmes résultats. La cicatrisation muqueuse ayant été observée après 12 semaines et la reformation osseuse entre 12 semaines et 12 mois. Ces deux études montrent que l'injection systémique de CSM permet la cicatrisation des sites d'ONM chez l'animal.[241]

Cella et All ont traité une ONM par application de cellules souches de moelle osseuse chez une femme ostéoporotique réfractaire aux traitements médicamenteux et à la chirurgie conservatrice, y compris au laser. Un débridement conservateur de la lésion a été réalisé. La moelle osseuse a été ponctionnée au niveau de la crête iliaque postérieure, puis les cellules ont été concentrées par centrifugation. Une éponge hémostatique jouant le rôle de support pour les CSM (4mL), a été placée au contact de la lésion, ainsi que du PRP (1mL). Deux semaines après la chirurgie, les symptômes ont régressé et la muqueuse a cicatrisé. La reformation osseuse a été observée après 15 mois. Plus aucun signe d'ONM n'était visible lors de la visite de contrôle à 30 mois. Ce cas clinique montre alors, que la régénération des tissus par apposition topique de CSM est possible au niveau des sites de lésions d'ONM.[242]

Cas clinique

1 Rapport d'un cas clinique

La patiente OUCHEFOUNE MERIEM âgée de 45 ans, souffrante d'un cancer du sein depuis 3 ans, elle était orientée au service de pathologie bucco –dentaire par son oncologue, pour une douleur mandibulaire droite évoluant depuis 6 mois après une extraction dentaire.

A l'interrogatoire la patiente a révélé qu'elle a déjà bénéficié d'une mastectomie (ablation du sein) suivi d'une radiothérapie et une chimiothérapie arrêtée depuis une année et demi.

La patiente est actuellement sous bisphosphonates par voie parentérale depuis une année à raison d'une injection d'acide zoledronique de 4mg chaque 28 jours.

L'examen endo-buccal a révélé une zone de nécrose osseuse, en regard de la région des prémolaires inférieures droites, entourée d'une muqueuse d'allure inflammatoire, dont la palpation a révélé un suintement purulent (figure 54).



Figure 54 : Nécrose osseuse en regard de la région prémolaires inférieures droite. Cas personnalisé de Dr Ayoune

La radiographie panoramique montre une image de lyse osseuse inhomogène en regard de la région des prémolaires inférieures droites, limitée à l'os alvéolaire sans atteinte de l'os basal (figure 55).



Figure 55 : La radiographie panoramique montre une ostéolyse au niveau de la région mandibulaire droite

L'hypothèse diagnostique est celle d'une ostéochiomiocrécrose mandibulaire droite en rapport avec l'administration de bisphosphonates (stade 2).

La démarche thérapeutique a été la suivante :

- Une thérapie conservatrice à base d'antibiotique (amoxicilline) et de bain de bouche de chlorhexidine afin de réduire les signes de l'infection.
- Procéder à des lavages hebdomadaires par une solution à base de sérum physiologique (5ml) et (5ml) de Bétadine.

Le séquestre osseux est objectivé par une radiographie de contrôle après 6 mois. Une élimination de ce séquestre osseux par voie chirurgicale selon le protocole suivant (figure 56) :

- Sous antibiothérapie (amoxicilline 2 g/j deux jours avant l'acte)
- Asepsie du champ opératoire
- Anesthésie locale sans vasoconstricteur
- Incision le long de la crête mandibulaire
- Séquestrectomie et curetage à minima
- Sutures hermétiques



Figure 56 : L'intervention chirurgicale



Figure 57 : Le séquestre osseux

Le contrôle clinique (figure 58) et radiologique (figure 59) après 6 mois de la chirurgie révèle une cicatrisation complète du site opératoire.



Figure 58 : Aspect clinique de la muqueuse après 6 mois de la séquestrectomie



Figure 59 : Contrôle radiologique 6 mois après la chirurgie montre une cicatrisation osseuse complète du site nécro

Conclusion

L'étude de l'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments (MRONJ) a suscité un intérêt croissant dans la littérature scientifique depuis plusieurs années. Au cours de cette période, divers protocoles de traitement ont été développés, se distinguant en approches chirurgicales et non chirurgicales, plus précisément invasives et non invasives.

Les études compilées dans notre revue démontrent l'efficacité des traitements conservateurs, notamment le traitement antiseptique topique et les antibiotiques, pour stabiliser la présentation clinique et ralentir la progression de la maladie. Ces traitements sont particulièrement recommandés pour les lésions à un stade précoce.

Au cours des dernières années, l'utilisation non approuvée du tériparatide a été suggérée comme traitement pharmacologique pour les cas de MRONJ. Cependant, il y a encore peu d'études évaluant l'efficacité de ce traitement pour ces lésions, ce qui souligne la nécessité de futures publications scientifiques pour approfondir le potentiel de ce médicament.

La chirurgie de débridement mini-invasive est également considérée comme un traitement conservateur pour les lésions MRONJ. L'ablation chirurgicale de ces tissus par débridement ou curetage osseux est considérée comme la référence dans les stades I et II de la MRONJ. Le suivi de ces traitements a démontré une efficacité significative pour favoriser une cicatrisation complète ou une réduction de l'étendue de la lésion, soulignant ainsi l'importance d'une intervention précoce pour prévenir la progression de la maladie.

Dans la littérature, la chirurgie de résection demeure l'option la plus étudiée. Cette approche vise à être curative plutôt que palliative. L'élimination complète du tissu affecté par la lésion améliore considérablement la qualité de vie des patients, notamment aux stades avancés de la progression de la MRONJ.

Bien que l'efficacité des traitements chirurgicaux ait été largement prouvée dans la littérature, certains auteurs ont signalé un taux élevé de récurrence ou de déhiscence après résection de la lésion. Ces dernières années, la recherche scientifique s'est concentrée sur l'optimisation des thérapies, en explorant diverses techniques. Parmi celles-ci, l'utilisation de préparations autologues telles que le PRP (plasma riche en plaquettes), le PRF (fibrine riche en

plaquettes) et le CGF (facteur de croissance concentré) ainsi que l'utilisation de VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) et d'ozonothérapie ont montré des résultats prometteurs.

Certains auteurs ont également évalué le potentiel de la PZ, qui présente des avantages significatifs tant sur le plan de l'utilisation clinique que sur le plan biologique.

Cependant, à ce jour, aucun de ceux-ci n'a été en mesure de guérir tous les OCN. Par conséquent, il semble important de poursuivre les recherches pour construire le protocole le plus sûr et le plus fiable possible.

Résumé

L'ostéonécrose des maxillaires, également connue sous le nom de MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw), est un effet indésirable rare de certains médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse. Les premiers cas au monde d'OCNM liés à un traitement par BP ont été signalés en 2003. Par la suite d'autres médicaments utilisés pour traiter les pathologies de la résorption osseuse se sont avérés être pourvoyeurs d'OCNM : le Dénosumab et des molécules antinéoplasiques comme le Bévacicumab, le Sunitinib et l'Aflibercept. Elle se caractérise par la présence de lésions osseuses non cicatrisantes dans la région maxillofaciale, souvent accompagnées d'infections et de douleurs chroniques. Cependant, la prise en charge de ces dernières reste controversée puisqu'il n'existe pas à ce jour de consensus reconnu.

Différentes approches thérapeutiques sont alors proposées et qui visent à gérer les symptômes, à prévenir les complications et à promouvoir la cicatrisation. Traditionnellement, le traitement a impliqué l'administration d'antibiotiques, le contrôle des infections et la débridement chirurgical des tissus nécrotiques.

Cependant, de nouvelles approches thérapeutiques sont en cours de développement pour améliorer la gestion de la MRONJ. Celles-ci incluent l'utilisation de thérapies régénératives telles que les facteurs de croissance, les cellules souches et les membranes bioactives pour favoriser la cicatrisation et la régénération osseuse.

D'autres interventions innovantes comprennent l'utilisation de lasers à faible niveau de puissance pour stimuler la cicatrisation des tissus, l'oxygénothérapie hyperbare, la piézochirurgie et les traitements à base de médicaments tels que tériparatide, l'association de pentoxifylline et tocophérol pour réduire la résorption osseuse excessive.

Ces nouvelles approches thérapeutiques offrent de l'espoir pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des patients atteints de MRONJ. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la pathogenèse de la maladie et optimiser les traitements spécifiques à chaque patient.

Les mots clés : Ostéochimionécrose des maxillaires, MRONJ, Bisphosphonates, Dénosumab, approches thérapeutiques innovantes, laser, piézochirurgie, régénération osseuse, plasma riche en plaquettes, Tériparatide, Tocophérol

Summary

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), also known as osteonecrosis of the maxilla, is a rare adverse effect of certain bone resorption inhibitor medications. The first reported cases of MRONJ associated with BP treatment occurred in 2003. Subsequently, other medications used to treat bone resorption disorders have been found to be associated with MRONJ, including Denosumab and antineoplastic agents such as Bevacizumab, Sunitinib, and Aflibercept. It is characterized by the presence of non-healing bone lesions in the maxillofacial region, often accompanied by infections and chronic pain. However, the management of MRONJ remains controversial as there is currently no recognized consensus.

Various therapeutic approaches are proposed to manage symptoms, prevent complications, and promote healing. Traditional treatment has involved the administration of antibiotics, infection control, and surgical debridement of necrotic tissue. However, new therapeutic approaches are being developed to improve the management of MRONJ. These include regenerative therapies such as growth factors, stem cells, and bioactive membranes to promote healing and bone regeneration. Other innovative interventions include low-level laser therapy to stimulate tissue healing, hyperbaric oxygen therapy, piezosurgery, and drug-based treatments such as teriparatide and the combination of pentoxifylline and tocopherol to reduce excessive bone resorption.

These new therapeutic approaches offer hope for improving clinical outcomes and the quality of life for patients with MRONJ. However, further research is needed to better understand the pathogenesis of the disease and optimize patient-specific treatments.

Keywords :

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ, Bisphosphonates, Denosumab, innovative therapeutic approaches, laser, piezo surgery, bone regeneration, platelet-rich plasma, Teriparatide, Tocopherol.

ملخص

نخر العظم في الفك العلوي ، المعروف أيضا باسم تنخر العظم المرتبط بالأدوية في الفك، هو رد فعل سلبي نادر لبعض الأدوية التي تمنع ارتشاف العظام. تم الإبلاغ عن الحالات الأولى من نخر العظام في العالم المرتبطة بالعلاج البايوسفونيت في عام 2003. وفي وقت لاحق أثبتت الأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج أمراض ارتشاف العظام أن تكون المومونة لنخر العظام : دينوسوماب والجزينات المضادة للورم مثل بيفاسيزوماب ، سونيتينيب وأفليبيرسيبت. يتميز بوجود آفات عظمية غير قابلة للشفاء في منطقة الوجه والفكين ، وغالبا ما تكون مصحوبة بالتهابات وألم مزمن. ومع ذلك ، فإن إدارة هذه الأخيرة لا تزال مثيرة للجدل لأنه لا يوجد توافق في الآراء معترف به حتى الآن. ثم تم اقتراح طرق علاجية مختلفة والتي تهدف إلى إدارة الأعراض ومنع المضاعفات وتعزيز الشفاء. تقليديا ، يشمل العلاج إعطاء المضادات الحيوية ومكافحة العدوى والتنضير الجراحي للأنسجة الميتة. ومع ذلك يتم تطوير مناهج علاجية جديدة لتحسين إدارة نخر العظام. وتشمل هذه استخدام العلاجات التجديدية مثل عوامل النمو والخلايا الجذعية والأغشية النشطة بيولوجيا لتعزيز الشفاء وتجديد العظام. تشمل التدخلات المبتكرة الأخرى استخدام الليزر منخفض الطاقة لتحفيز التئام الأنسجة ، والعلاج بالأكسجين عالي الضغط ، وبيزوسورجيري، والعلاجات القائمة على الأدوية مثل تيريباراتيد ، ومزيج البنتوكسيفيلين وتوكوفيرول لتقليل ارتشاف العظام المفرط. توفر هذه الأساليب العلاجية الجديدة الأمل في تحسين النتائج السريرية ونوعية الحياة للمرضى الذين يعانون من نخر العظام. ومع ذلك هناك حاجة إلى المزيد من الأبحاث الإضافية والأساسية لفهم سبب المرض بشكل أفضل وتحسين العلاجات الخاصة بكل مريض.

الكلمات الرئيسية: تنخر العظم في الفك العلوي، البايوسفونيت ، الدينوسوماب ، الأساليب العلاجية المبتكرة الليزر تجديد العظام ، البلازما الغنية بالصفائح الدموية ، تيريباراتيد، توكوفيرول

La bibliographie

- [1] Abi Najm S, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel J-P, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates: mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccale* 2008;14:5–18.
- [2] Russell RGG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9:S66.
- [3] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–7.
- [4] Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH. Physiologie du tissu osseux. *Encycl Méd-Chir* 27-025-A 2011;20:1–17.
- [5] Masson E. Histologie et cytologie de l'os normal. EM-Consulte n.d.
- [6] Olejnik C. Modifications de la composition et de la structure moléculaire du tissu osseux sous l'influence des bisphosphonates n.d.:109.
- [7] Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, Schaffler MB. Aging of Microstructural Compartments in Human Compact Bone. *J Bone Miner Res* 2003;18:1012–9. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.6.1012>.
- [8] Retornaz C. Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie: moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir n.d.:167.
- [9] ALBERTS B, BRAY LJ, RAFF M, ROBERTS K, WATSON J. Jonctions cellulaires, adhérence cellulaire et matrice extracellulaire. Alberts B Bray Lewis J Raff M Roberts K Watson JD *Al Biol Moléculaire Cell* 3e Ed Médecine-Sci Flammarion Paris 1995:949–1010.
- [10] Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Res Int* 2015;2015:e421746. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>.
- [11] Berkovitz BK, Holland GR, Moxham BJ. Oral anatomy, histology and embryology E-book. Elsevier Health Sciences; 2017.
- [12] Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Med Sci (Paris)* 2001;17:1260–9. <https://doi.org/10.1051/medsci/200117121260>.
- [13] Tortora GJ, Grabowski SR, Boudreault F, Boyer M, Desorcy M-C. Principes d'anatomie et de physiologie. 3e éd. française. Bruxelles [Paris] [Saint-Laurent (Québec)]: De Boeck université Éd. du Renouveau pédagogique; 2002.

- [14] Baker EW, Schuenke M. Anatomie tête et cou en odontostomatologie. Bak EW Paris Lavoisier Médecine Sci 2012;204–13.
- [15] Hauteville A. Manuel d'odontologie chirurgicale. Masson; 1989.
- [16] on Bisphosphonate-Related ATF, of the Jaws O, of Oral AA. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369–76.
- [17] Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80:920–43. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.
- [18] Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181–8.
- [19] Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76:209–11.
- [20] Radoi L, Folliguet M. Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. *NPG Neurol-Psychiatr-Gériatrie* 2010;10:243–7.
- [21] Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:234–8.
- [22] Otto S, Kwon T-G, Assaf AT. Definition, clinical features and staging of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medicat.-Relat. Osteonecrosis Jaws*, Springer; 2015, p. 43–54.
- [23] Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567–75.
- [24] Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. 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. *Oral Oncol* 2011;47:185–90.
- [25] Affairs ADAC on S. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144–50.
- [26] Almazrooa SA, Woo S-B. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc* 2009;140:864–75.

- [27] Madrid C, Jaques B, Bouferrache K, Broome M. Management of complications of bisphosphonates in oncology patients: jaw osteonecrosis. *Rev Médicale Suisse* 2007;3:1322–4.
- [28] Watts NB, Harris ST, McClung MR, Bilezikian JP, Greenspan SL, Luckey MM. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Intern Med* 2006;145:791–2.
- [29] Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682–9.
- [30] Rocha GCMA, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:S19–25.
- [31] Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, Som PM. Bisphosphonate-associated mandibular osteonecrosis. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1096–7.
- [32] Vieillard M-H, Maes J-M, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, et al. Treize cas d'ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Rev Rhum* 2008;75:37–43.
- [33] Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam F-W, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010;14:311–7.
- [34] Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, Satomi T, Chikazu D. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2014;42:924–9.
- [35] Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2010;86:421–35.
- [36] Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirm N, Silbergleit R, Aygun N. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:298–304.
- [37] O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1363–72.
- [38] Groetz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1571–2.
- [39] Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofacial Radiol* 2006;35:236–43.
- [40] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–7.

- [41] Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508–14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70726-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70726-4).
- [42] Aspenberg P. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:743–5. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.6.743>.
- [43] Such E, Cervera J, Terpos E, Bagán JV, Avaria A, Gómez I, et al. CYP2C8 gene polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2011;96:1557.
- [44] Garnero P. Nouveaux marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Médecine Nucl* 2009;33:17–27.
- [45] Singhal S, Chand P, Singh BP, Singh SV, Rao J, Shankar R, et al. The effect of osteoporosis on residual ridge resorption and masticatory performance in denture wearers. *Gerodontology* 2012;29:e1059–66.
- [46] Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055–61. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.035295>.
- [47] Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567–75. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>.
- [48] Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009;144:667–76.
- [49] Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839–47.
- [50] Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20:137–45.
- [51] Walter C, Grötz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007;15:197–202.
- [52] Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80:920–43. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>.

- [53] Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580–7.
- [54] Durie BG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99–100.
- [55] Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:8528–8528.
- [56] Dannemann C, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006;136:504–504.
- [57] Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042–57.
- [58] Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620–3.
- [59] Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck J Sci Spec Head Neck* 2009;31:202–6.
- [60] Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b147.
- [61] Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1218:47–54.
- [62] Almășan HA, Băciuț M, Rotaru H, Bran S, Almășan OC, Băciuț G. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52:1233–41.
- [63] Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1172–5.
- [64] Magremanne M, Aubert C, Vervaet C, Dufrasne L, Evrard L, Daelemans P. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Med Brux* 2007;28:453–8.
- [65] Robertson A, Kraenzlin ME, Zeilhofer HF, Meier C. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques. *Forum Méd. Suisse*, vol. 7, EMH Media; 2007, p. 408–12.

- [66] Miyazaki H, Nishimatsu H, Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, et al. Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. *BJU Int* 2012;110:E520–5.
- [67] Rutkowski JL. Combined use of glucocorticoids and bisphosphonates may increase severity of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Implantol* 2011;37:505.
- [68] Aragon-Ching JB, Ning Y-M, Chen CC, Latham L, Guadagnini J-P, Gulley JL, et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221–6.
- [69] Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857–69.
- [70] Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecchi G, Odin G. Ostéonécrose maxillaire sous bisphosphonates et implants dentaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2007;108:555–8.
- [71] Vieillard M-H, Maes J-M, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:34–40.
- [72] de Santé CÉ des P, des Comptes C. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Guide d'aide pour la déclaration des codes LPP, 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/27b9277f33216bbb0848_5f7bd9566be9.pdf (abger. am 15.1. 2015). Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen zugleich handelnd als Spitzenver n.d.
- [73] Diz P, Limeres J, Fedele S, Seoane J, Diniz M, Feijoo JF. Is oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an endemic condition? *Med Hypotheses* 2012;78:315–8.
- [74] Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:97–101.
- [75] Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625–31.
- [76] Affairs ADAC on S. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144–50.
- [77] Lesclous P, Abi Najm S, Samson J. Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire. *Rev Odonto-Stomatol Paris* 2011;40:173–91.
- [78] Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab: épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull Cancer (Paris)* 2015;102:1010–9.

- [79] Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017;20:8–24.
- [80] Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83–93.
- [81] Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:589–92.
- [82] Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2007;104:249–58.
- [83] Pejicic R. Traitement de l'alvéolite sèche/ostéite circonscrite avec la pâte Socketol® n.d.
- [84] d'Andon A, Vassal PG, Oberlin O, Hartmann O. Les tumeurs osseuses. *Inst Gustave-Roussy* 2004.
- [85] Gingivite - Troubles bucco-dentaires. *Man MSD Pour Gd Public* n.d.
- [86] Maes J-M, Raoul G, Omezzine M, Ferri J. Ostéites des os de la face. *EMC-Stomatol* 2005;1:208–30.
- [87] Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:61–70.
- [88] Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Casto AL, Muzio LL, Fulfaro F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;18:vi168–72.
- [89] Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, et al. Sinus tracts—an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:593–601.
- [90] Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841–7.
- [91] Sarin J, DeRossi S, Akintoye S. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008;14:277–85. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01381.x>.
- [92] Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med* 2007;36:319–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00540.x>.

- [93] Viennet D. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw : Focus of this side effect and study of cases reported in Regional Pharmacovigilance Center of Nancy. other. Université de Lorraine, 2012.
- [94] FOSAMAX. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fosamax-3892.html>.
- [95] Gunepin M, Derache F, De Jaureguibery J-P, Bladé J-S, Gisserot O, Cathelinaud O, et al. Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse: incidence et facteurs de risque. *Médecine Buccale Chir Buccale* 2013;19:21–31.
- [96] Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:198–207. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.07.005>.
- [97] Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009>.
- [98] Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420–32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm442>.
- [99] Oizumi T, Yamaguchi K, Funayama H, Kuroishi T, Kawamura H, Sugawara S, et al. Necrotic Actions of Nitrogen-Containing Bisphosphonates and Their Inhibition by Clodronate, a Non-Nitrogen-Containing Bisphosphonate in Mice: Potential for Utilization of Clodronate as a Combination Drug with a Nitrogen-Containing Bisphosphonate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104:384–92. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00374.x>.
- [100] Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692–6. <https://doi.org/10.1172/JCI118722>.
- [101] Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17:1197–204. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl294>.
- [102] Estilo CL, Fournier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, Hury JM. Osteonecrosis of the Jaw Related to Bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5424>.
- [103] Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 2009;122:S22–32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.004>.
- [104] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0952>.

- [105] Bock O, Boerst H, Thomasius FE, Degner C, Stephan-Oelkers M, Valentine SM, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2007;7:144–8.
- [106] Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17:897–907. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj105>.
- [107] Tan YL, Sims J, Chee SP. Bilateral Uveitis Secondary to Bisphosphonate Therapy. *Ophthalmologica* 2009;223:215–6. <https://doi.org/10.1159/000202646>.
- [108] DénoSumab : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/denosumab-23275.html>.
- [109] Lamy DO, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D. DénoSumab en routine clinique : précautions à prendre avant, pendant et après. *Rev MÉDICALE SUISSE* 2017.
- [110] Legendre Q, Faillie J, Lapeyrie P, Tramini P, Maladiere E, Torres J-H, et al. Epidemiology of osteochemionecrosis of the jaws in France, update of data since 2015. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2022;123:e448–53.
- [111] PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/prolia-60-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-99478.html>.
- [112] XGEVA 120 mg sol inj. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/xgeva-120-mg-sol-inj-108977.html>.
- [113] Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
- [114] Grenier C, Le Guludec D, de Montalembert P, Mounic V. Haute Autorité de santé et normalisation de la médecine. *Trib Sante* 2020:37–47.
- [115] Brown-Glaberman U, Stopeck AT. Role of denosumab in the management of skeletal complications in patients with bone metastases from solid tumors. *Biol Targets Ther* 2012;6:89.
- [116] Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:959–63.
- [117] Uebelhart B, Ferrari S. Romosozumab : un nouveau traitement de l'ostéoporose sévère. *Rev Médicale Suisse* 2021;17:784–7. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2021.17.735.0784>.
- [118] Markham A. Romosozumab: first global approval. *Drugs* 2019;79:471–6.
- [119] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532–43.

- [120] EVENITY (romosozumab). Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/fr/evenity-romosozumab.
- [121] O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 1996;2:689–92.
- [122] Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003;9:653–60.
- [123] Kerbel RS. Clinical trials of antiangiogenic drugs: opportunities, problems, and assessment of initial results. *J Clin Oncol* 2001;19:45s–51s.
- [124] Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 1977;14:53–65.
- [125] Semenza GL. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol* 2002;64:993–8.
- [126] Noel A, Maillard C, Rocks N, Jost M, Chabottaux V, Sounni NE, et al. Membrane associated proteases and their inhibitors in tumour angiogenesis. *J Clin Pathol* 2004;57:577–84.
- [127] Emilie P. LES THERAPIES CIBLEES DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS: EFFETS INDESIRABLES BUCCO-DENTAIRES ET PRISE EN CHARGE EN ODONTOLOGIE. PhD Thesis. UNIVERSITE DE STRASBOURG, 1990.
- [128] Les anti-angiogéniques [Thérapies ciblées anti-cancéreuses] n.d. https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/639436/mod_resource/content/1/co/module_therapies_ciblees_15.html?fbclid=IwAR1eJ_jmrDQzwNVq6C3MHhIKNp9NBtOPdv_fWEH-UOCYSdO0R4tSfZJA2OA.
- [129] Presta LG, Chen H, O'connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593–9.
- [130] Muller YA, Chen Y, Christinger HW, Li B, Cunningham BC, Lowman HB, et al. VEGF and the Fab fragment of a humanized neutralizing antibody: crystal structure of the complex at 2.4 Å resolution and mutational analysis of the interface. *Structure* 1998;6:1153–67.
- [131] Gerber H-P, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005;65:671–80.
- [132] Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E. New developments in multitargeted therapy for patients with solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2008;34:37–48.
- [133] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.

- [134] Halimi JM, Azisi M, Bobrie G, Bouche O, Deray G, des Guetz G, et al. Manifestations vasculaires et rénales des anti-angiogéniques; classification et prise en charge. *E-VEGF-IMMUNO-Actu* 2015;10:7–7.
- [135] Rini BI, Rathmell WK. Biological aspects and binding strategies of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:741s–6s.
- [136] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- [137] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2006;368:1329–38.
- [138] George DJ, Michaelson MD, Rosenberg JE, Bukowski RM, Sosman JA, Stadler WM, et al. Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of circulating biomarkers. *J Clin Oncol* 2007;25:5035–5035.
- [139] Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russell M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:18363–70.
- [140] Tew WP, Gordon M, Murren J, Dupont J, Pezzulli S, Aghajanian C, et al. Phase 1 study of aflibercept administered subcutaneously to patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16:358–66.
- [141] Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, Prausová J, Ruff P, Van Hazel GA, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50:320–31.
- [142] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–506.
- [143] thalidomide-bms-previously-thalidomide-celgene-epar-medicine-overview_fr.pdf n.d.
- [144] Anandappa G, Hollingdale AE, Eisen TG. Everolimus—a new approach in the treatment of renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res* 2010:61–70.
- [145] Miyamoto S, Kakutani S, Sato Y, Hanashi A, Kinoshita Y, Ishikawa A. Drug review: pazopanib. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:503–13.
- [146] Kim ES, Scott LJ. Palbociclib: a review in HR-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer. *Target Oncol* 2017;12:373–83.

- [147] Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011;142:1243–51.
- [148] Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2156–62.
- [149] Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:107–10.
- [150] Hsiao A, Glickman G, He J. A retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. *J Endod* 2009;35:1525–8.
- [151] Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:148–52. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.12.005>.
- [152] Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw—prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol* 2013;49:878–86.
- [153] Marimbet J. Lettre aux professionnels de santé. Pharmacovigil Recomm AFSSAPS Sur Prise En Charge Bucco-Dent Patients Trait Par Biphosphonates 2007.
- [154] Erkan M, Bilgi O, Mutluoğlu M, Uzun G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *JOP J Pancreas* 2009;10:579–80; author reply 581-582.
- [155] Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. *Onkologie* 2010;33:321–3. <https://doi.org/10.1159/000313680>.
- [156] Lee S. Bisphosphonates. Société Can Cancer n.d. <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/bisphosphonates>.
- [157] AFSSAPS. Lettres aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates n.d.
- [158] Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:2270–90.

- [159] de Bonne Pratique R. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale 2016.
- [160] Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res* 2014;18:1–10.
- [161] Zhang M, Xu Y-J, Mengi SA, Arneja AS, Dhalla NS. Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol* 2004;9:103.
- [162] Annamaraju P, Baradhi KM. Pentoxifylline. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [163] Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54:342–5.
- [164] Pentoxifylline : substance active à effet thérapeutique - VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pentoxifylline-2700.html>.
- [165] Lyons AJ, Brennan PA. Pentoxifylline—a review of its use in osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017;55:230–4.
- [166] Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol* 2002;75:467–9.
- [167] Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;122:455–9.
- [168] Garcia FAO, Pinto SF, Cavalcante AF, Lucetti LT, Menezes S, Felipe CFB, et al. Pentoxifylline decreases glycemia levels and TNF-alpha, iNOS and COX-2 expressions in diabetic rat pancreas. *Springerplus* 2014;3:1–11.
- [169] Funck-Brentano T, Orcel P. Osteoporosi. *EMC-AKOS-Trattato Med* 2011;13:1–12.
- [170] Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:573–80.
- [171] Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H, et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:1558–64.
- [172] Keskinruzgar A, Bozdag Z, Aras MH, Demir T, Yolcu U, Cetiner S. Histopathological effects of teriparatide in medication-related osteonecrosis of the jaw: an animal study. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:68–78.

- [173] Kawane T, Takahashi S, Saitoh H, Okamoto H, Kubodera N, Horiuchi N. Anabolic effects of recombinant human parathyroid hormone (1-84) and synthetic human parathyroid hormone (1-34) on the mandibles of osteopenic ovariectomized rats with maxillary molar extraction. *Horm Metab Res* 2002;34:293–302.
- [174] Debais F. Efficacy data on teriparatide (parathyroid hormone) in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:465–70.
- [175] Lin W-P, Lin J. Parathyroid hormone for osteoporosis treatment. *Formos J Musculoskelet Disord* 2011;2:113–7.
- [176] Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2012;79:264–74.
- [177] Salave S, Rana D, Benival D. Peptide functionalised nanocarriers for bone specific delivery of PTH (1-34) in osteoporosis. *Curr Nanomedicine Former Recent Pat Nanomedicine* 2021;11:142–8.
- [178] Neuprez A, Rompen E, Crielaard J-M, Reginster J-Y. Teriparatide therapy for denosumab-induced osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient. *Calcif Tissue Int* 2014;95:94–6.
- [179] Yoshiga D, Yamashita Y, Nakamichi I, Tanaka T, Yamauchi K, Yamamoto N, et al. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2013;24:2365–9.
- [180] McIver LA, Siddique MS. Atorvastatin. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [181] RICHETTE P, BARDIN T. Statues, pathologies articulaires et osseuses. *Lett Rhumatol* 2005:21–4.
- [182] Pritchett JW. Statin Therapy Decreases the Risk of Osteonecrosis in Patients Receiving Steroids: *Clin Orthop* 2001;386:173–8. <https://doi.org/10.1097/00003086-200105000-00022>.
- [183] Jiang Y, Zhang Y, Zhang H, Zhu B, Li P, Lu C, et al. Pravastatin prevents steroid-induced osteonecrosis in rats by suppressing PPAR γ expression and activating Wnt signaling pathway. *Exp Biol Med* 2014;239:347–55.
- [184] Chin K-Y, Ekeuku SO, Trias A. The Role of Geranylgeraniol in Managing Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Pharmacol* 2022;13.
- [185] Ziebart T, Koch F, Klein MO, Guth J, Adler J, Pabst A, et al. Geranylgeraniol - a new potential therapeutic approach to bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *Oral Oncol* 2011;47:195–201. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.12.003>.
- [186] Cozin M, Pinker BM, Solemani K, Zuniga JM, Dadaian SC, Cremers S, et al. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts. *J*

Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg 2011;69:2564–78. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.005>.

[187] Gunepin M, Derache F, Cathelinaud O, Blade J-S, Risso J-J, Blatteau J-E, et al. Intérêt de l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare en prévention de l'échec implantaire chez le patient irradié. *Médecine Buccale Chir Buccale* 2012;18:143–53.

[188] Eltahir MA. Oxygen, Hyperbaric Oxygen and Ozone as Therapeutic Agents in Oral and Maxillofacial Surgery: literature Review. *J Drug Deliv Ther* 2022;12:202–5.

[189] Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:96–106.

[190] de Santé HA. service d'évaluation des actes professionnels. *Oxygénothérapie Hyperb* 2007.

[191] Tripathi KK, Moorthy A, Karai RC, Rao G, Gosh OC. Effet of hyperbaric oxygen on bone healing after enucleation of mandibular cysts: a modified case-control study. *Diving Hyperb Med* 2011;41:195–201.

[192] Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:1573–83.

[193] Saldanha MP, de-Moura BF, Lins RX, Venturi B da RM, de Almeida Freire N, Israel MS. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Treated by Ozonized Oil: A Case Report. *J Oral Diagn* 2020;5:0–0.

[194] Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg* 2016;20:9–17. <https://doi.org/10.1007/s10006-015-0538-x>.

[195] Kaptan F, Kazandag MK, Iseri U. Treatment of bisphosphonate related osteonecrosis following root canal therapy at the 1-year follow-up: report of two cases. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:477–82. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S52630>.

[196] Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg* 2007;18:1071–5.

[197] Paulo S, Laranjo M, Paula A, Abrantes AM, Martins J, Marto CM, et al. Calcium phosphate ceramics can prevent bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Materials* 2020;13:1955.

[198] Porcaro G, Caccianiga P, Bader AA, Caccianiga G. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) with Er: YAG Laser and Ozone Therapy: A Case Series. *Inventions* 2022;7:97.

- [199] Lima LB, de Paulo LFB, Silva CJ, Filice L de SC, de Rezende Barbosa GL. Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy. *Res Soc Dev* 2020;9:e44591211212–e44591211212.
- [200] Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal* 2013;18:e680.
- [201] Porcaro G, Amosso E, Scarpella R, Carini F. Doxycycline fluorescence-guided Er: YAG laser ablation combined with Nd: YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:e6–12.
- [202] Khadra M, Kasem N, Haanaes HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:693–700. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.11.008>.
- [203] Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dal Pai-Silva M, da Cruz-Höfling MA. Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B* 2003;70:81–9. [https://doi.org/10.1016/s1011-1344\(03\)00058-7](https://doi.org/10.1016/s1011-1344(03)00058-7).
- [204] Bayat M, Vasheghani MM, Razavi N. Effect of low-level helium-neon laser therapy on the healing of third-degree burns in rats. *J Photochem Photobiol B* 2006;83:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2005.12.009>.
- [205] Pessoa ES, Melhado RM, Theodoro LH, Garcia VG. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomed Laser Surg* 2004;22:199–204. <https://doi.org/10.1089/1549541041438533>.
- [206] Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008;26:37–46. <https://doi.org/10.1089/pho.2007.2181>.
- [207] Del Vecchio A, Tenore G, Pergolini D, Rocchetti F, Palaia G, Romeo U. The Role of the Laser Photobiomodulation (PBM) in the Management of Patients at Risk or Affected by MRONJ. *Oral* 2022;2:7–15.
- [208] Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca J-P, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 2010;25:101–13. <https://doi.org/10.1007/s10103-009-0687-y>.
- [209] Jean-François Michel. La piezochirurgie en omnipratique - La SOP au congrès de l'ADF 2013 - Comptes-rendus des journées de formation - SOP n.d. <https://www.sop.asso.fr/les-journees/comptes-rendus/38-la-sop-au-congres-de-l-adf-2013/1>.

- [210] Pavlíková G, Foltán R, Horká M, Hanzelka T, Borunská H, Šedý J. Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:451–7.
- [211] Attlan S. L'intérêt de la piézochirurgie pour l'extraction de la dent de sagesse mandibulaire incluse. PhD Thesis. 2018.
- [212] Stübinger S, Kuttenger J, Filippi A, Sader R, Zeilhofer H-F. Intraoral piezosurgery: preliminary results of a new technique. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1283–7.
- [213] Eggers G, Klein J, Blank J, Hassfeld S. Piezosurgery®: an ultrasound device for cutting bone and its use and limitations in maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:451–3.
- [214] Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of ultrasonic bone surgery (piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). a case series report with at least 1 year of follow-up. *Open Dent J* 2013;7:94.
- [215] Perini AT, de Oliveira GR, Seguin F. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) treated with piezosurgery-case report and review of literature. *RSBO Rev Sul-Bras Odontol* 2018;15.
- [216] Agarwal E, Masamatti SS, Kumar A. Escalating role of piezosurgery in dental therapeutics. *J Clin Diagn Res JCDR* 2014;8:ZE08-11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9161.4988>.
- [217] Vercellotti T. Technological characteristics and clinical indications of piezoelectric bone surgery. *Minerva Stomatol* 2004;53:207–14.
- [218] Labanca M, Azzola F, Vinci R, Rodella LF. Piezoelectric surgery: twenty years of use. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:265–9.
- [219] Jiang X, Savchenko O, Li Y, Qi S, Yang T, Zhang W, et al. A Review of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Therapeutic Applications. *IEEE Trans Biomed Eng* 2019;66:2704–18. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2889669>.
- [220] Zhenjia C, Song Y, Zhu L, Liu T, Li X, Huang L. Emerging roles of growth factors in osteonecrosis of the femoral head. *Front Genet* 2022;3194.
- [221] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2006;101:e37–44.
- [222] Chen Q, Shi B, Zheng Q. Low intensity pulsed ultrasound therapy: A potential adjuvant treatment for osteonecrosis of alveolar bone grafting. *J Res Med Sci* 2013;18:270.
- [223] Inchingolo AM, Malcangi G, Ferrara I, Patano A, Viapiano F, Netti A, et al. MRONJ Treatment Strategies: A Systematic Review and Two Case Reports. *Appl Sci* 2023;13:4370.

- [224] CHOUKROUN J, DISS A, BINDERMAN I, CHENAITIA H, MARIOTTINI JP, GIOGA C. Utilisation des ondes de chocs pour le traitement des ostéonécroses de la mandibule. Une approche non invasive. n.d.
- [225] Zhang Q, Liu L, Sun W, Gao F, Cheng L, Li Z. Extracorporeal shockwave therapy in osteonecrosis of femoral head: A systematic review of now available clinical evidences. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5897. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005897>.
- [226] DM DE, Bielecki T, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Shedding light in the controversial terminology for platelet-rich products: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), platelet-leukocyte gel (PLG), preparation rich in growth factors (PRGF), classification and commercialism. *J Biomed Mater Res A* 2010;95:1280–2.
- [227] Qiao J, An N, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets* 2017;28:774–8.
- [228] Ramaprabha G, Jacob TS. Platelet rich fibrin-A boon for periodontal regeneration. *Indian J Multidiscip Dent* 2014;4:956.
- [229] Keshavarzi F, Ahrari F, Seyedmajidi M, Ziaei M, Bijani A, Jenabian N. Clinical, histological, and histomorphometrical comparison of CenoBone® with and without plasma rich in growth factor for edentulous ridge preservation in the dental sockets. *Dent Res J* 2023;20:26. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.369628>.
- [230] Mogharehabet A, Birang R, Torabinia N, Nasiri S, Behfarnia P. Socket preservation using demineralized freeze-dried bone allograft with and without plasma rich in growth factor: A canine study. *Dent Res J* 2014;11:460.
- [231] Borsani E, Bonazza V, Buffoli B, Nocini PF, Albanese M, Zotti F, et al. Beneficial effects of concentrated growth factors and resveratrol on human osteoblasts in vitro treated with bisphosphonates. *BioMed Res Int* 2018;2018.
- [232] M Dohan Ehrenfest D, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1145–52.
- [233] Sohn D-S, Heo J-U, Kwak D-H, Kim D-E, Kim J-M, Moon J-W, et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dent* 2011;20:389–95.
- [234] Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1410–5.

- [235] Calvani F, Cutone A, Lepanto MS, Rosa L, Valentini V, Valenti P. Efficacy of bovine lactoferrin in the post-surgical treatment of patients suffering from bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an open-label study. *Biometals* 2018;31:445–55.
- [236] Cutone A, Rosa L, Ianiro G, Lepanto MS, Bonaccorsi di Patti MC, Valenti P, et al. Lactoferrin's anti-cancer properties: Safety, selectivity, and wide range of action. *Biomolecules* 2020;10:456.
- [237] Barba-Recreo P, Georgiev-Hristov T, Bravo-Burguillos ER, Abarategi A, Burgueño M, García-Arranz M. Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a murine model. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2015;43:1161–8.
- [238] Papakostidis C, Tosounidis TH, Jones E, Giannoudis PV. The role of “cell therapy” in osteonecrosis of the femoral head: a systematic review of the literature and meta-analysis of 7 studies. *Acta Orthop* 2016;87:72–8.
- [239] Sen RK, Tripathy SK, Aggarwal S, Marwaha N, Sharma RR, Khandelwal N. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *J Arthroplasty* 2012;27:679–86.
- [240] Kikuri T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res* 2010;25:1668–79.
- [241] Li Y, Xu J, Mao L, Liu Y, Gao R, Zheng Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for bisphosphonate-related jaw osteonecrosis in swine. *Stem Cells Dev* 2013;22:2047–56.
- [242] Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:229–43.