

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université de Blida 1 - Faculté de Médecine

Département de Médecine Dentaire



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE**

Thème :

Ostéochimionécrose : incidence et prise en charge

Présenté par

Dirigé par :

Jurys :

-Bouamra Selma
-Rebiai Yousra
-Tifour Khawla
-Rouzzi Meriem
-Zouranen Sara

Promoteur :
- Dr Z. Derbouz
co- promoteur :
-Dr H. ammar
Boudjellal

président :
-Dr KH. Zeggar
examineur :
-Dr R. Bareche

Année universitaire 2020 - 2021

Remerciement

On aimera tout d'abord remercier ALLAH le tout puissant qui nous a donné l'envie et la force pour mener à terme ce travail. Ce travail qui a été effectué conjointement au niveau du centre de lutte contre le cancer (CLCC) et la clinique dentaire ZABANA du centre hospitalo-universitaire (CHU) Frantz Fanon de blida.

Nos vifs remerciements vont au docteur ZAGGAR pour l'honneur qu'elle nous fait de présider ce jury. Nous remercions également chaleureusement docteur BARECHE d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promoteur, docteur DERBOUZ pour l'aide compétente qu'il nous a apportée, son encouragement, et son œil critique qui nous a été très précieux pour structurer ce travail et pour améliorer la qualité des différentes sections de notre mémoire, nous le remercions vivement, ainsi qu'à notre Co-promoteur docteur AMMAR BOUDJELAL, pour toute les connaissances pratiques relatives concernant la prise en charge des patients atteints d'ostéochimionécrose.

Également nous tenons à remercier le chef de service d'oncologie médicale de Blida professeur BOUNEDJAR de nous avoir ouvert les portes de son service pour mener à bien ce travail, et un grand merci à toute l'équipe de ce service, pour l'aide précieuse et surtout de nous avoir donné la possibilité de manipuler au sein du CLCC.

Nos très sincères remerciement à tous les patients qu'on a consulté, et qui nous ont accueilli avec un cœur ouvert malgré leurs souffrances quotidiennes. Vous êtes des vrais combattants, on vous tire chapeau. Que DIEU vous guide dans le chemin de guérison.

Dédicace

C'est avec une joie immense et le cœur ému que je dédie ce mémoire à mes chers parents et à mes frères pour leurs affections inépuisables, leurs encouragements et leurs précieux conseils. Ils n'ont cessé de prier pour moi durant mon cursus scolaire.

Maman, J'aimerais vous exprimer toute ma gratitude et reconnaissance. Mes mots ne seraient jamais à la hauteur de l'amour et l'affection que vous m'avez témoignée tout au long de mes études. Cette dédicace serait pour moi, la moindre façon de vous honorer.

A mon père, qui a fait beaucoup pour moi, par son amour, ses conseils ainsi que son soutien inconditionnel.

A toute ma famille et en particulier à mes grands-parents (IDIR et yemma DADA) Que dieu les garde. Ils sont pour moi, une source d'espoir et de motivation.

Je ne saurai terminer sans citer mon amie d'enfance NOUR ELHOUDA ; ma copine de chambre RACHA, et à tous mes amies et mes collègues en particulier le groupe du projet de fin d'études.

Enfin, je dédie ce mémoire à tous ceux qui me connaissent.

Que DIEU vous garde tous

S. ZOURANEN

Merci ALLAH,

Allah le Très-Haut, dit : « Et lorsque votre Seigneur proclama : « Si vous êtes reconnaissants, très certainement J'augmenterai [Mes bienfaits] pour vous. » (Coran14/7)

Donc en tout premier lieu, je remercie **le bon Dieu, tout puissant**, de m'avoir donné la force pour vivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés. Je suis très reconnaissante pour les moments que j'ai passés et les personnes que j'ai rencontrés lors de mes années d'études, et enfin pour le courage qu'il m'a offert pour aller jusqu'au bout. Ô **Seigneur** ! Je vous demande un savoir utile, une bonne subsistance et des œuvres agréées.

Merci à ma famille :

Je dédie ce travail à l'ensemble de ma famille et plus particulièrement à mes parents, mes sœurs et mon petit frère pour leurs amours, leurs confiances, leurs conseils ainsi que leurs soutiens inconditionnels tout au long de mon parcours universitaire qui m'a permis de participer dans les études pour lesquelles je me destine et par conséquent ce mémoire, ce

travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible. Merci d'être toujours là pour moi. Je vous rendrai fier.

Merci à Yousra, Sara, Khawla et Selma :

J'exprime toute ma gratitude pour les moments qu'on a passés ensemble pensant nos années d'études et plus particulièrement pour le temps dédié pour ce mémoire de fin d'études. Comme on a partagé les difficultés ensemble finalement, on mérite de partager la joie de réussite

Merci A nos chers patients de service de CLCC :

En dehors de notre étude nous avons passé avec vous des moments très précieux vous êtes des combattants avec des âmes très fortes. Courage dans cette épreuve, nous vous adressons nos meilleures pensées de bon rétablissement.

Rouzzi Meriem

A ma famille,

Je remercie particulièrement **mes parents** qui ont toujours été là pour moi, qui m'ont été d'un grand soutien tout au long de ces années, m'encourageant dans les moments difficiles et toujours présents pour partager les bons moments.

Je remercie **mes chers frères et ma sœur adorée, HIBA**, présente pendant mes révisions (s'endormant en m'écoutant), je vous aime très fort.

A mes chères copines,

Farah, Nacera, Fatima bln et Fatima amiri,

Merci beaucoup pour tous les bons moments que on a passés ensemble, je vous aime très fort

A mes amies,

Sara, Meryem, Selma et Yousra,

Je vous remercie pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, pour votre soutien, votre générosité et votre serviabilité. Vous êtes plus que des amis, vous êtes des sœurs pour moi. J'espère que vous arriverez au bout de vos ambitions et que les chemins de nos vies s'entrecroiseront continuellement.

Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez.

K. TIFOUR

A mes chers parents :

Je ne sais comment vous remercier de votre rigueur, de votre soutien et de votre confiance et de votre détermination m'ont permis d'arriver ici à la fin de ce long cursus.

A ma chère maman, j'aimerais bien que tu partages ce jour avec moi, mais malheureusement tu n'es plus là.

Repose en paix et sois certaine de toujours rester vivante en moi.

A mes chères sœurs : chahira, Khadîdja, faiza, Karima.

Vous êtes pour moi très précieuses, votre confiance, votre soutien et votre amour m'ont toujours porté. Je vous souhaite que la vie puisse nous offrir, et que nous puissions vivre ensemble les moments formidables à venir.

A mes chers frères : Sid Ali, Sohaib.

Merci beaucoup pour votre soutien et votre encouragement.

Et grand merci à ma chère S.M qui était toujours avec moi et qui m'a donné beaucoup d'encouragement et de confiance, je suis heureuse de t'avoir dans ma vie.

Finalement, merci à tous mes amis ; Meriem, khawla, Sara, Selma pour tous moments qu'on a passés ensemble, je vous souhaite que de réussite et de joie. Inshallah

Rebiai yousra.

Table des matières :

Table des matières :	6
Liste des figures :	12
Liste des tableaux :	14
Liste des abréviations :	15
Glossaire :	18
Introduction :	19
CHAPITRE I : LE TISSU OSSEUX :	21
1 ANATOMIE DE TISSU OSSEUX :	21
1.1 Les différents types d'os :	21
1.1.1 L'os compact cortical ou haversien :	21
1.1.2 L'os spongieux ou trabéculaire :	22
1.2 Composition de tissu osseux :	23
1.2.1 Les différentes cellules osseuses :	23
1.2.2 La matrice extra cellulaire :	28
2 PHYSIOLOGIE DE REMODELAGE OSSEUX :	29
2.1 La première étape : phase d'activation :	30
2.2 La deuxième étape : phase de résorption osseuse :	30
2.3 La troisième étape : phase d'inversion :	31
2.4 La quatrième étape : la formation de tissu osseux :	31
2.4.1 Production de MEC :	31
2.4.2 La minéralisation de MEC :	32
3 LES PATHOLOGIES OSSEUSES :	33
3.1 La croissance tumorale :	33
3.1.1 L'ostéoclasie :	33
3.1.2 L'angiogenèse :	34
3.1.3 Les métastases osseuses :	35
3.2 L'ostéoporose :	36
3.2.1 Définition de l'ostéoporose :	36
3.2.2 Les facteurs de risque de l'ostéoporose :	36
3.2.3 Le traitement de l'ostéoporose :	37
CHAPITRE II : LA CHIMIOThERAPIE :	39
1 DEFINITION :	39
2 LA CHIMIOThERAPIE CLASSIQUE (CYTOTOXIQUE) :	40
2.1 Les agents alkylants :	40
2.1.1 Les moutards azotés :	40

2.1.2	Les nitroso-urées :	40
2.1.3	Les dérivés du platine (organoplatinés) :	41
2.1.4	Les autres agents alkylants :	41
2.2	Les anti métabolites :	42
2.3	Les poisons de fuseau :	43
2.4	Les inhibiteurs de topo isomérase :	44
2.5	Les autres cytotoxiques :	45
3	LES PROTOCOLESUSUELS :	46
4	LA CHIMIOThERAPIE CIBLEE :	47
4.1	Les anticorps monoclonaux :	47
4.1.1	Trastuzumab (Herceptin®) :	47
4.1.2	Cétuximab (Erbix®) :	48
4.1.3	Bévacizumab (Avastin®) :	49
4.2	Les inhibiteurs de tyrosine kinases :	50
4.2.1	Imatinib (Glivec®) :	50
4.2.2	Sunitinib (Sutent®) :	50
4.2.3	Erlotinib (Tarceva®) :	51
4.2.4	Lapatinib (Tyverb®) :	51
4.2.5	Sorafénib (Nexavar®) :	52
5	L'HORMONOTHERAPIE :	53
5.1	Les Types d'hormonothérapie :	54
5.1.1	Les corticostéroïdes (stéroïdes) :	54
5.1.2	L'hormone thyroïdienne :	54
5.1.3	Les analogues de la somatostatine :	54
5.1.4	Les hormones sexuelles (reproduction) :	54
6	L'IMMUNOTHERAPIE :	55
6.1	Les Types d'immunothérapie :	55
6.1.1	Les anticorps monoclonaux :	55
6.1.2	L'immunothérapie non spécifique :	55
6.1.3	Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire :	56
6.1.4	Les vaccins thérapeutiques :	56
6.1.5	La thérapie cellulaire :	56
6.1.6	Les immunomodulateurs :	56
6.1.7	Autres immunothérapies courantes :	57
7	LES ANTI-RÉSORPTIFS :	57
7.1.1	Les Bisphosphonates :	57

7.1.2	Présentation :	57
7.2	Le Dénozumab :	59
7.2.1	Présentation :	59
7.2.2	Les indications :	60
7.2.3	Les Contre-indications :	60
8	LES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHERAPIE SUR LA CAVITE BUCCALE :	61
8.1	Les conséquences au niveau des muqueuses buccales :	61
8.1.1	Les mucites buccales :	61
8.1.2	Hyposialie – Asialie et Xérostomie :	61
8.1.3	Les ulcérations :	62
8.1.4	La Langue géographique :	62
8.1.5	Réactions lichénoïdes :	62
8.1.6	Les infections :	63
8.2	Les conséquences au niveau du tissu osseux : l'ostéochimionécrose des maxillaires :	65
	CHAPITRE III: OSTEOCHIMIONECROSE	67
1	HISTORIQUE :	67
2	LA NOMENCLATURE :	68
3	DEFINITION :	68
4	LA PHYSIOPATHOLOGIE :	68
4.1	Susceptibilité de la mâchoire a l'ostéonécrose :	69
4.2	Mécanisme de développement de l'ostéonécrose :	69
4.2.1	Théorie del'hypo cellularité :	69
4.2.2	Théorie de l'hypovascularisation :	69
4.2.3	Théorie infectieuse :	69
4.2.4	Théorie toxique envers les tissus mous :	70
4.2.5	Théorie des micro fractures :	70
5	ETIOPATHOGENIE :	70
5.1	Les facteurs déclenchants :	70
5.1.1	Avulsion dentaire :	70
5.1.2	La mise en place des implants :	71
5.1.3	Les Autres Actes Invasives :	72
5.2	Les facteurs de risques :	72
5.2.1	Les facteurs locaux :	72
5.2.2	Les facteurs généraux :	74
6	INCIDENCE :	80
7	DIAGNOSTIC :	83
7.1	Diagnostic positive :	83

7.1.1	Les signes cliniques :	83
7.1.2	Les signes radiologiques :	85
7.1.3	Aspect histologique :	90
7.2	Diagnostic différentielle :	91
7.2.1	Selon Maes et col, (158)100 :	91
7.2.2	Selon Yoneda et col, (141) :	93
8	CLASSIFICATION DES ONM (GRADES DE SEVERITES) :	95
CHAPITRE IV: LA PRISE EN CHARGE DES ONM		98
1	INTRODUCTION :	98
2	LA PREVENTION DE L'OSTEOCHIMIONECROSE :	98
2.1	La prévention d'ONM avant le début du traitement :	98
2.2	La prévention d'ONM pendant le traitement :	100
2.2.1	La décision thérapeutique :	100
2.2.2	La démarche thérapeutique :	100
2.3	La prévention d'ONM après le traitement :	102
1	LES PROTOCOLES D'ACCELERER LA REGENERATION OSSEUSE :	104
2.3.1	Préparations riches en facteurs de croissance (PRFC) :	104
2.3.2	La piézochirurgie :	104
2.3.3	Les élastiques orthodontiques :	105
2	LA PRISE EN CHARGE PROPREMENT DITE DE L'ONM :	106
2.1	Les approches thérapeutiques :	107
2.1.1	L'approche conservatrice :	107
2.1.2	L'approche chirurgicale :	107
2.2	La prise en charge selon les stades d'ONM :	109
2.2.1	Selon l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) :	110
2.2.2	Selon Madrid et al (revue de Suisse en 2007) :	111
2.2.3	Selon ADA en 2011 :	112
2.3	Les facteurs influençant les résultats :	113
2.3.1	Le type de la pathologie :	113
2.3.2	L'arrêt de traitement par bisphosphonate ou Déno-sumab :	113
2.3.3	Antibiotiques préopératoires :	114
2.3.4	Autres facteurs :	114
2.4	Thérapeutiques adjuvantes :	114
2.4.1	Chirurgie guidée par fluorescence :	114
2.4.2	Oxygénothérapie hyperbare	116
2.4.3	Laser	117

2.4.4	Le teriparatide (parathormone (PTH) recombinante) :.....	118
2.4.5	Pentoxifylline et tocophérol :	119
2.4.6	Le PRP (Platelet Rich Plasma ou Plasma Riche en Plaquettes) ou PRF (Plasma Riche en Facteurs de croissance) :	119
3	PRESENTATION DES CAS CLINIQUES	121
3.1	1 ^{er} cas clinique:	121
3.2	2 ^{ème} cas clinique :.....	124
CHAPITRE V : LA PARTIE PRATIQUE.....		129
1	INTRODUCTION :.....	129
1.1	Résumé :.....	129
1.2	Problématique :	129
1.3	Hypothèses de travail :	130
1.4	Objectifs de l'étude :	130
2	MATERIELS ET METHODES :	130
2.1	Conception générale et description de plan d'étude :	130
2.1.1	Le cadre d'étude :	130
2.1.2	Le type de l'étude :	130
2.1.3	Le lieu de l'étude :	130
2.1.4	La durée de l'étude :.....	131
2.2	Population de l'étude :	131
2.2.1	Echantillonnage :	131
2.2.2	Les critères d'inclusions :	131
2.2.3	Les critères d'exclusions :	131
2.3	Données à recueillir :.....	131
2.3.1	Les données recherchées dans cette étude :.....	131
2.3.2	Sources des données récoltées :.....	132
2.3.3	Modalité et technique et outils de collecte :.....	132
2.3.4	Critères d'évaluation :.....	132
2.4	Faisabilité et calendrier de L'étude :.....	132
2.5	Limites d'étude :	133
2.6	Conservation des documents et données de résultats :.....	133
3	RESULTAT ET INTERPRETATION :.....	133
3.1	Caractéristiques clinico-pathologiques de la population :.....	133
3.1.1	Répartition des patients selon la tranche d'âge ■.....	133
3.1.2	Répartition des patients selon le sexe :	134

3.1.3	Répartition des patients selon les tares associées :	135
3.1.4	Répartition des patients en fonction de la localisation des cancers :	136
1.4.1	Répartition des patients selon le type de traitement suivi :	137
3.1.5	Répartition des patients selon la ligne de traitement ■	137
3.1.6	Répartition des patients selon leur hygiène buccodentaire :	138
3.1.7	Répartition des patients selon examen exo buccal ■	138
3.1.8	Répartition des patients selon les caractéristiques buccodentaires :	140
3.2	Caractéristique clinico-pathologique des patients atteints d'ostéochimionécrose :	140
3.2.1	Distribution des patients atteints d'ONM selon le sexe :	141
3.2.2	Distribution des patients atteints d'ostéochimionécrose selon l'âge :	141
3.2.3	Selon le type de traitement suivi :	142
3.2.4	Répartition des patients avec ONM selon la ligne de traitement :	142
3.2.5	L'hygiène bucco-dentaire chez les patientes atteintes d'ONM :	143
3.2.6	Le risque d'ONM développé selon la molécule administrée :	143
3.3	Tableau récapitulatif des résultats trouvés dans notre étude :	144
3	DISCUSSION	147
4	CONCLUSION :	148
	Les références bibliographiques :	149

Liste des figures :

Figure 1: les constituants de l'os compact	21
Figure 2: l'os compact	22
Figure 3: structure de l'ostéon	22
Figure 4: les éléments de l'os spongieux	22
Figure 5: différentes cellules de tissu osseux.....	23
Figure 6: la cellule ostéoblastique sur le microscope optique.....	24
Figure 7: coupe histologique de l'ostéoblaste	25
Figure 8: schéma de devenir de la cellule ostéoblastique	25
Figure 9: phases d'activation et inactivation des ostéoblastes	25
Figure 10: représentation d'un ostéoclaste mature	26
Figure 11: coupes histologiques d'ostéoclaste	26
Figure 12: lacune de Howship.....	26
Figure 13: structure de l'ostéocyte.....	27
Figure 14: ostéocytes.....	27
Figure 15: vue de l'ostéocyte sur le microscope optique	27
Figure 16: cellule bordante.....	28
Figure 17: remodelage osseux cortical	29
Figure 18: remodelage osseux trabéculaire	30
Figure 19: phase d'activation des ostéoblastes.....	30
Figure 20: la phase de résorption.....	31
Figure 21: les phases de remodelage osseux	33
Figure 22: mécanisme de l'angiogenèse	35
Figure 23: os sain /os atteint d'ostéoporose	38
Figure 24: ulcération aphtoïde sous inhibiteur de mTOR (52).....	62
Figure 25: langue géographique chez un patient traité par bevacizumab (54).	62
Figure 26: lésion lichénoïde diffuse	63
Figure 27: candidose pseudomembraneuse	64
Figure 28: perlèche bilatérale	64
Figure 29: exposition buccale d'os nécrotique chez les patients sous denosumab	66
Figure 30: facteurs associés à l'apparition de l'ostéonécrose des maxillaires (97)	73
Figure 31: augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée, donc en fonction du temps de traitement (67)	75
Figure 32: ostéochimionécrose du maxillaire chez une patiente présente un cancer du sein traité avec du denosumab pour une métastase osseuse et hépatique	83
Figure 33: patiente 51 ans atteinte d'une ostéonécrose du maxillaire droit	86
Figure 34: image radiologique montre les aspects axial, coronal, sagittal et 3D d'une ostéonécrose de la mandibule.....	87
Figure 35: Aspects histologiques de l'ONM. À gauche : os normal (Oldner x 10), à droite : ostéonécrose (Goldner x 2.5) os calcifié sans cellules osseuses visible (rose), pas de signe de remodelage et présence d'infiltrat inflammatoire et de colonie bactérienne (flèche) (87).....	91
Figure 36: recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par BPs (d'après AAOMS in Ruggiero et coll, 2009) (174).....	99

Figure 37: quelques exemples d'inserts les plus souvent utilisés en parodontie et petite chirurgie intra-orale (179).....	104
Figure 38: extraction aromatique d'une racine de 21 très délabré (179)	105
Figure 39 : Aspect clinique et intervention chirurgicale chez une patiente de 66 ans atteinte d'un cancer du sein et du côlon et BRONJ après un traitement au pamidronate pendant 10 mois et une extraction dentaire (189)	108
Figure 40: C- marges de résection marquées D- situation avec résection et mobilisation terminées de l'os réséqué (189)	109
Figure 41: E- os réséqué avec zone nécrotique (flèche), F- l'apparence de plaie après la fermeture des tissus mous (189).....	109
Figure 42: Contention de la fracture par plaque d'ostéosynthèse rigide (191)	112
Figure 43: la pièce à main VELscope (208)	115
Figure 44: Le tissu sain apparaît comme une lueur verte et la région suspecte est identifiée par une perte de fluorescence, qui semble sombre.	115
Figure 45: patient dans le groupe de chirurgie guidée par auto fluorescence	116
Figure 46: patiente dans la chambre de l'oxygènehyperbarique (221)	117
Figure 47 : A Segment osseux avasculaire après retrait. B Application de thérapie par laser de faible intensité (222)	118
Figure 48: A- l'os mandibulaire après séquestrectomie	120
Figure 49: exposition osseuse chez la patiente	121
Figure 50: radio panoramique	122
Figure 51: le lavage de la lésion	122
Figure 52: réalisations des points de sutures	123
Figure 53: le séquestre retiré	123
Figure 54: le séquestre	124
Figure 55: la cicatrisation après une semaine	124
Figure 56: exposition osseuse au niveau du cadran 2 entre 2 -ème PM et 1 ère molaire.	125
Figure 57: coupes axiales de cône beam.....	127
Figure 58 : élimination des débris alimentaires	128
Figure 59: répartition des patients selon leurs tranches d'âge.	134
Figure 60: répartition des patients selon le sexe	135
Figure 61: répartition des patients selon les tares associées.....	135
Figure 62: répartition des patients en fonction de la localisation de leurs cancers.....	136
Figure 63: répartition des patients selon le type du traitement suivis	137
Figure 64: répartitions des patients selon la ligne de traitement	137
Figure 65: répartition selon l'hygiène buccodentaire	138
Figure 66: les effets secondaires du traitement sur l'ATM	139
Figure 67: les effets secondaires du traitement antinéoplasique sur les lèvres.....	139
Figure 68: les effets indésirables du traitement sur l'examen endo buccal.....	140
Figure 69: distribution des patients atteints d'ONM selon le sexe	141
Figure 70: distribution des patients atteints d'ONM selon l'âge.	141
Figure 71: type du traitement suivi.....	142
Figure 72: répartition des patients selon la ligne du traitement	142
Figure 73: l'hygiène buccodentaire chez les patients atteints d'ONM.....	143
Figure 74: La fréquence d'ONM développée chez les patients sous dénosumab.....	143

Figure 75 : La fréquence d'ONM développée chez les patients sous bisphosphonate.144

Liste des tableaux

Tableau 1: les moutardes azotées	40
Tableau 2: les nitroso-urées	41
Tableau 3: les organoplatinés	41
Tableau 4: les autres agents alkylants	42
Tableau 5: les antimétabolites	43
Tableau 6: les agents du fuseau	44
Tableau 7: les inhibiteurs des topoisomérases	45
Tableau 8: les autres cytotoxiques	45
Tableau 9: liste des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015	53
Tableau 10: bisphosphonates commercialisés en France (44)	58
Tableau 11: les facteurs de risque de l'ONM d'après Novince et col (2009) (133)	79
Tableau 12: recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse	82
Tableau 13: signes et symptômes supplémentaires associés aux ONMBP d'après Khosla et col (142)	85
Tableau 14: signes non spécifiques en CBCT associés à une ONM (191)	88
Tableau 15: classification scanographique de l'ostéonécrose (153)	89
Tableau 16: classification actuelle des ostéochimionécroses des maxillaires	97
Tableau 17: recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par BPs (d'après AAOMS in Ruggiero et coll 2009)	101
Tableau 18: la conduite à tenir chez les patients sous traitement anti-cancéreux associée au bisphosphonates ou dénosumab (175)	103
Tableau 19: résumé des protocoles recommandés pour prévenir une d'ONM suite à un acte chirurgical (176)	106
Tableau 20: classification des ostéonécroses avec prise de bisphosphonates (ONBP) selon le niveau de handicap induit par la lésion buccale (191)	111
Tableau 21: tableau récapitulatif des résultats statiques trouvés	145

Liste des abréviations :

AAOMS : American association of oral and maxillofacial surgeons

AB : antibiotiques

ADA : L'American Dental Association

ADN : acide désoxyribonucléique

AFFSAPS : agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

ALA : acide 5-aminolévulinique

ARN : acide ribonucléique

ARONJ : anti resorptive osteo-necrosis of the jaw

ASBMR : American society for bone and mineral research

ATM : articulation temporo mandibulaire

BMU : basic metabolic unit

BON : **bisphosphonate** osteonecrosis

BONJ : bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws

BP : bisphosphonates

CBCT : cône beam computed tomography

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COVID19 : coronavirus disease 2019

CSH : cellules souches hématopoïétiques

DMO : densitométrie osseuse

EGFR : Epidermal Growth factor receptor

EGFR : l'Epidermal Growth factor receptor

EMA : l'agence européenne du médicament

FGS : chirurgie guidée par fluorescence

GAG : glycoaminoglycan

GIST : Gastrointestinal stromal tumors

GSH : glutathion

HAP : *hydroxyapatit*

Hb : hemoglobin

HBO : oxygénothérapie hyperbare

HER : **human** Epidermal Growth factor receptor

HER2 : Human EpidermalGrowth Factor Receptor-2

HTA : hypertension artérielle

IMF : l'International MyelomaFoundation

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITK : inhibiteurs de tyrosine kinases

IV : intra veineuse

LCC : lutte contre le cancer

LLLT : laser of lowlevel tension

LMC : leucémie myéloïde chronique

M-CSF : *Macrophage-ColonyStimulating Factor*

MEC : matrice extra cellulaire

MRCC : **Metastatic** Renal Cell Carcinoma Cell

MRONJ : medication related osteonecrosis of the jaw

MTOR : mechanistic target of rapamycin

MTX : méthotrexate

NE : non exposé

OFI : imagerie par fluorescence optique

OMS : organisation mondial e la santé

ONM : ostéochimionécrose

ONMBP : ostéochimionécrose induit par bisphosphonates

OPG : Ostéoprotégérine

OSN : ostéonécrose

PAC : Port-à-Cath

PAI : inhibiteurs de l'activateur tissulaire du plasminogène

PDGF : *Platelet Derived Growth Factor*

PDGFR : Platelet-Derived Growth factor

PNET : Pripheral primitive neuro-ectodermaltumore

PRF : Plasma riche en factor de croissance

PRGF : préparations riches en facteurs de croissance

PRP : Platelet-Rich plasma

PT : pentoxifylline

PTH : parathormone

RANKL : receptorActivator of Nuclear Factor-kappa B Ligand

RNS : espèces d'azote réactives

ROS : espèces d'oxygène réactives

SFSCMFCO : *Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et ChirurgieOrale*

SNP : polymorphismes nucléotidiques simples

TCGO : tumeurs osseuses à cellules géantes

TEP scan : tomographie par émission de positons

TNF : tumornecrosis factor

TRAP : *Tartrate Resistant Acide Phosphatase*

VEGF : vasculer endothelial Growth factor

Glossaire :

- **Le périoste** : est une couche de tissu fibreux qui recouvre l'os et a un rôle important dans la nutrition et la croissance en épaisseur des os.
- **L'os compact** : est la partie externe dense, dure et lisse de l'os. Il entoure le canal médullaire et contient des vaisseaux sanguins et des nerfs.
- **Le canal médullaire** : est la partie creuse de l'os qui contient de la moelle osseuse. La moelle osseuse fabrique des cellules sanguines et entrepose du gras.
- **L'os spongieux** : est fait de petits fragments d'os semblables à des épingles disposées comme un nid d'abeilles. L'os spongieux aide à réduire le poids de l'os tout en lui procurant quand même sa solidité.
- **Les lacunes de Howship** : sont des zones de faibles densités dans le tissu osseux. Ce sont des cavités que creusent les ostéoclastes, grandes cellules mobiles qui agissent en groupe, et qui ont pour fonction de détruire le tissu osseux.
- **Endoste** : fine membrane conjonctive qui tapisse la cavité médullaire des os longs et des travées du tissu osseux spongieux.
- **Les canaux de Volkmann** : (également connus sous le nom de trous ou de canaux perforants), sont des arrangements atomiques dans les os corticaux.
- **L'ostéome, ou système de Havers** : est l'unité de base des organes osseux. Il compose surtout la partie externe de l'os, en formant un tissu osseux compact, tandis que la partie interne de l'os est composée de tissu osseux spongieux.
- **Tissu ostéoïde** : **matrice** osseuse qui vient d'être synthétisée, sous forme non minéralisée, situé à la surface du tissu osseux déjà minéralisé.
- **RANKL (Ligant)** : **molécule** à la surface des cellules stromales (précurseurs des ostéoblastes) et sécrétée par les ostéoblastes qui se lie avec le récepteur RANK présent sur la surface des précurseurs ostéoclastique et cela permet la synthèse du facteur de croissance MCSF qui induit la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclaste fonctionnel.
- **Ostéoprotégérine (OPG)** : **protéine** soluble sécrétée par les cellules stromales ainsi que les ostéoblastes qui sature la molécule RANKL pour s'opposer à l'ostéoclastogénèse.
- **Cytokine** : glycoprotéine régulant la différenciation et la maturation des cellules souches (joue aussi un rôle dans les réactions inflammatoires).
- **Phosphatase alcaline osseuse** : enzyme intervenant dans la croissance du cristal d'hydroxyapatite.
- **L'ostéocalcine** : petite protéine présente dans l'ostéoïde, capte des ions Ca^{2+} extracellulaires, dont la concentration locale augmente.

Introduction

A l'heure où les progrès de la médecine deviennent de plus en plus palpables dans nos sociétés, de nouvelles thérapeutiques sont apparues mais non sans conséquences indésirables. En l'espèce, la chimiothérapie y compris les thérapies ciblées et les anti résorptifs (biphosphonate et dénosumab) sont des traitements administrés dans le cadre de pathologies osseuses comme l'ostéoporose post ménopausique ou cortisonique, la maladie de Paget ou dans certains cancers osseux ou cancers associés à des métastases osseuses. Ces médicaments permettent de réduire la résorption osseuse en inhibant l'activité ostéoclastique. Cependant des complications peuvent apparaître telle que : l'ostéochimionécrose.

L'ostéochimionécrose des maxillaires (ONM) est une exposition osseuse ischémique, chronique, d'incidence croissante. Elle est réputée de résolution longue et incertaine. C'est une pathologie osseuse rare, pouvant se développer à tout âge. Elle est principalement liée aux biphosphonate en contexte carcinologique, ainsi qu'au dénosumab. Elle est de plus en plus répandue de par l'initiation de traitements antiresorptifs pour lutter contre la résorption osseuse lors de l'ostéoporose, ou contre les métastases. Un pourcentage non négligeable est dû aux thérapies ciblées.

Bien que le premier cas d'ostéochimionécrose ait été rapporté il y a plus de 10 ans, la physiopathologie de la maladie n'a toujours pas été élucidée. Plusieurs grandes hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer ce phénomène, mais aussi sa localisation particulière au niveau des maxillaires. Le diagnostic d'ONM s'établit principalement par l'observation clinique. La détection précoce d'ONM est parfois difficile car l'ensemble des signes peut être identique à d'autres pathologies dentaires ou parodontales.

Une difficulté importante est d'évaluer le stade d'ONM et son étendue, car cela impliquerait une différence de prise en charge. La prise en charge de cette pathologie récemment connue, et évoluant comme le ferait une ostéomyélite, est un véritable défi pour les praticiens d'aujourd'hui, qui sont partagés entre un traitement conservatif et un traitement chirurgical. Le faible recul thérapeutique sur ces protocoles laisse place à de nombreux débats, et de nombreuses études pour établir des protocoles thérapeutiques standardisés non encore mis en place.

Après quelques rappels la structure du tissu osseux, son remodelage et sa physiologie, pour pouvoir nous intéresser plus spécifiquement au développement d'ONM, différents protocoles de chimiothérapie à savoir : chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées et les anti résorptifs, et ses répercussions sur la cavité buccale a été abordée. Elle sera suivie d'une définition d'ONM, sa physiopathologie et Etiopathogénie. Quant à la cinquième partie, elle traite une étude prospective réalisée au service d'oncologie et stomatologie du CHU Frans Fanon (Blida). Sur 285 dossiers consultés, 3 cas présentant l'ONM ont été détectés. Pour conclure, nous nous interrogerons sur les différentes solutions thérapeutiques apportées et pouvant être utilisées.

L'objet de ce travail consiste à présenter cet effet indésirable, et les avancées en matière de physiopathologie, de traitement et de prévention depuis sa mise en lumière. Le vif du sujet prendra de l'essor une fois, les réserves suivantes seront résolues :

- C'est un sujet d'actualité qui est moins abordé.
- Insuffisance des thérapeutiques certains avec un taux de guérison réduit.
- Sensibilisation de la population pour un prise en charge précoce.
- L'étude est récente et les rendements statistiques sont faibles.
- Cette complication rare et néfaste, nécessitant par conséquent une intervention pluridisciplinaire.

CHAPITRE I : LE TISSU OSSEUX

1 ANATOMIE DE TISSU OSSEUX :

1.1 Les différents types d'os :

Macroscopiquement, on distingue l'os cortical ou compact et l'os trabéculaire ou spongieux, l'ensemble étant entouré d'une enveloppe externe, le périoste, sauf au niveau du cartilage articulaire et aux endroits d'insertion de tendons et de ligaments. La classification en os cortical et trabéculaire est basée sur le degré de porosité (1).

1.1.1 L'os compact cortical ou haversien :

L'os compact est constitué d'**ostéones** ou **systèmes de Havers** fait de lamelles osseuses cylindriques disposées concentriquement autour du canal de Havers. Entre les lamelles, se situent les ostéoplastes contenant le corps cellulaire des ostéocytes.

Le canal de Havers contient des capillaires sanguins et des filets nerveux amyéliniques enrobés d'un peu de tissu conjonctif lâche. Les canaux de Havers sont reliés entre eux, avec la cavité médullaire et avec la surface de l'os par des canaux transversaux ou obliques, **les canaux de Volkmann**. Cette disposition confère à l'os compact un maximum de résistance. Entre les ostéones se trouvent des lamelles osseuses, vestiges d'ostéones anciens partiellement résorbés et constituant les systèmes interstitiels. La diaphyse des os longs est bordée extérieurement et intérieurement par des lamelles osseuses circonférentielles, réalisant le **système circonférentiel externe** et le **système circonférentiel interne** (1).

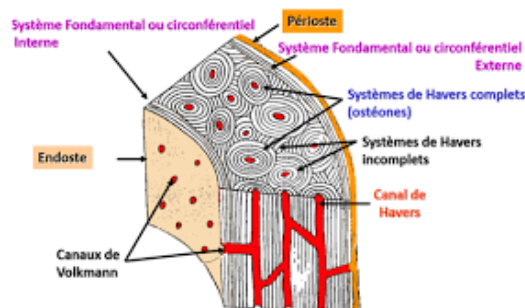


Figure 1: les constituants de l'os compact

Figure 2: l'os compact

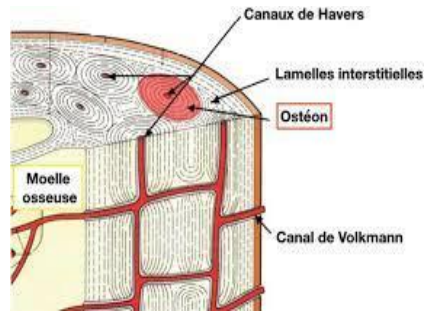
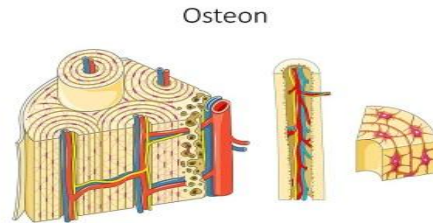


Figure 3: structure de l'ostéon



1.1.2 L'os spongieux ou trabéculaire :

Le tissu osseux spongieux (trabéculaire) est essentiellement présent dans les os courts et les os plats (sternum, ailes iliaques) ainsi que dans les **épiphyses** des os longs. Il est formé par un labyrinthe tridimensionnel de trabécules (parois) de tissu osseux, ramifiées, délimitant un labyrinthe d'espaces interconnectés occupés par de la moelle osseuse et des vaisseaux, La forme et la densité des cellules des alvéoles dépendent de l'intensité et de la direction des contraintes que l'os doit supporter (1).

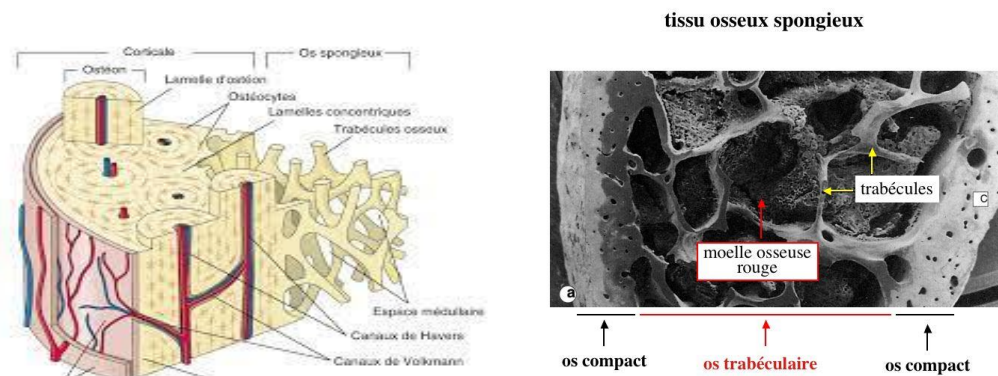


Figure 4: les éléments de l'os spongieux

1.2 Composition de tissu osseux :

Les cellules des tissus osseux comprennent des cellules fixes ; *ostéoblastes* et *ostéocytes* ou étrangères *ostéoclastes* ainsi des *cellules bordantes*. La matrice extracellulaire ou substance osseuse est formée d'une partie organique (fibres de collagène de type I et substance fondamentale) et d'une partie minérale (principalement des sels de calcium). Cette matrice est peu hydratée (2).

Le tissu osseux est constitué à 50% d'eau, ce qui en fait un des tissus les moins hydratés après l'émail des dents (2) (3).

1.2.1 Les différentes cellules osseuses :

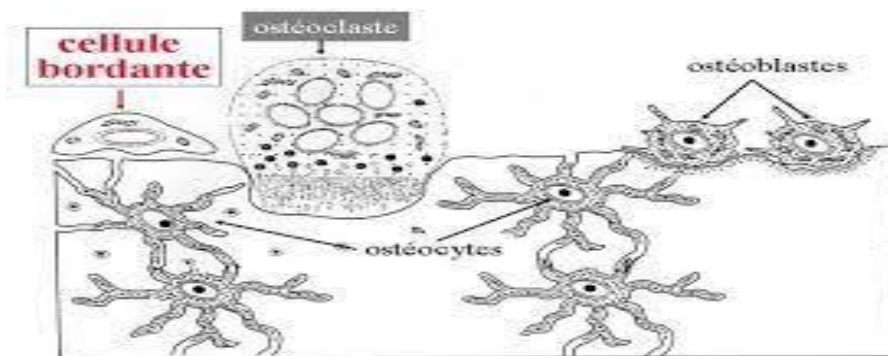


Figure 5: différentes cellules de tissu osseux

❖ *Les ostéoblastes :*

L'ostéoblaste actif est une grande cellule cubique, constituée d'un seul noyau, localisé à la surface de l'os. Ils sont responsables de la formation du tissu osseux et de son remodelage. Ces cellules ostéoformatrices dérivent des cellules-souches mésenchymateuses pluripotentes ; situées à la surface externe et interne du tissu osseux en croissance ; Leur membrane plasmique renferme en abondance de la *phosphatase alcaline*. Les ostéoblastes élaborent les constituants organiques de la MEC ; de ce fait, leur cytoplasme est riche en organites impliqués dans la synthèse protéique (réticulum endoplasmique granulaire abondant, appareil de Golgi volumineux) (2).

Les ostéoblastes sont présents sous deux formes, une forme inactive ou quiescente et une forme active. Dans leurs formes quiescentes, les ostéoblastes sont présents sous formes d'une monocouche de cellules aplaties ou fusiformes. Ces cellules contiennent peu de cytoplasmes et peu d'organites intracellulaires, et présentent une activité réduite (5).

Les ostéoblastes produisent la substance fondamentale (ostéoïde) et contrôlent la qualité osseuse par la quantité et la qualité de la matrice formée. Ils communiquent entre eux avec des gaps jonctions (5).

Toute altération de la synthèse matricielle par les ostéoblastes aura une conséquence sur la qualité osseuse. Ainsi, la diminution de formation de matrice par les ostéoblastes avec l'âge contribue à la diminution de l'épaisseur corticale chez la femme et à l'amincissement des travées osseuses dans les 2 sexes.

En outre, des altérations des composants principaux de la matrice formées par les ostéoblastes peuvent avoir une répercussion immédiate sur la qualité osseuse.

Ainsi l'ostéoblaste participe à la minéralisation de la matrice par de nombreux mécanismes (protéines chélatrices du calcium, activité phosphatase alcaline). Par suite, une altération de ces mécanismes peut engendrer un défaut de minéralisation de la matrice (cas de l'hypophosphatasie), ce qui a une répercussion importante sur la qualité et la résistance osseuse (5).

A côté du rôle fonctionnel principal des ostéoblastes, ces cellules et leurs précurseurs peuvent influencer directement l'ostéoclastogenèse via la production de cytokines inflammatoires (interleukines, $TNF\alpha$) et de RANKL (ReceptorActivator of Nuclear Factor-kappa B Ligand) qui activent la différenciation des cellules précurseurs des ostéoclastes (5).

Les ostéoblastes produisent et déposent continuellement de la nouvelle matrice osseuse, par-dessus celle qui est déjà présente. C'est la raison pour laquelle les ostéoblastes se trouvent sur une surface osseuse libre, soit dans le périoste (Stratum osteogenicum), soit à l'intérieur de l'os (endoste). Par la suite, ils s'emmurent eux-mêmes.

Le devenir des ostéoblastes peut se faire selon 3 voies : (5)

- Transformation en ostéocytes en s'entourant complètement de MEC,
- Mise au repos sous la forme de cellules bordantes tapissant les surfaces osseuses
- Mort par apoptose.

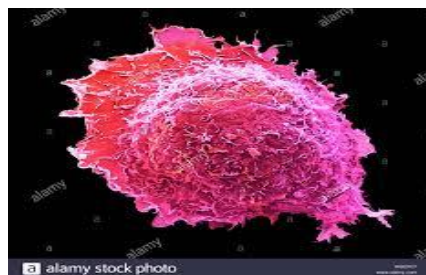


Figure 6: la cellule ostéoblastique sur le microscope optique

Figure 7: coupe histologique de l'ostéoblaste

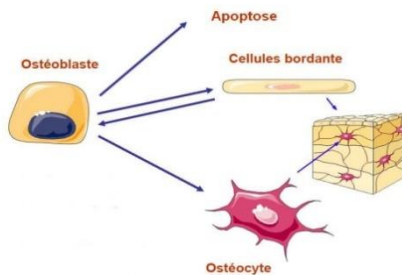
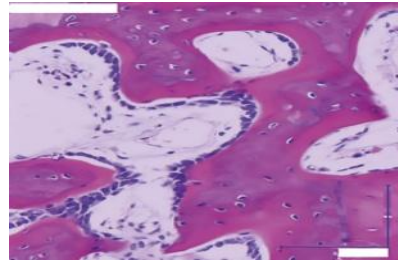
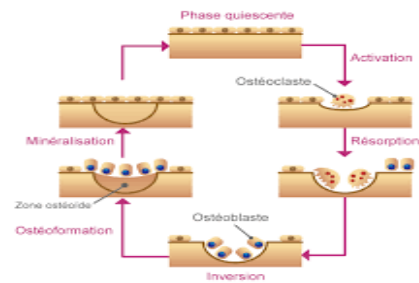


Figure8: schéma de devenir de la cellule ostéoblastique

Figure 9:phases d'activation et inactivation des ostéoblastes



❖ *Les ostéoclastes :*

Ce sont des cellules post-mitotiques, très volumineuses, de 20 à 100 µm de diamètre, plurinucléées, hautement mobiles, capable de se déplacer à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre (2).

L'ostéoclaste est d'origine hématopoïétique et la différenciation de pré-monocytes en précurseurs ostéoclastiques se déroule dans la moelle osseuse ; Les précurseurs de l'ostéoclaste appartiennent aux lignées myéloïdes, et dérivent des pro monocytes. Ces précurseurs peuvent se différencier en monocytes/macrophages, en cellules dendritiques ou en ostéoclastes en fonction des facteurs présents dans leur environnement (sous le contrôle de trois facteurs clés, M-CSF, RANKL, le ligand du récepteur RANK et son antagoniste) (4).

Les ostéoclastes sont les cellules responsables de la résorption osseuse, en se fixant à la matrice osseuse via le développement de jonctions : les podosomes constitués par des intégrines, protéines d'adhérence, créant une zone étanche où l'action de pompe à proton diminue le pH, et la sécrétion des enzymes protéolytiques, ce qui amène la dégradation de la

trame osseuse, et la réabsorption de ses composants. Les lacunes laissées après l'action des ostéoclastes sont appelées *lacunes de Howship*.

Cette activité ostéoclastique est permanente et nécessaire au maintien de la solidité osseuse, en synergie avec l'activité de production osseuse des ostéoblastes.(6)

Figure 10:représentation d'un ostéoclaste mature

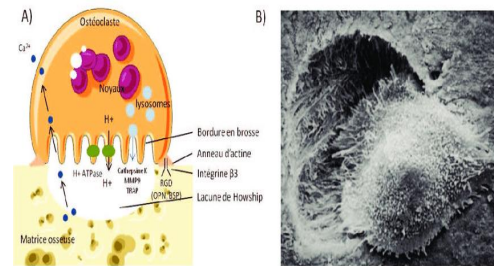


Figure 11: coupes histologiques d'ostéoclaste

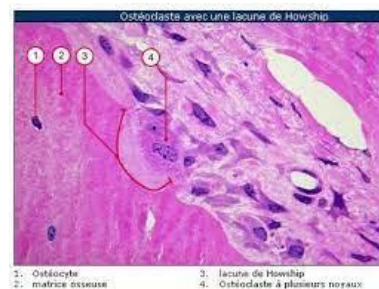
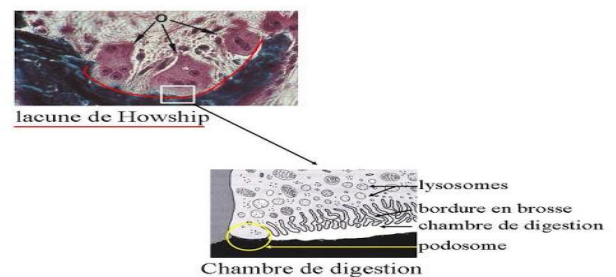


Figure 12: lacune de Howship



❖ Les ostéocytes :

Les ostéocytes sont des cellules minéralisées de forme étoilée qui possèdent de nombreux et long bras cytoplasmique ils constitués le socle de développement et de solidification de l'os, ils sont logés dans les cavités situées dans la matrice extracellulaire, les ostéoblastes, Ces cellules emprisonnées dans une matrice osseuses calcifiées ne peuvent plus se diviser (3).

Les ostéocytes ont une durée de vie d'environ 10 ans et sont totalement entourés par la matrice osseuse. Ils se trouvent à l'intérieur de l'os, dans un système de cavités vastement interconnectées (lacunes et canalicules) et sont reliés entre eux. Les corps cellulaires se trouvent dans les lacunes, alors que les prolongements vers les cellules voisines sont dans les canalicules, lesquels traversent la matrice. (4)

Contrairement aux ostéoblastes, les ostéocytes n'effectuent pas de croissance appositionnelle et la cellule ostéocytaire n'est pas directement vascularisée, mais se nourrit grâce à la circulation du liquide osseux, à travers les canalicules et jusque dans les logettes (ostéoplastes). Il possède un réticulum endoplasmique rugueux réduit par rapport à ceux des ostéoblastes (capacité de synthèse plus réduites), ainsi que des mécanorécepteurs qui permettent de renseigner sur la pression osseuse, et ainsi de gérer son rôle ostéoblastique. C'est une cellule qui ne se divise pas et meurt sur place (3).

Elle joue un rôle dans l'entretien de la MEC qui les entoure. Ainsi la synthèse de fibres collagènes et la Régulation de l'activité des ostéoclastes et la Régulation de la minéralisation.

Les ostéocytes, anciens ostéoblastes emmurés dans lamatrice osseuse, jouent également un rôle dans le contrôle du remodelage osseux. En effet, la présence des ostéocytes est nécessaire au maintien de la qualité osseuse car la mort spécifique de ces cellules induit un vieillissement du tissu osseux et un défaut de réponse aux forces mécaniques (4).

Figure 13: structure de l'ostéocyte.

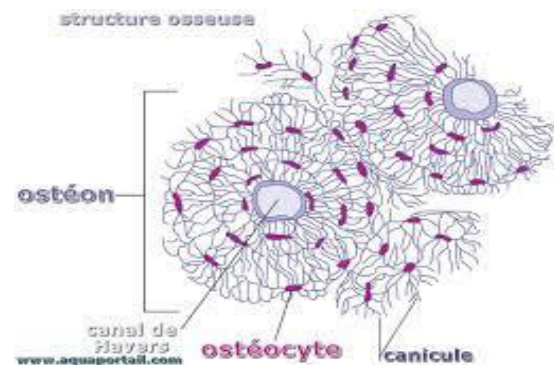


Figure 14: ostéocytes

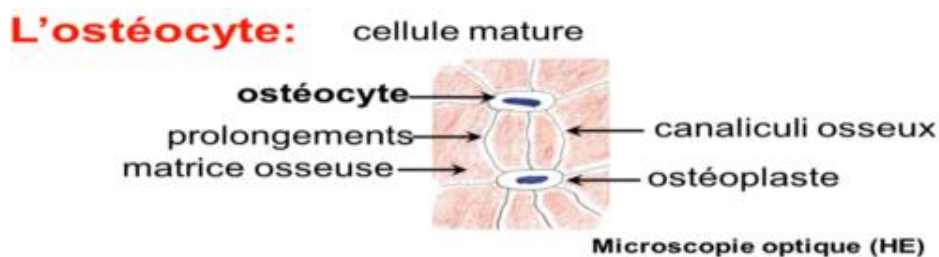
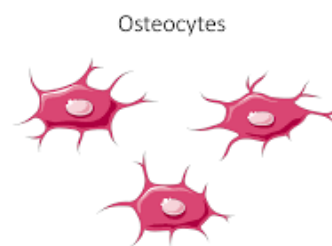


Figure 15: vue de l'ostéocyte sur le microscope optique

❖ *Les cellules bordantes :*

Les cellules bordantes sont des **ostéoblastes au repos**, tapissant la majorité des surfaces de l'os adulte et reposant sur de l'os minéralisé susceptibles, s'ils sont sollicités, de redevenir des ostéoblastes actifs. Elles revêtent les surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à formation ni à résorption osseuse. Ce sont des cellules aplaties et allongées, possédant peu d'organites et reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des jonctions communicantes (3).

Les cellules bordantes fonctionnent comme des cellules de secours. Elles sont en principe inactives. Par contre, si une cellule de type ostéoblaste est détruite, une cellule bordante de l'os est activée pour la remplacer, en devenant un ostéoblaste

Les cellules bordantes ont aussi pour rôle d'empêcher l'accès des ostéoclastes hors période de remodelage osseux (4).

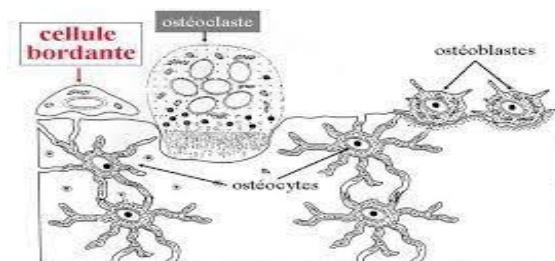


Figure 16: cellule bordante

1.2.2 La matrice extra cellulaire :

La matrice extracellulaire occupe entre 92 et 95 % du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (22 %) et inorganique (69 %). La teneur en eau, environ 9%, est très variable en fonction de l'âge et du degré de minéralisation (7) (8).

❖ *La matrice minérale :*

La matrice minérale est responsable de la rigidité de l'os, les minéraux se fixent sur la trame protéique de l'ostéoïde.

Les minéraux les plus importants sont :

- **Le calcium** : le squelette contient 99% du calcium de l'organisme (1100 à 1200g);
- **Le phosphore** : le squelette contient 90% du phosphore total de l'organisme (environ 600g)
- **Le sodium** : 18g pour un squelette d'adulte
- **Le potassium** : 6g.
- **Le magnésium** : 3g

❖ *La matrice organique :*

Également appelée **ostéoïde** avant sa minéralisation, la matrice organique est faite de :

- **Collagène** (essentiellement **de type I**) : très abondant 90 à 95% de la fonction organique, souvent de type I.
- **Substance fondamentale :**
 - ✚ **Glycoprotéines non collagènes** spécifiques de l'os (10%) dont :

L'ostéonectine : c'est la plus abondante. Lié au collagène et aux sels minéraux (cristaux d'hydroxyapatite). Elle sert de colle entre les parties minérales et les parties organiques.

L'ostéocalcine : elle intervient dans la minéralisation osseuse (marqueur des ostéoblastes matures).

L'ostéopontine : relie l'hydroxyapatite aux cellules osseuses.

- ✚ **Protéoglycanes** : ils sont présents dans l'ostéoïde mais rares. (Avec des GAG de type chondroïtine sulfate et kératane sulfate)
- ✓ Eau et électrolytes.

La matrice organique se minéralise par des dépôts de phosphate et de calcium cristallisés, formant des **cristaux d'hydroxyapatite** (apatite hydratée) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ils ont une forme hexagonale allongée mesurant 50 nm d'épaisseur (8).

2 **PHYSIOLOGIE DE REMODELAGE OSSEUX :**

Le tissu osseux, qu'il soit cortical ou spongieux, est en constant renouvellement. Ce remodelage permet d'assurer l'homéostasie minérale et de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux, réduisant ainsi le risque de fracture.

Le remodelage osseux s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage (BMU), dans lesquelles ostéoclastes et ostéoblastes agissent de manière séquentielle et couplée dans l'espace et dans le temps. Un cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de résorption.

Le nombre d'unités de remodelage diffère selon le type d'os : il est beaucoup plus élevé dans l'os spongieux que dans l'os cortical. Il en découle un renouvellement global du squelette plus rapide pour l'os spongieux (25 % par an) que pour l'os cortical (3 à 4 % par an) (9).

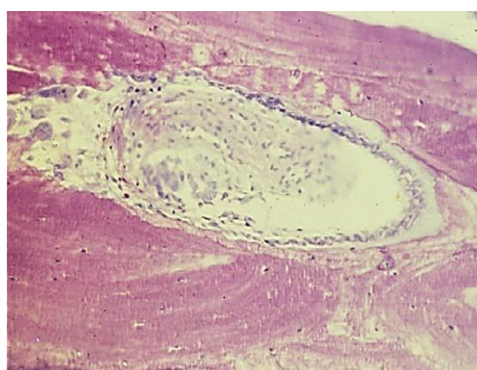


Figure 17: remodelage osseux cortical

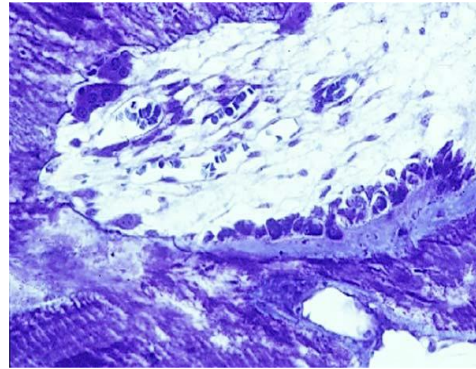


Figure 18: remodelage osseux trabéculaire

2.1 La première étape : phase d'activation :

Dans cette phase y aura une rétraction des cellules bordantes qui recouvrent les surfaces osseuses et qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la MEC.

Sous l'action de facteurs ostéorésorbants les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse.

Ensuite la stimulation des ostéoblastes est indispensable à la différenciation des monocytes en pré-ostéoclastes, à la fusion de ces précurseurs mononucléés en ostéoclastes quiescents et à la différenciation de ces ostéoblastes quiescents en ostéoclastes actifs (= possédant anneau étanche + bordure en brosse) (10).

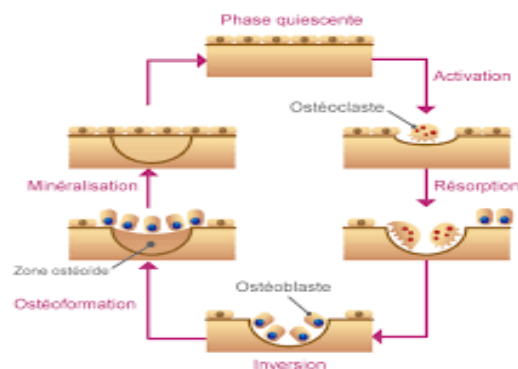


Figure 19: phase d'activation des ostéoblastes

2.2 La deuxième étape : phase de résorption osseuse :

Elle s'effectue en deux étapes :

- Dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption (**lacune de Howship**)
- Dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales.

L'ostéoclaste activé va se fixer à la matrice sur le site de résorption puis se développer et se polariser.

La phase de résorption dure environ 12 jours chez l'homme et débute par une étape de dissolution de la phase minérale par acidification de la chambre de digestion et dégradation de la matrice organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomiales telles que la phosphatase acide, la cathepsine, les collagénases, les métallo protéases. Cette dégradation des fibres de collagène s'accompagne de la libération dans la circulation de fragments de fibres susceptibles d'être dosés au niveau sanguin ou urinaire qui constituent un bon reflet de la résorption osseuse (Dpd, Pyd, CTX, ICTP, Crosslaps, NTX) (10).

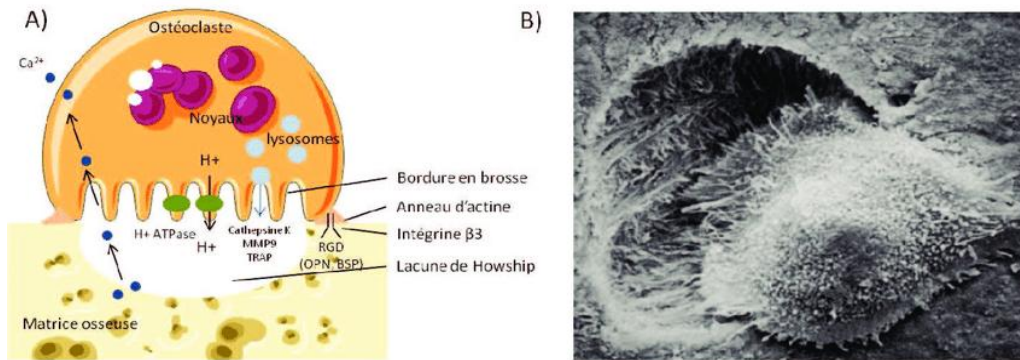


Figure 20: la phase de résorption

2.3 La troisième étape : phase d'inversion :

Les ostéoclastes meurent par apoptose une fois la lacune de résorption creusée et sont remplacés par des macrophages qui vont nettoyer et lisser le fond de la lacune.

2.4 La quatrième étape : la formation de tissu osseux :

Les ostéoblastes présents à proximité de la matrice érodée se divisent et sécrètent des composants d'une MEC non-minéralisée (Collagène I, protéoglycanes, ostéocalcine) : **l'ostéoïde (= tissu ostéoïde)**.

Ce **tissuostéoïde** comble la lacune de Howship puis il va être minéralisé par les ostéoblastes qui synthétisent :

- **L'alkaline phosphatase** qui hydrolyse les esters phosphoriques, inhibiteurs de la minéralisation ;
- **L'ostéocalcine** qui se lie aux ions Ca^{2+} et augmente leur concentration locale.

2.4.1 Production de MEC :

La matrice ostéoïde est sous forme de « bandes ». La cellule produit $2 \mu m^3$ de matrice/jour qui s'accumule couche après couche pour former une bande définitive de 10 à 15 μm . Les

fibres de collagène sont orientées en fonction des tractions de l'ostéoblaste sur la matrice et des contraintes mécaniques (11).

2.4.2 La minéralisation de MEC :

La dureté et la rigidité du tissu osseux sont dues à la présence de sels minéraux dans la matrice ostéoïde et plus particulièrement de calcium et d'hydroxyde de phosphate qui précipitent pour former des cristaux d'hydroxyapatite (HAP) thermodynamiquement stables. Ces cristaux se fixent entre eux sur les fibres de collagène assurant ainsi la minéralisation de l'ostéoïde. La configuration tridimensionnelle de l'HAP confère une surface d'échange énorme entre le cristal d'HAP et le liquide interstitiel. Cependant, la formation des cristaux d'HAP n'est possible que si les concentrations en ions Ca^{2+} et PO_4 atteignent un certain seuil. Pour atteindre ce seuil, plusieurs facteurs interviennent :

- ✚ **L'ostéocalcine** : petite protéine présente dans l'ostéoïde, capte des ions Ca^{2+} extracellulaires, dont la concentration locale augmente.
- ✚ **L'ostéoblaste** génère des vésicules matricielles riches en phosphatases alcalines qui provoquent l'accumulation de Ca^{2+} et de PO_4 et en pyrophosphatases capables de cliver les ions PO_4 à partir de molécules plus grosses. Ces vésicules bourgeonnent au niveau du pôle apical de l'ostéoblaste et se déposent dans la matrice. Les ions calcium réagissent avec les fibres de collagène. L'attachement de certains glycosaminoglycanes au collagène peut, dans un premier temps, freiner la minéralisation. L'enlèvement ultérieur de ces substances pourra inverser ce processus. Les vésicules matricielles issues de l'ostéoblaste seraient l'élément de contrôle le plus important du dépôt minéral dans l'ostéoïde. Après la précipitation initiale des cristaux d'HAP, leur taille augmente rapidement par accrétion et ils confluent vers d'autres foyers de cristaux. De cette façon, une vague de minéralisation se propage dans l'ostéoïde nouvellement formé (11).

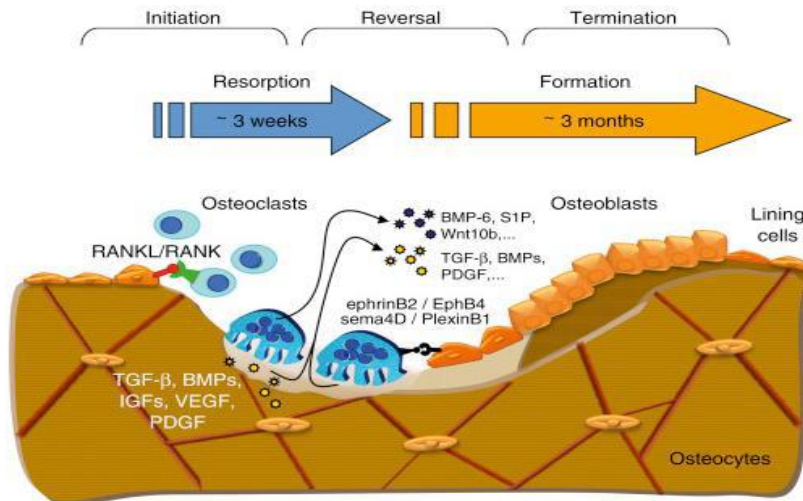


Figure 21: les phases de remodelage osseux

3 LES PATHOLOGIES OSSEUSES :

3.1 La croissance tumorale :

Une tumeur, qu'elle soit bénigne ou maligne, se caractérise par la prolifération anormale d'une lignée cellulaire pathologique.

L'os, dans les conditions normales, renferme différents types de lignée cellulaire. Chacune de ces lignées cellulaires peut être à l'origine d'un type de tumeur.

On doit distinguer les tumeurs osseuses primitives, qui prennent naissance dans l'os, des tumeurs osseuses secondaires, c'est-à-dire de métastases issues de la migration de cellules cancéreuses en provenance d'autres tissus ; Il existe une grande variété de tumeurs osseuses, classées par les spécialistes en fonction du type de cellules qui les constituent et de leur localisation (13).

Le développement tumoral se fait par l'intermédiaire de deux **phénomènes** : l'ostéoclasie et l'angiogénèse.

3.1.1 L'ostéoclasie :

L'ostéoclasie est un processus de résorption de la trame osseuse auquel participent les ostéoclastes (12).

Les trois facteurs extracellulaires clés contrôlant ce processus et identifiés au cours de la dernière décennie sont **le M-CSF** (macrophage-colonyStimulating factor) **ou CSF-1**, **RANKL**, le **ligand du récepteur RANK** (récepteur pour l'activation du facteur de transcription NFκB) et son antagoniste, l'ostéoprotégérine (OPG) (12).

Il est intéressant de noter que M-CSF et RANKL existent sous deux formes : **membranaire et soluble**. Cette dernière résulte de la protéolyse localisée d'une forme transmembranaire à la surface de la membrane de la cellule stromale, clivage probablement réalisé par des métalloprotéases membranaires de type ADAM, comme cela est le cas pour le TNF (*tumornecrosis factor*), clivé au niveau membranaire par l'enzyme TACE. En effet, RANKL est un membre de la famille des TNF et RANK et OPG sont des membres de la famille des récepteurs du TNF].

L'ostéoprotégérine est une protéine soluble dont la structure est très proche de celle de RANK, le récepteur de RANKL présent à la surface des précurseurs de l'ostéoclaste, et qui exerce donc son effet en tant que *decoy* récepteur, ou « récepteur leurre ». L'ostéoprotégérine est capable de se lier à RANKL et entre donc en compétition avec RANK pour la liaison à RANK, bloquant ainsi l'effet inducteur de RANKL sur la différenciation ostéoclastique.

Au cours de la résorption osseuse, l'ostéoclaste se déplace le long de la surface osseuse, créant une succession de lacunes de résorption, son activité alternant phases de résorption et de migration. Il est probable que ce processus cyclique de résorption-migration entraîne aussi une libération des produits de la dégradation de la matrice qui ne seraient pas endocytosés et seraient soit digérés dans la cellule, soit expulsés par exocytose au pôle basolatéral (11)(12).

3.1.2 L'angiogenèse :

L'angiogenèse tumorale correspond à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur.

Les mécanismes de l'angiogenèse sont intriqués avec ceux de la vasculogenèse, de la lymphangiogenèse et de la neurogènes. Cependant contrairement à ce que l'on observe dans ces phénomènes physiologiques, l'angiogenèse tumorale est caractérisé par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques ainsi qu'une perméabilité vasculaire accrue (14).

A un moment de la croissance tumorale, le déséquilibre entre l'activation et l'inhibition aboutit à la prolifération des cellules vasculaires, leur migration puis leur agencement en vaisseaux fonctionnels par une stabilisation et un modelage des structures cellulaires.

Les cellules impliquées sont donc non seulement les cellules endothéliales mais aussi les péricytes et les cellules musculaires pour la structuration de plus gros vaisseaux. Les facteurs moléculaires pro- et antis angiogéniques ont été identifiés (15).

Les tumeurs qui font l'acquisition de cette capacité induisent l'angiogenèse de façon permanente en sécrétant des facteurs angiogéniques tel que le VEGF qui active la prolifération des cellules endothéliales pour vasculariser la tumeur. Cette stimulation dérégulée donne naissance à un réseau vasculaire tumoral désorganisé et anarchique. Une tumeur qui est capable d'induire l'angiogenèse peut croître de façon

démesurée puisqu'elle n'a plus de limite d'approvisionnement. Cette forte croissance tumorale peut asphyxier les tissus sains de l'organe que la tumeur occupe et peut provoquer leur mort, ce qui a pour conséquence de menacer la fonctionnalité de l'organe touché (16).

Pour que la croissance tumorale continue, la tumeur doit acquérir la capacité à stimuler l'angiogenèse. Cette obligation constitue une barrière naturelle contre l'apparition de cancers.

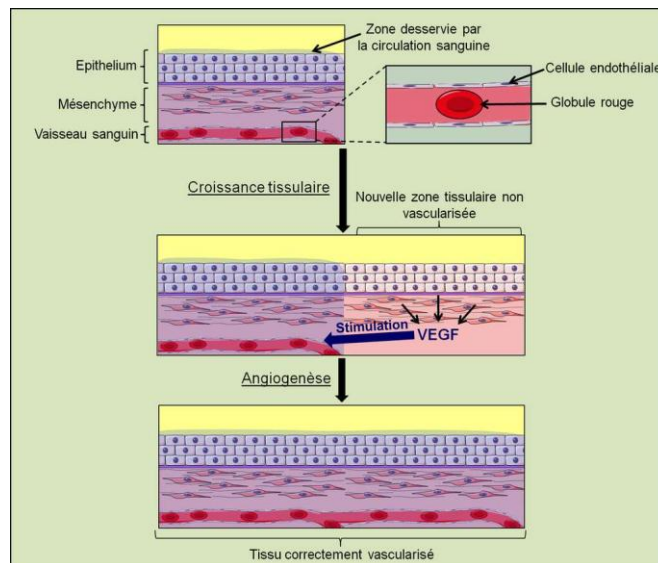


Figure 22: mécanisme de l'angiogenèse

3.1.3 Les métastases osseuses :

La métastase osseuse désigne un cancer qui a pris naissance dans une autre partie du corps et qui s'est propagé aux os. 80% des métastases osseuses sont secondaires à une tumeur maligne dite « ostéophyte » à savoir la localisation primaire. Quand des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primitive et circulent dans le système sanguin ou lymphatique, alors un petit nombre de ces cellules peut se fixer dans d'autres organes et s'y multiplier. Dans le cas de métastase osseuse, la dissémination se fait presque exclusivement par voie sanguine. (17)

Il y a deux catégories de métastase osseuse :

❖ **Métastases ostéolytiques :**

Les **métastases ostéolytiques** se développent lorsque les cellules cancéreuses détruisent une trop grande partie des os. Les os deviennent alors très faibles et des trous peuvent s'y former. Les métastases ostéolytiques surviennent souvent lorsque le cancer du sein se propage aux os (18).

Il se traduit par des aires radio transparentes homogènes où toute structure osseuse est remplacée par un tissu métastatique non perceptible aux rayons. Les métastases ostéolytiques sont surtout le fait des cancers rénaux, thyroïdiens, bronchiques et digestifs. Lors de lésion volumineuse, la nécrose tumorale est fréquente. Elles peuvent se compliquer de fractures spontanées qui sont parfois la première manifestation d'une métastase latente (19).

❖ *Métastases ostéocondensantes :*

Ou encore appelée métastase osteoblastique. Elles se développent lorsque les cellules cancéreuses envahissent les os et provoquent une trop grande formation de cellules osseuses. Les os deviennent alors très denses (sclérosés). Les métastases osteoblastique surviennent souvent lorsque le cancer de la prostate se propage aux os (20).

La forme osteoblastique ou constructive est condensante par sclérose osseuse réactionnelle. C'est l'aspect d'os d'ébène. Plus rare, elle peut être le fait de n'importe quel cancer, mais provient surtout des cancers prostatiques et des cancers mammaires (3 % selon BRUOT). Elle est en général plus diffuse que la métastase ostéolytique, de siège principalement vertébral et pelvien. Elle se complique rarement de fractures spontanées (21).

3.2 L'ostéoporose :

3.2.1 Définition de l'ostéoporose :

L'ostéoporose est une maladie osseuse qui associe à la fois une diminution de la densité de l'os et des modifications de sa microarchitecture. L'os est plus fragile, moins résistant et, par conséquent, le risque de fracture augmente (fractures du col du fémur, du poignet, des vertèbres...).

Les activités de résorption et de formation s'équilibrent et permettent le renouvellement de la structure osseuse. Avec le vieillissement, tant chez la femme que chez l'homme, il y a une diminution « naturelle » de la masse osseuse (22).

3.2.2 Les facteurs de risque de l'ostéoporose :

❖ *Facteurs hormonaux :*

Chez la femme, la chute du taux d'œstrogènes lors de la ménopause induit une accélération de la perte osseuse élémentaire (la moitié de la perte osseuse s'effectue dans les 10 ans suivant la ménopause), alors que chez l'homme la diminution plus progressive des androgènes conduit à une perte osseuse moins importante.

Ce processus va conduire à un amincissement et à une perforation des travées osseuses et donc à la détérioration de la microarchitecture osseuse. Il en résulte une fragilisation du squelette qui ne va plus pouvoir assurer correctement sa fonction de soutien. Cette transformation architecturale de l'os et sa fragilisation conduit également à l'ostéoporose.

❖ *Facteurs génétiques :*

D'après certaines études ; les polymorphismes de certains gènes auraient une importance dans la survenue des fractures comme le gène du collagène de type alpha ou les gènes du récepteur de l'œstrogène ; de la vitamine D.

❖ *Facteurs environnementaux :*

Une bonne alimentation ; l'hygiène de vie et l'activité physique influencent le capital osseux notamment pendant la croissance.

Parmi les facteurs de risque de l'ostéoporose : la consommation chronique d'alcool ainsi le tabagisme ; en effet cela engendre une toxicité sur les cellules ostéoformatrice.

3.2.3 Le traitement de l'ostéoporose :

❖ *Les traitements spécifiques de l'ostéoporose :*

Les médicaments les plus utilisés contre l'ostéoporose sont ceux de la famille des bisphosphonates. Ces molécules freinent l'activité des ostéoclastes, les cellules qui dégradent l'os, limitant ainsi la perte osseuse.

En cas d'ostéoporose liée à l'âge, les bisphosphonates peuvent être administrés par voie orale (alendronate ou risédronate) ou par voie intraveineuse (acide zolédronique). Ces traitements doivent être pris pendant une durée minimale de 3 à 5 ans (23).

❖ *Les traitements préventifs :*

S'il est impossible de modifier certains facteurs de risque d'ostéoporose (l'âge, le sexe féminin, les antécédents familiaux d'ostéoporose), il est possible d'agir sur d'autres, notamment par l'observation de règles d'hygiène de vie.

L'exercice physique a un effet bénéfique sur la DMO. Chez la femme ménopausée, l'activité physique régulière permet de freiner la perte de densité osseuse. Chez les personnes âgées, elle va, de plus, entretenir la musculature et l'équilibre, diminuant ainsi le risque de chute et de fracture.

Chez les adultes carencés, une supplémentation en calcium associée à la vitamine D aide à renforcer les os (mais elle ne constitue pas un traitement suffisant contre une ostéoporose avérée). Le tabagisme et la consommation excessive d'alcool sont, quant à eux, à proscrire car ils favorisent la perte osseuse (23).

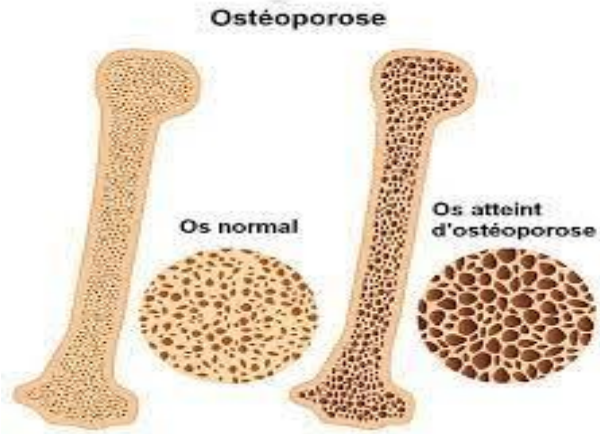


Figure 23: os sain /os atteint d'ostéoporose

CHAPITRE II: LA CHIMIOThERAPIE

1 DEFINITION :

Un traitement du cancer par des substances chimiques qui tuent ou affaiblissent les cellules cancéreuses. Une chimiothérapie est un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps. Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie, souvent associés entre eux pour augmenter l'efficacité du traitement. Ils peuvent être administrés par perfusion, piqûre ou sous forme de comprimés. Les médicaments de chimiothérapie touchent les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules saines qui se divisent rapidement, ce qui peut provoquer des effets secondaires : nausées, vomissements, perte des cheveux, fatigue etc... (24)

Il existe plusieurs types de chimiothérapie définie à la fois par leur objectif et par l'action qu'elles vont avoir sur les cellules cancéreuses on les distingue : **Chimiothérapie néo adjuvante** (Avant la chirurgie), **adjuvante** (Après une chirurgie), **métastatique** (Pour traiter des métastases) et **palliative** (Est utilisée pour les stades avancés dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients)

Il est possible d'administrer les médicaments de chimiothérapie de plusieurs façons :

- ✚ **La voie orale :** Les médicaments sont sous forme de comprimés ou de gélules. Ces comprimés se prennent avant, pendant ou après le repas.
- ✚ **L'injection intraveineuse :** Les médicaments sous forme liquide, sont administrés dans les veines par perfusion, avec une diffusion plus rapide.
- ✚ **L'injection intramusculaire :** Seul un petit nombre de médicaments de chimiothérapie est directement injectable dans le muscle (en intramusculaire)
- ✚ **Autres voies d'administrations :** Dans certains cas, la chimiothérapie est administrée directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme. Ainsi, lorsque des cellules cancéreuses se sont propagées dans la cavité abdominale, elle est administrée dans la cavité péritonéale, ou dans une artère, dans la plèvre ou encore dans le liquide céphalorachidien (on parle d'injection intrathécale) (25).

2 LA CHIMIOThERAPIE CLASSIQUE (CYTOTOXIQUE) :

Les médicaments de chimiothérapie classique détruisent les cellules cancéreuses en agissant sur leurs mécanismes de division, elles permettent d'inhiber la prolifération des cellules tumorales. Les modes d'actions varient selon les types de médicaments. Par commodité, les médicaments ont été rangés dans des classes précises bien que certains d'entre eux puissent avoir une activité préférentielle mais aussi une activité accessoire, on distingue actuellement quatre grandes familles :

2.1 Les agents alkylants :

Sont des composés électrophiles, interagissant avec les bases de l'ADN (adénine, thymine, guanine et cytosine) par le transfert d'un radical alkyle en un ou deux sites. Ils réagissent avec des molécules possédant des radicaux nucléophiles, tels que $-SH$, $-OH$, $-COOH$ ou $-NH$, qu'on retrouve en grande quantité dans les acides nucléiques et les protéines cellulaires ou extracellulaires comme les thiols (système du glutathion, GSH) (26).

2.1.1 Les moutards azotés :

Ont la propriété d'échanger un groupe alkyl contre un proton mobile d'un groupe réactif de l'ADN pour créer une à deux liaisons covalentes avec les bases génomiques. Elles ont la particularité de toutes posséder un atome d'azote, support de la chaîne hydrocarbonée alkylante. Elles sont indiquées dans de multiples cancers (**tableau 1**).

Tableau 1: les moutardes azotées

Tableau 1. Les moutardes azotées.		
DCI	Spécialité	Forme
Melphalan	Alkéran [®]	Cp pelliculé 2 mg Lyoph/sol pour usage parentéral, 50 mg/10 mL
Chlorambucil	Chloraminophène [®]	Gélu 2 mg
Cyclophosphamide	Endoxan [®]	Cp enrobé 50 mg Poudre/sol inj 500 et 1 000 mg
Ifosfamide	Holoxan [®] et génériques Ifosfamide Eg [®]	Poudre/sol inj 1 000 et 2 000 mg Sol perf 40 mg/mL
Chlorméthine	Caryolysine [®]	Sol à diluer pour sol inj/application cutanée à 10 mg

2.1.2 Les nitroso-urées :

Très liposolubles et traversant facilement la barrière hémato-encéphalique, elles sont utilisées dans différents types de cancers. Notons que Zanosar[®] est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes métastatiques des îlots de Langerhans et le traitement des tumeurs carcinoïdes métastasées. Ces antinéoplasiques agissent non seulement par alkylation de l'ADN mais aussi de l'ARN, et plus notoirement par carbamylation de protéine (**tableau 2**).

Tableau 2: les nitroso-urées

Tableau 2. Les nitroso-urées.		
DCI	Spécialité	Forme
Lomustine	Belustine®	Gélule 40 mg
Carmustine	Bicnu® Gliadel®	Poudre/solv pour solution pour perf Implant 7,7 mg
Fotémustine	Muphoran®	Poudre/solv pour solution pour perf
Streptozocine	Zanosar®	Lyoph pour usage parentéral

2.1.3 Les dérivés du platine (organoplatinés) :

C'est en 1965 que Barnett Rosenberg, à l'Université de l'État du Michigan (États-Unis), découvrit l'inhibition de la croissance bactérienne par le platine dont on comprendra ensuite qu'il agit de la même manière qu'un agent alkylant. Plus précisément, les organoplatinés (**tableau 3**) interagissent avec les bases de l'ADN pour former des ponts intra et inter-brins, ce qui interrompt sa synthèse et cause une activité cytotoxique et anti tumorale. Contrairement aux nitroso-urées, les indications sont ici très larges (27)

Tableau 3: les organoplatinés

Tableau 3. Les organoplatinés.		
DCI	Spécialité	Forme
Carboplatine	Carboplatine® (génériques)	Sol pour perf 10 mg/mL (flacons de 5, 15, 45 et 60 mL)
Cisplatine	Cisplatine®	Sol pour perf 1 mg/mL (flacons de 10, 25, 50 et 100 mL) Sol diluer pour perf 25 mg/25 mL
Oxaliplatine	Eloxatine®	Sol diluer pour perf 5 mg/mL (flacons de 10, 20 et 40 mL)
	Oxaliplatine®	Sol à diluer pour perf 5 mg/mL (flacons de 10, 20 et 40 mL) Poudre pour solution pour perf (flacons de 50, 100 et 150 mg)

2.1.4 Les autres agents alkylants :

Diverses autres spécialités (**tableau 4**) sont classées parmi les agents alkylants, mais leurs mécanismes d'action diffèrent quelque peu de celui des antinéoplasiques. Parmi ces molécules, deux composés particuliers sont retrouvés : la mitomycine (Amétycine®), qui fait aussi partie de la famille des antibiotiques, et l'estramutsine (Estracyt®), qui est à lui seul un traitement mixte grâce à son activité complémentaire estrogénique en hormonothérapie.

Tableau 4: les autres agents alkylants

Tableau 4. Les autres agents alkylants.		
DCI	Spécialité	Forme
Mitomycine C	Amétycine®	Poudre pour sol inj 10 et 20 mg Poudre pour sol/irrigation vésicale 40 mg
Dacarbazine	Déticène® et génériques	Poudre pour sol inj 100 et 200 mg
Estramustine	Estracyt®	Gélule 140 mg
Altrétamine	Hexastat®	Gélule 100 mg
Bendamustine	Lévact®	Poudre pour sol à diluer pour perf (flacon de 25 et 100 mg)
Busulfan	Myleran® Busilvex®	Cp à 2 mg Sol pour perf à 6 mg/mL (flacon de 10 mL)
Procarbazine	Natulán®	Gélule 50 mg
Témozolomide	Témodal® et génériques pour les gélules	Gélules 5, 20, 100, 140, 180 et 250 mg Poudre pour perf 2,5 mg/mL (flacon de 100 mg)
Thiotépa	Tépacina® et génériques	Poudre pour sol pour perf 15 et 100 mg
Pipobroman	Vercyte®	Cp 25 mg
Trabectédine	Yondelis®	Poudre pour sol pour perf 0,25 et 1 mg

2.2 Les anti métabolites :

Les anti métabolites sont des analogues structuraux des molécules impliquées dans la synthèse des bases nucléiques. Leur mécanisme d'action est sous-tendu par le concept d'inhibition de la synthèse des constituants de l'ADN, l'objectif étant d'empêcher les cellules de réaliser la réplication de l'ADN. Ce sont, d'une part, des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques, agissant comme leurres car, structurellement semblables aux bases azotées ou aux nucléosides, ils conduisent à des acides nucléiques anormaux et, d'autre part, des analogues foliques capables d'inhiber les réactions de synthèse de ces mêmes composants, réactions qui utilisent les coenzymes foliques lors des nombreuses étapes (28). Cette classe médicamenteuse regroupe trois familles d'antagonistes : les puriques (ou anti puriques), les pyrimidiques (ou anti pyrimidiques) et les foliques (ou anti foliques), voici (**tableau 5**) récapitulatif (27) Comme par exemple le méthotrexate (MTX ou Ledertrexate®) et le pemetrexed (Alimta®) qui sont des anti folates, ou comme le 5-FU ou la cytarabine (cytosinearabinoside, Ara-C, Aracytine®, Cytarbel®, ou Cytosar®) qui sont des anti pyrimidiques, ou encore la 6-mercaptopurine (6-MP, Purinéthol®) et la 6-thioguanine (Lanvis®) qui sont des anti puriques (29).

Tableau 5: les antimétabolites

Tableau 5. Les antimétabolites.		
DCI	Spécialité	Forme
Les antagonistes puriques		
Cladribine	Leustatine® Litak®	Sol inj pour perf 1 mg/mL (flacon de 10 mL) Sol inj par voie sous-cutanée (SC) 2 mg/mL (flacon de 10 mL)
Clofarabine	Evoltra®	Sol pour perf 20 mg/20 mL (flacon de 20 mL)
Fludarabine	Fludara® et génériques	Cp à 10 mg Poudre pour sol inj 50 mg
Mercaptopurine	Purinéthol®	Cp à 50 mg
Nélarabine	Atriance®	Sol pour perf 5 mg/mL (flacon de 50 mL)
Pentostatine	Nipent®	Poudre pour sol inj et pour perf 10 mg
Thioguanine	Lanvis®	Cp sécable 40 mg
Les antagonistes pyrimidiques		
Azacitidine	Vidaza®	Poudre pour suspension inj 25 mg/mL (flacon de 100 mg)
Capécitabine	Xélofa® et génériques	Cp pelliculé 150 et 500 mg
Cytarabine	Aracytine® et génériques Dépocyt®	Poudre pour sol inj 100 mg Lyophilisat pour usage parentéral 500 mg, 1 et 2 g Suspension inj 50 mg
Décitabine	Dacogen®	Poudre pour sol pour perf 50 mg
Fluorouracil	Fluorouracil® (génériques)	Sol pour perf 50 mg/mL (flacons de 5, 10, 20, 50 et 100 mL)
Gemcitabine	Gemzar® et génériques	Poudre pour sol pour perf 200 mg, 1 et 2 g Poudre pour sol pour perf 100 mg/mL, 38,5 et 40 mg/mL
Les antagonistes foliques		
Méthotrexate	Lédertrexate® et génériques	Cp 2,5 mg Sol inj 5 mg/2 mL Sol inj 25 mg/1 mL Sol inj 50 mg/2 mL Sol inj 100 mg/mL Sol inj 500 mg/20 mL
Pémétréxed	Alimta®	Poudre pour sol de perf 100 et 500 mg
Raltitréxed	Tomudex®	Poudre pour sol de perfusion 2 mg

2.3 Les poisons de fuseau :

Les agents du fuseau interagissent avec le cytosquelette cellulaire (**tableau 6**) Au cours de la prophase, chaque centrosome se place à un pôle de la cellule pour initier la polymérisation des tubulines alpha et beta en microtubules pour former le fuseau mitotique. C'est ce fuseau qui capture les chromosomes et les positionne sur la plaque équatoriale métaphasique pour les séparer ensuite en deux jeux égaux. Les anti tubulines interagissent avec les tubulines et bloqueront soit :

- La polymérisation des microtubules, on parle alors de poison du fuseau. Ce sont les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine...)
- La dépolymérisation des microtubules, on parle alors de stabilisant du fuseau. Ce sont les Taxanes (paclitaxel, docétaxel...) (30)

Tableau 6: les agents du fuseau

Tableau 6. Les agents du fuseau.		
DCI	Spécialité	Forme
Les poisons du fuseau : vinca alcaloïdes et analogues, inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline		
Vinblastine	Velbé®	Poudre pour sol inj par voie intraveineuse (IV) 10 mg
Vincristine	Oncovin® et génériques	Sol inj IV 1 mg Sol pour perf 10 mg/mL
Vindésine	Eldisine®	Poudre pour sol inj 1 et 5 mg
Vinflunine	Javlor®	Sol pour perf 25 mg/mL
Vinorelbine	Navelbine® et génériques	Capsules molles 20 et 30 mg Sol inj 10 mg/mL
Les stabilisants du fuseau : taxanes, inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline		
Paclitaxel	Taxol® et génériques	Sol à diluer pour perf à 6 mg/mL
Paclitaxel albumine (dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine)	Abraxane®	Poudre pour suspension inj pour perf 5 mg/mL (flacons de 100 et 250 mL)
Docétaxel	Taxotère® et génériques	Sol à diluer pour perf 160 mg/8 mL, 20 mg/1 mL et 80 mg/4 mL
Cabazitaxel	Jevtana®	Sol à diluer pour perf 60 mg
Les inhibiteurs de la dynamique des microtubules¹		
Eribuline	Halaven®	Sol inj IV 0,44 mg/mL (flacon de 2 mL)

¹ N'appartenant pas à la famille des taxanes, mais à la classe des agents antinéoplasiques de type halichondrine. L'éribuline mésilate est un analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine B, une substance isolée de l'éponge marine *Halichondria okadaei*.

2.4 Les inhibiteurs de topo isomérase :

Les topo isomérase sont des enzymes qui contrôlent la structure topologique de l'ADN, En générant des coupures transitoires dans celui-ci et en catalysant le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer en assurant la condensation / décondensation de l'ADN de l'un (topo isomérase I) ou des deux (topo isomérase II) brins.

- ❖ Les inhibiteurs de la topo isomérase I monomère capable d'agir sur un seul brin de la double hélice comme irinotecan (ou Campto®) et le topotecan (Hycamtin®)
- ❖ Les inhibiteurs de la topo isomérase II e est constituée de plusieurs unités d'homodimères aptes à opérer sur les deux brins de l'ADN comme Doxorubicine (Adriblastine®) et Daunorubicine (Céribidine® Daunoxome®) Épirubicine (Farmorubicine®) etc.... (**Tableau 7**) (27).

Tableau 7: les inhibiteurs des topoisomérases

Tableau 7. Les inhibiteurs des topoisomérases.		
DCI	Spécialité	Forme
Les anti-topoisomérases I : dérivés de la camptothécine		
Irinotécan	Campto® et génériques	Sol à diluer pour perfusion par voie intraveineuse (IV) 20 mg/mL
Topotécan	Hycamtin® et génériques	Gélules 0,25 et 1 mg Poudre pour sol pour perf 4 mg
Les antitopoisomérases II, anthracyclines et apparentés (intercalants)		
Doxorubicine	Adriablastine® et génériques	Sol pour perf 10 mg/5 mL et 50 mg/25 mL
	Caelyx® (sous forme liposomale pégylée)	Lyoph pour sol inj 10 et 50 mg Sol à diluer pour perf 2 mg/mL (flacons de 10 et 25 mL)
	Myocet® (forme liposomale)	Poudre pour sol à diluer pour dispersion pour perf 50 mg
Daunorubicine	Cérubidine® Daunoxome®	Poudre pour sol pour perf 20 mg Dispersion liposomale à diluer injectable 2 mg/mL (flacon de 50 mg)
Épirubicine	Farmorubicine® et génériques	Sol pour perf 10 mg/5 mL, 200 mg/100 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL Poudre pour sol pour perf 50, 10 et 150 mg
Idarubicine	Zavédos® et génériques	Gélule 5, 10 et 25 mg Sol pour perf 5 mg/5 mL, 10 mg/10 mL et 20 mg/20 mL
Mitoxantrone	Novantrone® et génériques	Sol à diluer pour perf 10 mg/5 mL et 20 mg/10 mL
Les anti-topoisomérases II, autres intercalants		
Amsacrine	Amsalio®	Poudre pour sol pour perf 75 mg
Les anti-topoisomérases II, dérivés de la podophyllotoxine		
Étoposide	Celltop®	Capsule 25 et 50 mg
	Étoposide® (génériques)	Sol à diluer pour perf 20 mg/mL Sol pour perf en flacon 100 mg/5 mL et 200 mg/10 mL
	Étopophos®	Lyophilisat pour usage parentéral 100 mg

2.5 Les autres cytotoxiques :

D'autres cytotoxiques sont disponibles : la bléomycine, la d'actinomycine, l'hydroxycarbamide, l'asparaginase, le mitotane et l'anagrélide (**Tableau 8**)

Tableau 8: les autres cytotoxiques

Tableau 9. Les autres cytotoxiques.		
DCI	Spécialité	Forme
Bléomycine	Bléomycine® (génériques)	Poudre pour sol inj 15 mg Poudre pour sol inj 15 000 UI
Dactinomycine	Cosmegen®	Poudre pour sol inj 0,5 mg
Hydroxycarbamide	Hydréa®	Gélule 500 mg
Asparaginase	Kidrolase®	Poudre pour sol inj 10 000 UI
Mitotane	Lysodren®	Comprimé 500 mg
Anagrélide	Xagrid®	Gélule 0,5 mg

3 **LES PROTOCOLESUSUELS :**

✚ Cancer du sein : docétaxel, paclitaxel, vinorelbine, capécitabine, éribuline

- Protocole « CMF » cyclophosphamide, méthotrexate, 5-Fluoro-Uracile
- Protocole « FAC » 5-Fluoro-Uracile, Adriblastine™, cyclophosphamide
- Protocole « FAC » 5-Fluoro-Uracile, Adriblastine™, cyclophosphamide
- Protocole « FAC » 5-Fluoro-Uracile, Adriblastine™, cyclophosphamide

✚ Cancer de l'ovaire : carboplatine, paclitaxel (Taxol), gemcitabine, Caelyx

- Protocole « TC » Taxol™, cisplatine ou carboplatine (Carbo-Taxol)
- Protocole « CC » cyclophosphamide, cisplatine
- Protocole « CHAP » cyclophosphamide, hexaméthylmélamine, Adriblastine™, platine.

✚ Cancer du testicule :

- Protocole « BEP » bléomycine, étoposide ou VP-16, platine
- Protocole « EP » sans la bléomycine

✚ Cancer du poumon : cisplatine, carboplatinevinorelbine, pemetrexed, docétaxel, paclitaxel

- Protocole « EP » Etoposide + cisPlatine
- Protocole « NP » Navelbine™ + cisPlatine

✚ Cancer du côlon : 5FU, capécitabine, oxaliplatine, irinotécan

- FOLFOX ou XeLOX
- FOLFIRI
- FOLFIRINOX

✚ Maladie de hodgkin :

- Protocole « MOPP » moutarde azotée, Oncovin™, procarbazine, prédnisolone
- Protocole « ABVD » Adriblastine™, bléomycine, vinblastine, dacarbazine

✚ Lymphomes non hodgkiniens

- Protocole « ACVBP » adriblastine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, Prédnisone
- Protocole « CHOP » cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, Prednisone

✚ Cancer de la vessie

- Protocole « MVAC » méthotrexate, vinblastine, adriblastine, cisplatine
- Protocole gemcitabine-CDDP

✚ Cancer de la prostate

- Docétaxel, cabazitaxel (31)

4 LA CHIMIOThERAPIE CIBLEE :

Les thérapies ciblées sont de plus en plus couramment utilisées en cancérologie en raison de leur efficacité, y compris contre des tumeurs résistantes à la chimiothérapie conventionnelle telles que le cancer du rein ou les carcinomes hépatocellulaires. L'effet thérapeutique de ces molécules est dit cytostatique car elles agissent en freinant la croissance ou l'expression des oncogènes, par le blocage de cascades de phosphorylations interrompant alors la transduction du signal empêchant ainsi la croissance tumorale (32).

Les thérapies ciblées actuellement utilisées appartiennent essentiellement à 2 grandes classes pharmacologiques : les inhibiteurs extracellulaires (les anticorps monoclonaux) et les inhibiteurs intracellulaires (les inhibiteurs de tyrosine kinases).

4.1 Les anticorps monoclonaux :

Les Ac sont de grosses molécules administrées par voie veineuse. Ils sont spécifiques d'une cible, mais qui ne peut être qu'extracellulaire, Ce sont des immunoglobulines – immunoglobulines G1 pour la plupart qui possèdent une structure et des fonctions similaires à celles des immunoglobulines endogènes. Ils sont spécifiques de leur cible extracellulaire, soit un récepteur transmembranaire (trastuzumab, cétuximab, panitumumab, pembrolizumab, etc.), soit une molécule du milieu extracellulaire (bévacizumab, Ac anti-VEGF (vascularendothélialGrowth factor)

Il existe des Ac chimériques (murins) comme le cétuximab, des Ac humanisés comme le bévacizumab, le trastuzumab ou le pembrolizumab, et des Ac intégralement humanisés comme le panitumumab ou le ramucirumab (33)

4.1.1 *Trastuzumab (Herceptin®) :*

Est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1, dirigé contre HER2 (Human EpidermalGrowth Factor Receptor-2) ses indications thérapeutiques :

Cancer du sein métastatique :

- En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- En association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé

Cancer du sein précoce :

- Après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)
- Après une chimiothérapie adjuvante avec la Doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel

✚ Cancer gastrique métastatique :

- Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique (34).

❖ La Posologie Cancer du sein métastatique :

✓ Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge

✓ Administration hebdomadaire

La dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.

❖ La posologie Cancer du sein précoce :

✓ Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

✓ Administration hebdomadaire

En association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines.

❖ La posologie Cancer gastrique métastatique :

✓ Administration toutes les trois semaines

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

4.1.2 Cétuximab (Erbix®) :

Est un anticorps monoclonal chimérique IgG1, dirigé contre EGFR (Epidermal Growth factor Receptor), ses indications thérapeutiques :

Il est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

- En association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- En association au FOLFOX, en première ligne
- En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.
- En association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique (35)

❖ **La posologie :**

- Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde au moins 1 heure avant l'administration du cétuximab
- Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cétuximab par m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cétuximab par m² chacune.

4.1.3 *Bévacizumab (Avastin®) :*

Est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGF-R1 et VEGF-R2, à la surface des cellules endothéliales, ses indications thérapeutiques :

- Bévacizumab en association à une chimiothérapie à base de fluor pyrimidine, est indiqué chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.
- Bévacizumab en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique.
- Bévacizumab, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique (36).

❖ **La posologie Cancer colorectal métastatique (CCRm) :**

- Avastin est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse

❖ **La posologie Cancer du sein métastatique (CSm) :**

- Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse

❖ La posologie Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm) :

- Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse.

4.2 Les inhibiteurs de tyrosine kinases :

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) sont de petites molécules administrées par voie orale, capables de diffuser en intra cytoplasmique. Leur nom se termine par le suffixe “-nib”. Elles inhibent des protéines à activité tyrosine kinase, qu’il s’agisse de la partie intracellulaire d’un récepteur transmembranaire ou d’une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur. La majorité des ITK ont un spectre d’inhibition plus ou moins large, Par exemple (Imatinib, Sunitinib, Erlotinib, dabrafénib, l’évérolimus, lapatinib etc...)

4.2.1 Imatinib (Glivec®) :

L’imatinib 100 mg gélules, est un inhibiteur puissant ciblant les récepteurs KIT, ABL et PDGFR, qui a démontré une efficacité dans les GIST, caractérisés par leur importante chimiorésistance. Ses indications thérapeutiques :

- ✚ L’imatinib est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) Ph+ nouvellement diagnostiquée ou en phase chronique après échec du traitement par l’interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- ✚ L’imatinib est également indiqué chez l’adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes porteuses de mutations de kit non résécables et/ou métastatiques. L’efficacité de l’imatinib dans les GIST est basée sur les taux de réponses objectives.

L’imatinib est administré par voie orale. Dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), chez les patients en phase chronique, la posologie recommandée est de 400 mg/j en phase accélérée et de 600 mg/j en crise blastique. Chez l’enfant, la posologie est ajustée en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Les doses journalières recommandées sont de 260 mg/m² dans la LMC en phase chronique et de 340 mg/m² en phase avancée. Le traitement peut être divisé en deux prises quotidiennes (37)

4.2.2 Sunitinib (Sutent®) :

Le sunitinib est un inhibiteur puissant de la phosphorylation multi cible, c’est-à-dire ayant des propriétés inhibitrices sur plusieurs récepteurs, à savoir VEGFR-1, VEGFR-2, FLT3, Kit, PDGFR- α PDGFR- β . Ses indications thérapeutiques :

- ✚ Sutent est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
- ✚ Sutent est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte.
- ✚ Sutent est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.

Dans les GIST et les MRCC, la dose de Sutent recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Dans les pNET, la dose de Sutent recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique préétablie (38)

4.2.3 Erlotinib (Tarceva®) :

L'Erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1, l'EpidermalGrowth factor Receptor (EGFR), également connu comme HER1. Ses indications thérapeutiques :

- ✚ L'Erlotinib est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.
- ✚ Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

La posologie quotidienne recommandée est de 150 mg à prendre au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas pour les Patients atteints d'un (CBNPC).

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association à la gemcitabine pour les Patients atteints d'un cancer du pancréas (39).

4.2.4 . Lapatinib (Tyverb®) :

Tyverb 250 mg, comprimés pelliculés, est un inhibiteur de tyrosine kinase d'administration orale, ciblant à la fois les récepteurs HER et HER2. Ses indications thérapeutiques :

- Tyverb est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :
 - ✚ En association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique

- ✚ En association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs.
- **Posologie de Tyverb en association avec la capécitabine** : La posologie recommandée de Tyverb est de 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu.
- **Posologie de Tyverb en association avec le trastuzumab** : La posologie recommandée de Tyverb est de 1000 mg (soit quatre comprimés) en une prise par jour, en continu (40).

4.2.5 . Sorafénib (Nexavar®) :

Nexavar 200 mg, comprimés pelliculés, inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 et PDGFR- β). Ses indications thérapeutiques :

- ✚ Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.
- ✚ Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

La dose de Nexavar recommandée chez l'adulte est de 400 mg de Sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg). Il est recommandé d'administrer le Sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de Sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas (41).

Tableau 9: liste des 43 thérapie ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015

THÉRAPIES CIBLÉES	
INHIBITEURS INTRACELLULAIRES (PETITES MOLÉCULES)	INHIBITEURS EXTRACELLULAIRES (BIOMÉDICAMENTS)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE	AC DIRIGÉS SUR RTK MEMBRANAIRE
Afatinib ^{BM}	Cetuximab ^{BM}
Axitinib	Panitumumab ^{BM}
Osimertinib ^{BM} (ATU de cohorte)	Pertuzumab ^{BM}
Bosutinib ^{BM}	Ramucirumab
Cabozantinib	Trastuzumab ^{BM}
Ceritinib ^{BM}	Trastuzumab emtansine ^{BM}
Cobimetinib ^{BM}	
Crizotinib ^{BM}	
Dabrafenib ^{BM}	
Dasatinib ^{BM}	
Erlotinib ^{BM}	AUTRES BIOMÉDICAMENTS
Everolimus	Aflibercept
Gefitinib ^{BM}	Bevacizumab
Ibrutinib	Denosumab
Idelalisib	
Imatinib ^{BM}	
Lapatinib ^{BM}	
Lenvatinib	
Nilotinib ^{BM}	
Nintedanib	
Palbociclib (ATU de cohorte)	
Pazopanib	
Ponatinib ^{BM}	
Regorafenib	
Ruxolitinib	
Sonidégib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Temsirolimus	
Trametinib ^{BM}	
Vandetanib	
Vemurafenib ^{BM}	
Vismodégib	
AUTRES INHIBITEURS ENZYMATIQUES	
Olaparib ^{BM}	

5 L'HORMONOTHERAPIE :

Traitement du cancer qui vise à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse. Certains cancers sont hormonosensibles : la croissance de leurs cellules est activée par une hormone. Ils peuvent donc, dans certains cas, être traités par une hormonothérapie qui va empêcher l'action de l'hormone sur les cellules cancéreuses et donc, freiner ou stopper le développement du cancer. L'hormonothérapie peut être administrée seule comme traitement principal ou avec d'autres traitements (31).

5.1 Les Types d'hormonothérapie :

Il existe plusieurs types d'hormonothérapie qui modifient les taux d'hormones dans le corps, on emploie :

5.1.1 Les corticostéroïdes (stéroïdes) :

Pour traiter des cancers comme le lymphome, la leucémie et le myélome multiple. On les associe souvent à d'autres agents chimiothérapeutiques pour accroître leur efficacité. La prednisone, la dexaméthasone (Decadron, Dexasone), l'hydrocortisone et la méthylprednisone (Medrol) sont des types de corticostéroïdes.

5.1.2 L'hormone thyroïdienne :

Interrompt la croissance des tumeurs thyroïdiennes après la chirurgie ou la radiothérapie visant à traiter un cancer de la glande thyroïde. On l'emploie aussi pour remplacer les hormones thyroïdiennes dans le corps lorsqu'on a enlevé la glande thyroïde. La lévothyroxine (Synthroid, Eltroxin) est une hormone thyroïdienne.

5.1.3 Les analogues de la somatostatine :

Sont des médicaments qui font baisser la quantité d'hormones produites et libérées par les tumeurs neuroendocrines (TNE). On y a recours principalement pour maîtriser les symptômes du syndrome carcinoïde. L'octréotide (Sandostatin, Sandostatin LAR) est un analogue de la somatostatine.

5.1.4 Les hormones sexuelles (reproduction) :

Dans le traitement des cancers qui ont besoin d'hormones mâles ou femelles pour croître, les suivants :

- ✚ **L'androgène** : est une hormone mâle à laquelle on a recours pour traiter un cancer du sein. La fluoxymestérone (Halotestin) est un médicament androgénique.
- ✚ **L'œstrogène** : est une hormone femelle qu'on peut employer pour traiter le cancer de la prostate métastatique et le cancer du sein métastatique. Le diéthylstilbestrol (DES) est un médicament œstrogénique.
- ✚ **Le progestatif** : est une hormone femelle. On l'emploie pour traiter le cancer du sein et parfois le cancer de l'utérus (endomètre) et le cancer de la prostate. La médroxyprogestérone (Provera) et la mégestrol (Megace) sont des types de progestatifs.
- ✚ **Les anti-androgènes** sont employés pour traiter le cancer de la prostate. Le bicalutamide (Casodex), le flutamide (Euflex) et le nilutamide (Anandron) sont des types d'anti-androgènes.

- ✚ **Les anti-œstrogènes** comprennent les inhibiteurs œstrogéniques et les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE). On les emploie pour traiter le cancer du sein, le cancer de l'utérus et le cancer de l'ovaire. Le fulvestrant (Faslodex) et le tamoxifène (Nolvadex, Tamofen) sont des types de médicaments anti-œstrogéniques.
- ✚ **Les inhibiteurs de l'aromatase** sont employés pour traiter le cancer du sein et le cancer de l'ovaire chez les femmes qui ont terminé la ménopause. L'anastrozole (Arimidex), l'exémestane (Aromasin) et le létrozole (Femara) sont des types d'inhibiteurs de l'aromatase (31).

6 L'IMMUNOTHERAPIE :

L'immunothérapie est une méthode de lutte contre le cancer qui englobe tous les traitements qui encouragent les défenses immunitaires du patient à attaquer le cancer. Contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie, l'immunothérapie ne cible donc pas directement les cellules cancéreuses mais collabore avec le système immunitaire afin de les éliminer. Pour renforcer ses défenses contre les cellules cancéreuses. Elle peut être utilisée comme monothérapie, mais elle peut aussi être combinée avec d'autres traitements. À l'heure actuelle, l'immunothérapie est toujours administrée par injection ; elle n'existe pas sous forme de pilule (25).

6.1 Les Types d'immunothérapie :

Il existe plusieurs formes d'immunothérapie et les chercheurs continuent à trouver de nouveaux moyens de renforcer le système immunitaire. La liste ci-après est donc provisoire et reprend les principaux traitements disponibles à l'heure actuelle.

6.1.1 Les anticorps monoclonaux :

Sont produits naturellement par le système immunitaire mais peuvent aussi être fabriqués en laboratoire. Ils sont capables de se fixer aux bactéries, aux virus et aux cellules cancéreuses, mais uniquement sur des parties très spécifiques. Les anticorps monoclonaux sont utilisés à la fois par l'immunothérapie et par la thérapie ciblée (que nous abordons déjà dans partie thérapie ciblés).

6.1.2 L'immunothérapie non spécifique :

L'immunothérapie non spécifique a recours à des cytokines, des facteurs de croissance et d'autres substances pour renforcer le système immunitaire afin qu'il puisse combattre le cancer. On peut citer

- ✚ **L'interféron, L'interleukine** : qui sont des types de cytokine, On a recours à l'interféron alfa pour traiter le mélanome et certains types de cancer du sang comme le lymphome non hodgkinien et la leucémie myéloïde chronique (LMC) et On a parfois recours à l'interleukine-2 pour traiter le cancer du rein et le mélanome aussi.
- ✚ **Les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF)** : sont des facteurs de croissance des cellules sanguines qui incitent la moelle osseuse à produire plus de granulocytes et de macrophages.

6.1.3 *Inhibiteurs du point de contrôle immunitaire :*

Le système immunitaire empêche normalement les **cellules T**, un type de cellule immunitaire, d'attaquer les cellules normales en ayant recours à des protéines appelées points de contrôle. Les points de contrôle font partie d'une voie de signalisation que le système immunitaire emprunte pour ralentir, ou freiner, une réaction immunitaire. Certaines cellules cancéreuses peuvent envoyer des signaux qui embrouillent les cellules T en activant une voie de signalisation des points de contrôle et en les empêchant d'attaquer les cellules cancéreuses. Cela permet au cancer de continuer à se développer puisque les cellules cancéreuses se cachent du système immunitaire.

6.1.4 *Les vaccins thérapeutiques :*

Les cellules cancéreuses peuvent échapper à la surveillance du système immunitaire. Le vaccin thérapeutique consiste à injecter au patient des composants dérivés des cellules cancéreuses. Ces composés ont la particularité d'être immunogènes, c'est-à-dire capables de **déclencher une réaction immunitaire efficace contre le cancer**. Le procédé reste à perfectionner, mais des essais en cours, notamment dans le cancer du poumon non à petites cellules et les cancers gastrointestinaux, devraient participer à améliorer son efficacité.

6.1.5 *La thérapie cellulaire :*

Il s'agit d'injecter au patient certaines de ses cellules immunitaires qui ont été préalablement prélevées et manipulées en laboratoire pour **agir contre les cellules cancéreuses**. Ces cellules modifiées portent le nom de **cellules CAR-T** et leur injection est utilisée dans le cadre du traitement de certains types de leucémies et de lymphomes. D'autres indications sont en cours d'étude pour renforcer le potentiel de cette approche hautement personnalisée.

6.1.6 *Les immunomodulateurs :*

Les immunomodulateurs renforcent le système immunitaire, mais nous devons faire plus de recherches pour comprendre comment ils y parviennent. Les immunomodulateurs comprennent les médicaments suivants : thalidomide (Thalomid), lénalidomide (Revlimid) et

pomalidomide (Pomalyst). On y a recours pour traiter le myélome multiple et certains autres types de cancer.

6.1.7 Autres immunothérapies courantes :

Diverses autres immunothérapies méritent également d'être citées : (**Bacille de Calmette-Guérin (BCG)**) et **L'imiquimod (25)**.

7 LES ANTI-RÉSORPTIFS :

Les anti-résorptifs, se sont des médicaments qui bloquent la résorption osseuse ostéoclastiques sont indiqués dans le traitement des maladies osseuses caractérisées par une hyper-résorption osseuse, locale ou diffuse, aussi Ils jouent un rôle important dans la prise en charge des métastases osseuses. D'où on trouve principalement les bisphosphonates et dénosumab dont leur efficacité n'est plus à démontrer (42).

7.1.1 Les Bisphosphonates :

Certains risques sont toutefois liés à leur utilisation dont l'ostéonécrose des maxillaires, Sa prévalence est faible en cas d'ostéoporose mais plus importante dans le contexte oncologique. Le processus physiopathologique n'est pas complètement élucidé mais certains facteurs de risque sont identifiés, dont l'extraction dentaire qui précède souvent cette complication, La prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire et la plupart du temps un traitement conservateur est privilégié, donc il est important d'identifier les patients à risque et d'appliquer des mesures préventives. En 2003, Marx a été le premier à décrire la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par bisphosphonates. Depuis, le nombre de cas rapportés ne cesse d'augmenter.

7.1.2 Présentation :

Les bisphosphonates (BP) sont des analogues synthétiques non métabolisés de pyrophosphates (inhibiteurs de la minéralisation osseuse), Leur structure de base est représentée par une chaîne phosphate-carbone-phosphate P-C-P, où l'atome de carbone vient remplacer l'atome d'oxygène rendant la liaison non hydrolysable. Le carbone ayant la possibilité d'accueillir 4 liaisons covalentes, deux chaînes latérales R1 et R2 y sont liées. La chaîne R1 est responsable de l'affinité des bisphosphonates avec le tissu osseux. La chaîne R2 est responsable du blocage de l'activité des ostéoclastes (42).

Les bisphosphonates se caractérisent par une demi-vie squelettique extrêmement longue, d'environ dix ans et qui varie selon les composés. Les bisphosphonates peuvent être administrés per os ou par voie intraveineuse. Doivent être administrés debout ou assis, à jeun (30 minutes avant ou au moins 3 heures après un repas), accompagné d'un grand verre d'eau peu minéralisée, il est conseillé de ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise. Le

café, le thé, le jus d'orange, les antiacides et les produits riches en calcium comme le lait sont à éviter car ils diminuent l'absorption des bisphosphonates.

❖ *Ses indications :*

Parmi les pathologies touchant le remodelage certaines sont bénignes telles que l'ostéoporose et la maladie de Paget et d'autres malignes comme l'hypercalcémie maligne, le myélome multiple et les métastases ostéolytiques ou ostéocondensantes des tumeurs (du sein, du poumon, de la prostate etc...) (43) voici un (**tableau 10**) récapitulatif.

Tableau 10: bisphosphonates commercialisés en France (44)

DCI	Princeps	Puissance relative sur la résorption osseuse	Indications	Voies d'administration	Posologie
Bisphosphonates de 1^{re} génération					
Etidronate	Didronel®	1	Ostéoporose	Orale	400 mg/sem per os
Clodronate	Clastoban® Lytos®	10	Oncologie et hématologie	Orale, IV Orale	2400 à 3200 mg/j per os ou 300 mg/j IV
Tiludronate	Skelid®	10	Maladie de Paget	Orale	
Bisphosphonates de 2^e génération					
Pamidronate	Aredia®	100	Oncologie et hématologie, maladie de Paget	IV	30, 60, 90 mg/mois IV
Alendronate	Fosamax® Fosavance®	1 000	Ostéoporose	Orale	5 ou 10 mg/j ou 35 ou 70 mg/sem per os
Bisphosphonates de 3^e génération					
Risédronate	Actonel®	5 000	Ostéoporose, maladie de Paget	Orale	35 mg/sem per os
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	10 000	Ostéoporose Oncologie et hématologie	Orale, IV IV	50 mg/sem ou 150 mg/mois per os
Zolédronate	Zometa® Aclasta®	20 000	Oncologie et hématologie, ostéoporose, maladie de Paget	IV IV	4 mg/mois IV 5 mg/an IV

❖ *Ostéochimionécrose et le maxillaire :*

La mâchoire a une vascularisation et un taux de renouvellement cellulaire plus importants que d'autres os, par la présence des dents qui nécessitent un remodelage fréquent.

Ces caractéristiques conduisent à une concentration en bisphosphonates supérieure à celle des autres os. Par ailleurs, la cavité orale est un environnement poly bactérien, qui subit des microtraumatismes intenses. L'os des maxillaires est séparé de cet environnement seulement par une muqueuse fine et le périoste, une barrière très fragile. En 2006, les premiers cas des bisphosphonates en dehors de la région orale ont été décrits, favorisant l'hypothèse qu'il s'agit d'une complication osseuse systémique (45).

7.2 Le DénoSUMab :

Le dénoSUMab, anticorps monoclonal indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, chirurgies osseuses.) et les traitements des métastases osseuses faisant suite aux tumeurs solides. Son utilisation est actuellement en pleine expansion au détriment des bisphosphonates. Toutefois, ce traitement entraîne aussi des effets secondaires au niveau de la cavité buccale et expose les patients au risque d'ostéochimionécrose (OSN) des maxillaires.

7.2.1 Présentation :

C'est un anticorps monoclonal humain (IgG2) qui se fixe sur le RANK ligand exprimé par les cellules stromales et les ostéoblastes, à la manière de l'ostéoprotégérine. Ceci va empêcher le RANK ligand de se fixer à son récepteur RANK présent à la surface des précurseurs ostéoclastiques induit la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Il en résulte une puissante inhibition de la maturation des ostéoclastes et de l'activité ostéoclastique (46).

Le dénoSUMab est administré par voie sous-cutanée. Il est commercialisé sous deux formes :

- ✚ Le Prolia® est administré à raison d'une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois indiqué pour les traitements anti-ostéoporotiques. Sa demi-vie sérique est de 26 jours. De ce fait, 6 mois après la dernière injection, pour 53% des patients traités par Prolia® on ne retrouve plus aucune trace du principe actif dans le sang. Enfin, ni l'âge, ni le sexe, ni l'origine ethnique ni la gravité de la maladie ostéoporotique du patient n'influencent l'absorption, la distribution et l'élimination du principe actif (47). Avec supplémentation de façon adaptée de calcium et la vitamine D.
- ✚ L'Xgeva® est injecté à la dose de 120 mg toutes les 4 semaines, Dans le cadre des tumeurs osseuses à cellules géantes, le fabriquant recommande de réaliser des injections de 120 mg à J8 et J15 du premier mois de traitement puis de faire une injection de 120 mg toutes les 4 semaines. Sa demi-vie sérique moyenne est de 28 jours.
- ✚ Avec supplémentation d'au moins 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D chez tous les patients (sauf en cas d'hypercalcémie)

Contrairement aux bisphosphonates, le dénoSUMab ne présente pas de stockage osseux. En effet, si la demi-vie sérique des bisphosphonates est courte, de quelques heures, sa demi-vie osseuse varie de 5 à 10 ans (48). Cette différence de réversibilité confère au dénoSUMab un net avantage dans la gestion des effets secondaires osseux et dans la nécessité d'une intervention en cours de traitements. Six mois après l'arrêt du traitement par Xgeva® ou Prolia®, quasiment plus aucun effet ne sera visible sur le remodelage osseux, alors qu'il faudrait 5 à 10 ans pour obtenir le même effet avec les bisphosphonates (47).

Le Dénosumab (Prolia® et Xgeva®) étant composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, il est métabolisé et éliminé par les voies de clairance de l'immunoglobuline, après avoir été dégradé en petits peptides et en acides aminés individuels. Par conséquent les insuffisances rénales et hépatiques n'ont pas d'influence sur son élimination. Ces données ont été confirmées, par une étude clinique menée sur 55 personnes à différents stades d'insuffisances rénales. Cependant aucune étude n'a été menée sur des insuffisants hépatiques (47).

7.2.2 Les indications

- ✚ **Prescription dans le cadre de l'ostéoporose :** L'ostéoporose est une maladie squelettique diffuse. Toutefois, on observerait une amélioration de la densité osseuse, avec le dénosumab, supérieure aux bisphosphonates.
- ✚ **Prescription dans le cadre de la maladie de Paget :** La maladie de Paget est une maladie osseuse localisée à progression lente. Elle se caractérise par une accélération du remodelage osseux des os atteints.
- ✚ **Prescription en cancérologie :** Les métastases osseuses sont des tumeurs secondaires issues de la migration, par voies lymphatiques ou hémotogènes. L'Xgeva®, est la molécule la plus prescrite en oncologie, Le Prolia® a aussi obtenu une autorisation de mise sur le marché, lors de perte 30 de la densité osseuse liée à un traitement hormono-ablatif prescrit dans la prise en charge d'un cancer de la prostate. Un traitement concomitant à base de calcium et de vitamine D, doit être instauré, sauf en cas d'hypercalcémie. Les patients doivent recevoir au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour.
- ✚ **Tumeurs osseuses à cellules géantes (TCGO) :** Il s'agit de lésions qualifiées de bénignes rares, apparaissant à l'épiphyse des os longs, particulièrement du fémur. Elles touchent essentiellement les adultes entre 20 et 40 ans, un traitement par Xgeva® est recommandé à raison : de deux doses d'attaques de 120 mg au 8 -ème et 15 -ème jour du premier mois de traitement, puis d'une dose de 120 mg à renouveler toutes les 4 semaines (47).

7.2.3 Les Contre-indications :

Dans certains cas, il conviendra de prendre des précautions. C'est le cas pour les insuffisants rénaux. Il n'est pas nécessaire chez ces patients d'adapter la posologie. Toutefois en cas d'insuffisance rénale sévère, il faudra mettre en place une surveillance accrue de la calcémie, Dans d'autres cas, le traitement ne pourra pas être mis en place. Il conviendra alors de choisir une autre molécule (47).

- En pédiatrie : aucun essai n'a été mené chez les enfants, à l'exception des adolescents (13-17 ans) présentant des tumeurs osseuses à cellules géantes (TCGO) dont le squelette présentait une pleine maturité.
- Lors d'hypersensibilité : Il ne peut être prescrit chez les patients présentant une allergie aux principes actifs ou aux excipients.

- En cas d'hypocalcémie, le traitement devra être suspendu. Ce dernier ne pourra être instauré ou repris qu'après correction de la calcémie.
- En présence d'une lésion non cicatrisée résultant d'une chirurgie bucco-dentaire.
- Lors d'OCN des maxillaires le traitement sera suspendu.
- Xgeva® et Prolia® ne peuvent être prescrits de manière concomitante.
- Xgeva® comme Prolia® ne peuvent être prescrits en même temps qu'un bisphosphonates quel qu'il soit.
- Enfin, il ne peut être prescrit chez la femme enceinte, l'innocuité de la molécule n'ayant pu être démontrée à ce jour.

8 LES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOThERAPIE SUR LA CAVITE BUCCALE :

Comme tout médicament efficace, les produits de chimiothérapie peuvent entraîner des effets indésirables qui varient en fonction de la nature du médicament et de la sensibilité des personnes.

Les thérapeutiques anti-cancéreuses peuvent ainsi causer des dommages directs aux tissus mous et durs des structures orales (mucite, xérostomie, dysgueusie, ostéochimionécrose, etc...) Alors que leur toxicité systémique peut donner lieu à des dommages indirects. Ces complications buccales secondaires, multiples et variées, peuvent apparaître rapidement ou tardivement et être réversibles ou non.

8.1 Les conséquences au niveau des muqueuses buccales :

8.1.1 Les mucites buccales :

Les mucites sont des lésions inflammatoires de la muqueuse oro-pharyngée résultant de la toxicité des traitements anti-cancéreux. Touchant 20 à 40% des patients sous chimiothérapie conventionnelle, 80 % des patients recevant un conditionnement myéloablatif en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (49)

La mucite affecte plus particulièrement les muqueuses non kératinisées : face interne des joues et des lèvres, plancher buccal, voile du palais, face ventrale et bords de la langue.

8.1.2 Hyposialie – Asialie et Xérostomie :

Lors des chimiothérapies, le symptôme de bouche sèche est présent chez 88% des patients à un stade avancé de la maladie cancéreuse et chez 77% des patients en soins palliatifs, en hospice et en gériatrie (50).

Les effets de la chimiothérapie sur la sécrétion salivaire demeurent méconnus. Selon certains auteurs, les agents de chimiothérapie donneraient lieu à une dilatation canalaire, à une dégénérescence des cellules acineuses, à la formation de kystes et à une inflammation dans le tissu glandulaire engendrant une réduction de la sécrétion salivaire. Après le traitement, le flux salivaire revient à la normale. Parfois, l'hyposialie persiste mais n'entraîne pas de sensation importante de sécheresse buccale (51).

8.1.3 Les ulcérations :

L'ulcération correspond à une perte de substance profonde avec destruction de l'épithélium buccal et de la partie supérieure du chorion, contrairement à l'érosion plus superficielle, qui ne touche que l'épithélium



Figure 24: ulcération aphtoïde sous inhibiteur de mTOR (52).

8.1.4 La Langue géographique :

La langue géographique, ou glossite migratoire bénigne, correspond à une variation clinique de l'exfoliation physiologique de la langue. De découverte fortuite, les premiers cas de langue géographique sous thérapies ciblées ont été décrits avec le bévacicumab. Mais d'autres cas ont été rapportés sous sunitinib, Sorafénib, axitinib ou encore pazopanib (53,54)



Figure 25: langue géographique chez un patient traité par bevacizumab (54).

8.1.5 Réactions lichénoïdes :

Les réactions lichénoïdes sont un groupe hétérogène de lésions de la muqueuse buccale. Cliniquement, ces réactions lichénoïdes ne diffèrent pas de celles observées dans le lichen

plan, avec association de lésions réticulées, d'atrophie et d'ulcérations inflammatoires. Les muqueuses jugales et la langue sont principalement atteintes. Des lésions lichénoïdes sont régulièrement associées aux traitements par imatinib. Elles peuvent apparaître seules ou en relation avec des lésions lichénoïdes cutanées (55)



Figure 26: lésion lichénoïde diffuse

8.1.6 Les infections :

Ces infections sont les complications les plus importantes et les plus menaçantes, elles peuvent être bactériennes, fongiques ou virales et résultent des effets immunosuppresseurs des molécules utilisées (56)

❖ Bactériennes :

Les cellulites, Les ostéites, Les abcès dentaires, Les parodontopathies, Les thrombophlébites.

❖ Fongiques :

Le principal germe responsable des infections buccales fongiques est *Candida Albicans*, on parle alors de candidose.

- **La candidose buccale :** est une mycose superficielle due à des levures, du genre *Candida Albicans*, saprophytes buccaux qui deviennent pathogènes ; ils adhèrent à la surface de l'épithélium par des matériaux polymères extra cellulaires et pénètrent par la libération d'enzymes. Elle se manifeste sous plusieurs formes

➤ **Les formes aigues ou Muguet :**

C'est la candidose pseudomembraneuse, s'annonce par une sensation de goût métallique ou de cuisson bientôt suivie par l'apparition de macules rouges sur la face interne des joues et des lèvres, la langue, le palais et le voile. Un enduit blanchâtre apparaît d'abord au centre des macules. Elles sont facilement détachables au raclage ou à l'abaisse langue sans saignement.

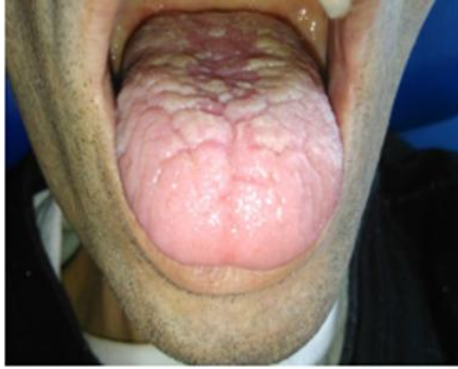


Figure 27: candidose pseudomembraneuse

➤ **Les formes chroniques :**

✚ **La forme chronique diffuse :**

C'est la forme aiguë du muguet qui est passée à la chronicité, les lésions sont très adhérentes et ne peuvent être enlevées par raclage, et l'érythème est habituellement moins vif.

✚ **La forme chronique en foyers :**

La Chéilite angulaire ou Perlèche candidosique : se présente sous forme d'érythème, de fissuration, et de croûtes au niveau des commissures des lèvres. Elle se prolonge sur le versant rétro commissural et la face interne de la joue, elle peut être isolée ou associée aux autres formes de candidoses chroniques. En général, elle est bilatérale, tenace et récidivante.



Figure 28: perlèche bilatérale

❖ ***Les infections virales :***

Herpès simplex virus, La varicelle et zona.

8.2 Les conséquences au niveau du tissu osseux : l'ostéochimionécrose des maxillaires :

La définition de l'ostéonécrose de l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, utilisée pour les bisphosphonates, peut l'être pour les thérapies ciblées : « présence d'os exposé dans la région maxillofaciale depuis plus de 8 semaines, chez des patients traités, ou ayant été traités par la molécule, sans notion de radiothérapie sur la région ».

Les manifestations cliniques de l'ostéochimionécrose sont nombreuses :

Douleur, œdème localisé, mobilité dentaire, halitose, suppuration, exposition osseuse, infection des tissus mous. L'os exposé est dur et rugueux, d'une couleur blanc jaunâtre ou grisâtre (55)

Plusieurs molécules entraînent une augmentation du risque d'apparition d'ostéochimionécrose :

- ✚ Le sunitinib, utilisé dans le traitement de tumeurs solides seul ou en association avec des bisphosphonates, conduit à une modification de l'angiogenèse, du remodelage osseux et de la cicatrisation. Il est impliqué dans des cas d'apparition d'ostéonécrose seul ou en association. L'ostéonécrose peut être précédée par l'apparition d'une mucite, qui serait un facteur aggravant. Les effets toxiques du sunitinib seraient réversibles après l'arrêt du traitement.
- ✚ Le bevacizumab entraîne un retard de cicatrisation qui peut entraîner une ostéonécrose par altération de la vascularisation.
- ✚ Le dénosumab, utilisé dans le traitement de l'ostéoporose et les métastases osseuses, conduit à une dysfonction du remodelage osseux pouvant induire une ostéonécrose en cas de traumatisme ou d'infection. 3 à 10% des patients traités seraient touchés (57)
- ✚ Un cas d'ostéonécrose a été rapporté sous évérolimus. Cela ne suffit pas à conclure que cette molécule entraîne une augmentation du risque d'ostéonécrose (58).



Figure 29: exposition buccale d'os nécrotique chez les patients sous denosumab

CHAPITRE III: OSTEOCHIMIONECROSE

1 HISTORIQUE :

En 2003, Marx est le premier à publier une série de cas présentant une ostéonécrose de la mâchoire survenue lors d'un traitement par bisphosphates.

Cependant, au 19ème siècle, une affection similaire a touché les travailleurs de l'industrie du phosphore blanc ou du phosphore jaune, fabriquant des allumettes, des feux d'artifices et de l'armement (59).

La fabrication industrielle des allumettes a commencé en 1833. En 1845, 22 cas d'ostéonécrose des maxillaires (Phossyjaw) ont été rapportés dans une usine viennoise par LORINSOR. En quelques années, le nombre de manufactures d'allumettes croit en Europe, parallèlement à l'incidence des nécroses de la mâchoire parmi les travailleurs.

Environ 11% des personnes exposées aux vapeurs de phosphore blanc sont touchées. La durée moyenne entre la première exposition et le diagnostic est de 5 ans (59).

La mandibule (60% des cas) et le maxillaire sont les seuls os affectés. L'absence d'antibiotiques à cette époque rend cette pathologie très meurtrière : 20% des travailleurs atteints décèdent d'une septicémie ou d'une méningite (59).

En 1906, la fabrication des allumettes avec du phosphore blanc ou jaune a été interdite par l'accord de Berne (60).

L'histoire se répète pendant la période 1939-1945 (second guerre) avec l'utilisation du phosphore blanc dans l'industrie de l'armement qui avait entraîné un grand nombre des nouveaux cas d'ostéochimionécrose des maxillaires.

L'introduction des normes de sécurité au travail a permis une diminution importante du nombre de cas et, depuis les années 60, ils demeurent exceptionnels (61,62).

2 LA NOMENCLATURE :

Malheureusement, la nomenclature du processus dont il est question est devenue un amalgame confus et polyglotte d'acronymes et de mots. Le terme simple d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM), sans modification, est peut-être le plus courant.

Cependant, Migliorati a été le premier à proposer de désigner la maladie comme une ostéochimionécrose (63). Cette désignation continue à avoir un certain cachet en raison du nombre croissant de médicaments associés à la maladie. Ainsi que de sa similitude avec la désignation bien connue de l'"ostéoradionécrose". Néanmoins, aucun de ces termes n'est totalement satisfaisant, les détracteurs du terme ostéochimionécrose déclarant qu'il n'implique qu'une chimiothérapie oncologique.

L'ostéonécrose de la mâchoire liée à la prise de médicaments (MRONJ) est le dernier terme proposé par l'Association américaine de chirurgiens oraux et maxillo-facial (AAOMS) (64). Dans leur document de synthèse, l'ostéochimionécrose (ONM) sera préférée indépendamment du quel que soit le médicament impliqué (63).

3 DEFINITION :

La définition de l'ostéochimionécrose a été établie en 2009 et avoir une actualisation en 2014 par AAOMS (American association of oral and maxillofacial surgeons) (64).

Selon cette dernière un patient atteint d'ONM présente les caractéristiques Suivants :

- ✚ Patient ayant reçu ou étant en cours de traitement avec une molécule antiresorptif ou anti-angiogénique.
- ✚ Avec une exposition osseuse ou un os probablement atteint avec fistule orale ou extra-orale dans la région maxillo-faciale qui ne cicatrise pas et persiste au-delà de huit semaines, après la première constatation par le praticien.
- ✚ Sans aucun antécédent de radiothérapie dans la région maxillo-faciale.
- ✚ Sans antécédent de métastases osseuses des mâchoires.

4 LA PHYSIOPATHOLOGIE :

Bien que le premier cas d'ostéochimionécrose ait été rapporté il y a plus de 10 ans, la physiopathologie de la maladie n'a toujours pas été élucidée. Plusieurs grandes hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer ce phénomène, mais aussi sa localisation particulière au niveau des maxillaires.

4.1 Susceptibilité de la mâchoire a l'ostéonécrose :

On pense que ce sont les particularités, anatomiques et physiologiques, des os de la mâchoire qui les rendent susceptibles de développer des lésions nécrotiques. (65).

L'incorporation osseuse des bisphosphonates ne se fait pas de manière homogène : elle est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux au moment de leur administration. Ils se concentrent donc de façon plus importante au niveau des zones de croissance ou en cours de cicatrisation, des sites tumoraux et des os possédant naturellement un fort taux de remodelage (66). Les os de la mâchoire sont soumis à de fortes contraintes mécaniques (mastication, bruxisme) et présentent ainsi un remodelage 10 fois supérieur à celui du tibia (67–69). Ce sont donc des sites préférentiels d'incorporation pour les bisphosphonates (70)¹². Cependant, il n'existe pas aujourd'hui d'étude amenant la preuve d'une concentration supérieure en bisphosphonates dans les os de la mâchoire (71).

De plus, la mandibule est le seul os comportant des artères terminales. Par conséquent elle est plus vulnérable face aux phénomènes ischémiques, et donc à l'action anti angiogénique des bisphosphonates. Enfin les traumatismes fréquents et la proximité de la flore commensale buccale rendent les os de la mâchoire particulièrement sensibles aux complications inflammatoires et infectieuses (72–74).

4.2 Mécanisme de développement de l'ostéonécrose :

Un certain nombre de mécanismes potentiels pourraient être impliqués dans le développement de l'ONM ; dont on trouve les phénomènes d'inhibitions ostéoclastiques, d'action anti-angiogénique et les phénomènes inflammatoires et infectieux (67,75).

4.2.1 Théorie del'hypo cellularité :

Les bisphosphonates ont pour principal effet d'induire l'apoptose des ostéoclastes, ce qui aboutit à une diminution du remodelage osseux. L'accumulation de bisphosphonates dans l'os, l'inhibition ostéoclastique et donc le blocage du remodelage osseux seraient à l'origine de la formation de l'ostéonécrose (67,76–80).

4.2.2 Théorie de l'hypovascularisation :

La seconde hypothèse fréquemment évoquée repose sur l'action anti-angiogénique des bisphosphonates qui inhibent la prolifération des cellules endothéliales, la formation de capillaires et le taux circulant de V.E.G.F. Cette hypothèse pourrait expliquer l'incidence importante de l'ostéonécrose au niveau de la mandibule qui est un os sensible aux phénomènes ischémiques car il vascularisé par des artères terminales (67,76–80).

4.2.3 Théorie infectieuse :

Les os maxillaire et mandibulaire sont en contact étroit avec la muqueuse de la cavité buccale et donc avec un milieu très septique. La présence de bactéries de type actinomyces

pourrait favoriser la résorption osseuse par la libération de protéases et de substances acides. Cette colonisation bactérienne par la flore buccale associée à un remodelage osseux diminué pourrait être la cause ou un facteur favorisant l'ostéonécrose (67,76–80).

4.2.4 Théorie toxique envers les tissus mous :

Les bisphosphonates auraient un effet toxique sur les tissus mous du tractus digestif ainsi que sur la muqueuse buccale, ce qui expliquerait l'apparition d'une déhiscence de la muqueuse qui provoquerait une contamination bactérienne et un retard de la cicatrisation, aboutissant au développement de l'ostéonécrose (67,76–80).

4.2.5 Théorie des micro fractures :

Les os maxillaires subissent un remodelage osseux physiologique important lors de leurs fonctions (mastication) et/ou para fonctions (bruxisme), ce qui explique que la concentration et donc les effets des bisphosphonates y soient plus élevés que dans d'autres sites osseux. L'inhibition du remodelage osseux et donc de la capacité de réparation peut provoquer des micro fractures physiologiques lors des contraintes mécaniques, ce qui favoriserait l'ostéonécrose (67,76–80).

5 ETIOPATHOGENIE :

5.1 Les facteurs déclenchants :

5.1.1 Avulsion dentaire :

Extraction dentaire est considérée comme le facteur déclenchants majeur responsable de développement d'ONM (ostéochimionécrose des maxillaires) à cause de défaut du remodelage osseux (64). Plusieurs études ont rapporté que l'avulsion dentaire est responsable de l'installation de 52 à 61 % ONM (64) ; cependant, les chiffres sont très variés d'une étude à l'autre mais tous s'accordent sur le fait qu'il s'agit le facteur le plus important.

Selon American association of oral and maxillo-facial surgeon (AAOMS) ; le risque de survenue d'ONM est multiplié en moyen par sept (de 5,3 à 21 en fonction des études) en cas des gestes dentaires invasives et le délai moyen d'apparition d'ONM après un acte chirurgical est de 6 mois (81).

Ainsi ; il est montre que ce risque d'ONM peut être considérablement réduit avec un protocole et des mesures <<préventifs >> selon de nombreuses études. Une récente étude prospective faite par M. Mozzati& V. Arata& G. Gallesio en 2013 (82) n'a montré aucun cas d'ONM et confirme ça.

5.1.2 La mise en place des implants :

La chirurgie implantaire est une thérapeutique incontournable aujourd'hui ; mais Comme avulsion dentaire elle présente un grand risque de développer une ONM surtout chez les patients traités avec du bisphosphonates.

Le nombre rapporté de cas d'ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates est corrélé le plus souvent à l'administration intraveineuse du produit (76,83–86).

Selon l'académie américaine de parodontologie, si le patient est sous bisphosphonates par voie intraveineuse, les actes invasifs intéressant l'os comme la chirurgie implantaire doivent être évités excepter en cas d'absolue nécessité (76,83–86).

Parmi les recommandations, il existe un consensus sur la contre-indication des implants chez les patients atteints de cancer et traités par bisphosphonates par voie intraveineuse, car la thérapie implantaire peut être considérée comme un acte invasif qui doit être évité afin de prévenir le risque d'apparition d'une ostéonécrose (76,83–86).

L'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé) considère que les implants dentaires sont formellement contre-indiqués chez les patients traités par bisphosphonates en intraveineuse. Chez les patients traités par bisphosphonates en intraveineuse, toute sorte de chirurgie buccale invasive doit être évitée (87).

Par contre, en ce qui concerne les bisphosphonates par voie orale, Selon des nombreuses études, il semble que le risque de développer une ostéochimionécrose est faible chez les patients traités par BP oraux pour une pathologie osseuse, ainsi qu'il n'existe aucune recommandation contre indique formellement la mise en place des implants (87,88).

Récemment, le « Canadian Consensus Practise » (2008) a recommandé que l'on suspende le traitement des patients traités par bisphosphonates oraux entre 3 et 6 mois avant toute procédure invasive, y compris la mise en place d'implants, et ce jusqu'à la cicatrisation afin de permettre le rétablissement du turn-over osseux pour plusieurs mois et ainsi favoriser l'ostéo-intégration (89).

Selon « American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons », chez les patients atteints d'ostéoporose, si la prise de bisphosphonates oraux est inférieure à 3 ans, il n'y a pas de contre-indication mais si la prise est supérieure à 3 ans ou si elle est inférieure à 3 ans et associée à des corticoïdes, une suspension du traitement est recommandée 3 mois avant la pose d'implants et cela jusque 3 mois après (90).

Cependant, sachant que les bisphosphonates ont une demi-vie osseuse très longue (parfois supérieure à 10 ans), il est vraiment nécessaire de suspendre le traitement car la rémanence des bisphosphonates fixés sur le tissu osseux est importante.

Enfin, Quel que soit le mode de prise des bisphosphonates, le risque de développer une ostéochimionécrose induite par la mise en place d'implants dentaires est présent, et

probablement plus important qu'on ne peut le croire ; Et vu que ça tous les patients candidats à une chirurgie implantaire doit avoir un entretien minutieux et strict.

5.1.3 Les Autres Actes Invasives :

D'autres facteurs tels que la chirurgie parodontale, la chirurgie endodontique sont retrouvés aussi comme facteurs déclenchants d'une ostéonécrose chez des patients qui ont consommé des médicaments antiresorptifs.

Cependant, le risque développé par ces derniers reste inconnu en absence des données de confirmation, mais tout laisse à croire que ce dernier est probablement comparable à celui d'une avulsion dès qu'une exposition osseuse à lieu lors du geste (64,91).

5.2 Les facteurs de risques :

5.2.1 Les facteurs locaux :

❖ Hygiène bucco-dentaire :

Il paraît évident qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire est un élément favorable à la survenue d'une ONM. De manière générale, elle est associée au biofilm dentaire retrouvé sur l'ensemble des surfaces orales comportant un nombre important de bactéries organisées, capables de se développer et d'entraîner des infections voire des surinfections, par exemple sur une exposition osseuse spontanée. Et surtout les actinomycètes (bactéries anaérobies à gram positif) (64,88,92,93).

❖ Les particularités anatomiques :

Les protubérances osseuses dans la sphère buccal sont recouvertes d'une fine épaisseur de muqueuse, ainsi, une irritation, prothétique par exemple, répétée peut entraîner une exposition de l'os sous-jacente ainsi contribuer à l'apparition d'ONM (94).36

Cependant, une étude faite par Marx et coll. Montre que 39% des ostéonécroses spontanées surviennent au niveau de Tori (95).

Ainsi d'autres études retrouvent que L'ONM survient le plus souvent à la mandibule (73%) et majoritairement dans son niveau postérieur. Les cas d'ONM au maxillaire sont retrouvés dans 22,5% et dans 4,5% l'ONM se situe à la fois au maxillaire et à la mandibule ; et ça correspondre aux exostoses, les Tori linguaux ou palatins et les crêtes mylo-hyoïdiennes (64,88).

❖ *Les pathologies orales pré- existantes :*

Les maladies inflammatoires (gingivite et parodontite), les pathologies parodontales ou encore les pathologies péri-apicales sont des facteurs de risque bien identifiés d'après l'AAOMS (64) Dont chez les patients cancéreux avec ONM, une maladie dentaire inflammatoire préexistante était un facteur de risque dans 50 % des cas (64).

Ainsi que L'étude de Marx et al, montre le rôle primordial des comorbidités dentaires suivantes : parodontie 84% ; carie dentaire 28,6% ; abcès dentaires 13,4% ; traitements endo canaux 10,9% ; dans l'installation des ONM (96).

❖ *Porte des prothèses dentaire :*

Le port de prothèse accroît le risque de blessures traumatiques, et de ce fait augmente le risque d'apparition de nécrose. C'est d'autant plus vrai en présence d'exostoses tels que les Torimandibulaires ou tout autre forme d'excroissances osseuses (64).

Vahtsevanos et All ont suivi 1621 patients cancéreux et traités par BP intraveineux. Ils ont conclu que le risque de survenue d'ONM était multiplié par deux chez les porteurs de prothèses. En effet, une prothèse amovible inadaptée est responsable de lésions de la muqueuse entraînant une porte d'entrée pour les bactéries. Une cicatrisation retardée par frottement de l'intrados sur la zone a lieu. Cependant cette non cicatrisation pourrait être imputée à l'hypothétique toxicité des BP sur les tissus mous qui aurait un effet direct sur les kératinocytes et les fibroblastes (64).

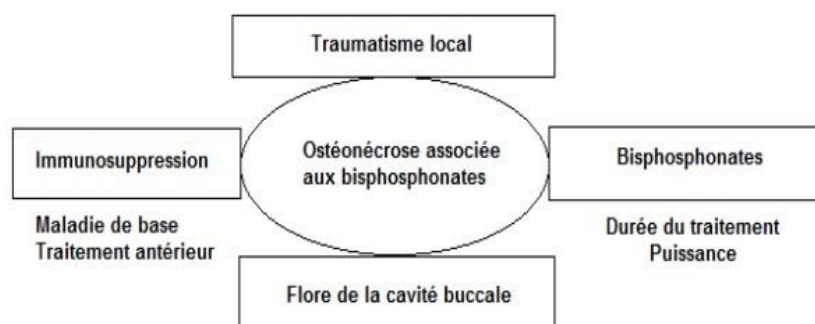


Figure 30: facteurs associés à l'apparition de l'ostéonécrose des maxillaires (97)

5.2.2 Les facteurs généraux :

❖ *Utilisation des bisphosphonates :*

➤ **Type de molécule :**

La composition de la molécule de bisphosphonate prescrite est un élément prépondérant dans le développement d'une ostéonécrose. Cette dernière est décrite exclusivement avec l'utilisation des amino bisphosphonates dont le zolédronate, le pamidronate, l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate (67).

Selon l'American Society of Clinical Oncology, le zolédronate est l'un des inhibiteurs de la résorption osseuse parmi les plus puissants, propriété à l'origine d'une forte incidence d'ONM (98).

Tous les BP n'entraînent pas le même risque de survenue d'une ONM. L'intensité des effets osseux liés à la présence d'une fonction azotée pourrait expliquer que les BP de deuxième et troisième générations 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 (99). L'acide zolédronique, en plus de son action antirésorbante, a également un effet anti angiogénique qui pourrait constituer un cofacteur étiopathogénique important pour le développement de l'ONM (100)

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 (101).

➤ **Durée de l'exposition et dose cumulée :**

La dose cumulée qui représente la dose totale de bisphosphonates administrée avant l'apparition de l'ostéonécrose, constitue sans doute le facteur de risque le plus important pour le développement de l'ostéonécrose.

Le risque d'ONM croît de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BP (80). Le risque cumulé passe en moyenne de 1 % après 12 mois de traitement à près de 11 % après 48 mois (102).

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 (103) or le risque de développer une ONM est proportionnelle à la dose cumulée (100)

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 (104,105). 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 (100,101,106. 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 (104,107,108).

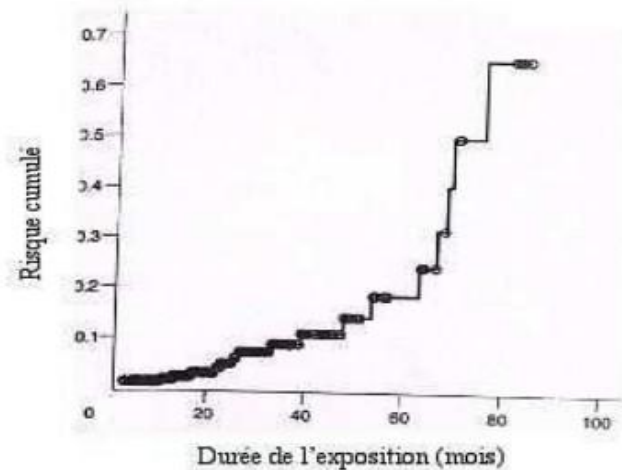


Figure 31: augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose en fonction de la dose cumulée, donc en fonction du temps de traitement (67)

❖ Age :

L'incidence de l'ONM est nettement plus élevée chez les personnes âgées, l'âge moyen de survenue étant de 62 ans (109,111).

Il est permis de penser que l'explication vient uniquement du fait que les pathologies malignes et l'ostéoporose surviennent en règle générale de manière accrue chez les sujets âgés (69).

Cependant cette théorie ne semble pas suffire ; en effet, les enfants souffrant d'ostéogénèse imparfaite se voient administrer des Bps injectables pendant de longues périodes (souvent plusieurs années) ; or une étude (112). Sur une cohorte de 64 enfants atteints par cette maladie et traités depuis plusieurs années a montré qu'aucun d'eux n'a développé d'ONM (et pourtant 1/3 des enfants avaient subi des actes de chirurgie dentaire risqués dans l'année et certains avaient reçu des doses cumulées de Bps supérieures à celles que des adultes atteints d'ONM avaient eu même reçus).

Il semble alors possible que l'ONM épargne les sujets jeunes en phase de croissance et n'atteigne que des sujets dont le remodelage osseux est déjà préalablement diminué.

❖ *Sexe :*

L'AAOMS indique qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative en termes d'incidence des ONM en fonction du sexe (110), alors que certains auteurs relèvent une nette prédominance féminine des ONM (113–115) ; mais cela peut être due au fait que les Bps sont plus utilisés chez les femmes que chez les hommes.

❖ *Pathologies associées :*

➤ **Pathologies tumorales :**

La présence d'une pathologie maligne quelle qu'elle soit est un facteur de risque plus important de déclencher une ONM que les pathologies ostéoporotiques ou la maladie de Paget (116).

Chez les patients atteints de pathologie maligne et traités par Bps, on a remarqué que les individus souffrant de myélome multiple ont au moins deux fois plus de risque de développer une ONM que les patientes qui sont touchées par un cancer du sein (104) ; le risque est en fait plus élevé avec le myélome multiple qu'avec tout autre type de cancer.

On peut expliquer ce phénomène car la mâchoire est rarement le siège de métastases osseuses issues de tumeurs solides, alors que le myélome multiple a une tendance plus forte à se développer au niveau des maxillaires. Les Bps ayant tendance à se fixer dans les zones de résorption (avec une forte activité ostéoclastique) ils se concentrent probablement plus dans la mâchoire des patients atteints de myélome de Kahler, d'où une incidence plus élevée (117) 59

➤ **Pathologies concomitantes :**

a. Diabète :

Le diabète semble être un facteur de comorbidité important dans le développement d'ONM chez les patients traités par BPs

En effet, Chez les patients diabétiques on constate des altérations de la microarchitecture osseuse liée à des problèmes d'ischémie terminale, une diminution des cellules endothéliales, une augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes, une augmentation de l'inflammation et diminution des défenses immunitaires ; ce qui provoque un retard de cicatrisation et entraîne par suite un risque de survenue d'ONM chez un patient traité par BPs (80,118).

Une étude réalisée en 2013, montre que sur 46 patients atteints d'ONM, 67,4% était diabétique ou avait une glycémie élevée à jeun (64,119).

b. Insuffisance rénale :

Les bisphosphonates étant principalement éliminés par voie rénale, il se pourrait également qu'une insuffisance rénale, même minime, entraîne une plus grande et plus rapide accumulation des bisphosphonates dans le tissu osseux, et donc un plus grand risque d'ostéonécrose de la mâchoire (72,120).

c. Autres pathologies :

La présence de pathologies telles que l'anémie (Hbinf.a 10g/dl) (121,122), Hypertension artérielle (80,81) les coagulopathies (121–123) les hypoprotidémies, hypercholestérolémie (61), hyperthyroïdie, maladies systémiques inflammatoires (arthrite rhumatoïde) (64,88,124) 6,30,66 ou d'autres problèmes métaboliques est souvent associée à l'évolution des cancers et/ou à leurs traitements. Elles sont considérées comme des co-facteurs favorisant l'ostéonécrose.

❖ Médicaments associés :

➤ **Corticothérapie :**

Les corticoïdes en cure prolongée sont parfois associés au traitement de certains cancers. Il a été prouvé qu'ils augmentent le risque de survenue des ONM. Leur effet immunosuppresseur ralentit la cicatrisation et modifie la microflore buccale, augmentant alors le risque d'infection par voie orale et donc la surinfection au niveau d'un site d'exposition osseux (64,124).

➤ **Traitement anti angiogénique :**

Le traitement concomitant par des médicaments possédant des propriétés anti angiogéniques (thalidomide, bortezomib, bevacizumab, sunitinib...) pourrait aussi accroître le risque de développer une ONM. (69,125,126).

En décembre 2010 et janvier 2011, 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 (127). L'impact potentiel de l'activité anti angiogénique 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® (81), précisant que l'activité anti angiogénique puissante de ce médicament pourrait amplifier l'inhibition du remodelage osseux exercée par les amino-BP piégés dans la matrice minéraleostéonécrotique 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.

➤ **Autres traitements concomitants :**

Au même titre que la corticothérapie prolongée ; les chimiothérapies cytotoxiques, les immunosuppresseurs et l'hormonothérapie, augmentent le risque de survenue d'un ONM. En effet, ils diminuent les possibilités de cicatrisation et de défenses (64,124,128).

❖ *Les habitudes de vie :*

➤ **Tabac et alcool :**

Le tabac et l'alcool ont une action néfaste sur la vascularisation et en particulier sur la micro vascularisation. Ils affectent également le système immunitaire humoral, l'immunité cellulaire et les systèmes inflammatoires, ce qui favorise ainsi l'infection et la nécrose osseuse des os maxillaires (64,114,129).

Wessel et coll. (2008) ont rapporté un risque plus élevé d'ONMBPs chez les patients fumeurs traités par aminoBPs IV. Ce facteur n'est pas suffisamment documenté dans la population ostéoporotique traitée par voie orale mais, comme les effets délétères du tabac sur la cicatrisation osseuse sont bien connus, il doit être considéré comme facteur de risque dans toute population (130).

➤ **Obésité :**

L'obésité nécessite l'emploi de doses plus importantes de chimiothérapie et corticothérapie, ce qui accroît le risque de nécroses. De plus ces patients développent des forces masticatoires importantes, qui entraînent une succession plus importante de microtraumatismes (80,131,132).

❖ *Facteurs génétiques :*

Des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) pourraient être associés au risque de développement d'ONM. La plupart de ces SNP sont situés dans des régions du gène associé au remodelage osseux, à la formation du collagène ou à certaines pathologies osseuses. Katz a rapporté un taux d'ONM de 57% quand des SNP étaient présents au niveau de cinq gènes impliqués dans le turn-over osseux. Dans une vaste étude du génome, Nicoletti a montré que les patients avec un SNP dans le gène RBMS3 (associé à la densité osseuse et à la formation du collagène) étaient 5,8 fois plus susceptibles de développer une ONM. Dans une étude qui a analysé les polymorphismes liés à l'activité de synthèse de diphosphate de farnésyl (enzyme spécifiquement inhibé par les BP) une corrélation positive a été établie avec le statut de porteur et la survenue d'ONM. Collectivement, ces études suggèrent qu'une sensibilité de la lignée germinale aux BP peut exister (64).

American Dental Association (ADA)	American Association Of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)	American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)
Liés aux médicaments		
Traitement par des BPs par IV	Puissance du BP (zoledronate>pamidronate>BPs oraux)	BPs par IV
Utilisation prolongée de BPs oraux	Longue durée de traitement par BPs oraux (>3 ans)	Durée d'exposition aux BPs (BP oraux>3 ans)
Utilisation croisée d'oestrogènes ou de glucocorticoïdes	Corticothérapie	Glucocorticoïdes
Médicaments chimiothérapeutiques	Agents chimiothérapeutiques	Thérapie anticancéreuse
Locaux		
Procédures dentaires qui traumatisent l'os	Chirurgies dentoalvéolaires	Avulsion dentaire
Torus et autres exostoses osseuses	Mandibule>maxillaire (2/1)	Chirurgie concernant l'os alvéolaire
Traumatismes de prothèses dentaires	Zones de muqueuse fine recouvrant des proéminences osseuses	Traumatisme intra-oral
Maladies parodontales	Pathologies orales associées	Mauvaise adaptation des prothèses dentaires
Présence d'infection orale	Mauvaise hygiène orale	Pathologies dentaires ou parodontales préexistantes
Mauvaise hygiène orale	Intoxication à l'alcool et/ou au tabac	Intoxication à l'alcool et/ou au tabac
Antécédent de radiothérapie		
Présence de myélome ou de métastases de cancers au niveau du site ON		
Démographiques et systémiques		
Plus de 65 ans	Augmentation de l'âge	Facteur de comorbidité (c'est-à-dire la malignité)
Cancer	Origine: Caucasienne	Cancer
Diabètes	Cancers : myélome multiple>cancer du sein> autres cancers	
Degré d'immunosuppression	Diagnostic ostéopénie/ostéoporose associé à un cancer	
	Diabètes	

Tableau 11: les facteurs de risque de l'ONM d'après Novince et col (2009) (133)

6 INCIDENCE :

La fréquence de survenue des ostéochimionécrose est difficile à évaluer car elle augmente avec le temps. Elle serait différente selon la molécule prescrite, la posologie et la durée du traitement.

En 2004 (125) l'International Myeloma Foundation (I.M.F.) répertorie 1203 cas présentant une affection maligne (myélome et cancer du sein) et traités par bisphosphonates administrés en intraveineuse. Une incidence globale de survenue d'une ostéochimionécrose est calculée à 6,2%.

Bamias et coll. (2005) (104) réalisent une étude prospective entre 1997 et 2003 avec un suivi jusqu'en 2005 sur 252 patients traités par bisphosphonates pour des métastases ostéolytiques et arrivent à une incidence de 6,7% des patients qui ont développé une ostéochimionécrose.

En 2006, Zervs et coll. recensent 28 cas d'ostéochimionécrose chez 254 patients traités par bisphosphonates pour un myélome (125), conduisant à une fréquence de 9%.

Selon l'étude de Mavrokoki et coll. (2007), la fréquence de survenue d'une ostéochimionécrose chez des patients traités par zolédronate ou pamidronate pour une affection maligne varie de 0,88 à 1,15%. Cette fréquence change et varie de 6,67 à 9,1% après un acte chirurgical. Pour les patients traités par alendronate pour une ostéoporose, la fréquence de survenue varie de 0,01 à 0,04%. Elle change et varie de 0,09 à 0,34% en cas d'avulsion dentaire (67,134).

Madrid et coll. (2007) (135) indique que l'incidence de l'ostéochimionécrose pourrait atteindre 5 à 11% parmi les patients traités par bisphosphonates administrés par voie intraveineuse. Sambrook et coll. (2006) font état d'une incidence de l'ostéochimionécrose, chez des patients traités par alendronate administré par voie orale, de 0,1% (121).

D'après l'AFSSAPS (99) en ce qui concerne les patients traités par bisphosphonates en intraveineuse pour des pathologies malignes, l'incidence des ostéochimionécroses varierait selon les données publiées de 0,8 à 12%. Pour l'ostéoporose et la maladie de Paget, l'incidence des ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates pris par voie orale serait estimée à 1 pour 100 000 patients traités par an.

Une revue de la littérature de Woo et coll. (2006) fait état d'une prévalence de l'ostéochimionécrose de 6 à 10 % chez des patients traités pour des affections malignes (125) Khosla et coll. (2007) (91) 33 estiment le risque d'ostéochimionécrose maxillaire sous biphosphonate oral entre 1 pour 10 000 et 1 pour 100 000 patients traités par année et entre 1 et 10 pour 100 patients traités par bisphosphonates administrés par voie intraveineuse.

La série de 4019 patients de Hoff et coll. (2006) traités par bisphosphonates administrés en intraveineuse montre une incidence estimée entre 1 et 3% (136).

Une étude prospective de Badros et coll. en 2006 (76) rapporte une incidence globale de 6,7% dans le cas d'un traitement pour une affection maligne.

Selon Bilezikian J.-P. (2006), dans le cadre d'un traitement par voie orale, l'incidence estimée est très faible, entre 1/40 000 et 1/100 000 patients par an (76).

Selon Rizzoli et coll. (2008), le risque de développer une ostéochimionécrose due aux bisphosphonates oraux est de 1/20 000 patients traités (137).

D'après Magremanne et coll., une nécrose sur 10 serait due à la prise de bisphosphonates oraux (138).

En moyenne, on va retrouver une incidence des ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates administrés en intraveineuse de l'ordre de 1 à 12% et une incidence des ostéochimionécroses dues aux bisphosphonates oraux de l'ordre de 0,001 à 0,34% cependant la plupart des études se basent sur de petits effectifs mais permettent de donner un ordre de grandeur de l'incidence réelle et du risque que représente les traitements par bisphosphonates. (**Tableau12**).

Aussi, Selon AAOMS en ce qui concerne les patients atteints de cancer exposés au dénosumab, un RANK L, le risque d'ONM varie de 0,7 % à 1,9 % (70 à 90 cas pour 10 000 patients et **1%** pour les patients traités par biphosphate (64).

Donc, le risque d'ONM chez les patients cancéraux exposés au dénosumab est comparable au risque d'ONM chez les patients exposés au bisphosphonates (64).

Tableau 12: recueil des incidences chez différents auteurs de l'ostéochimionécrose due aux bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse

Auteurs	Année	Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates oraux	Incidence des ostéonécroses avec bisphosphonates en i-v
I.M.F.	2004		6,2%
Bamias et coll.	2005		6,7%
Zervas et coll.	2006		9%
Sambrook et coll.	2006	0,1% avec alendronate	
Woo et coll.	2006		6 à 10%
Badros et coll.	2006		6,7%
Hoff et coll.	2006		1 à 3%

Khosla et coll.	2007	0,001 à 0,01%	1 à 10%
Bilezikian et coll.	2006	0,001 à 0,0025%	
Mavrokoki et coll.	2007	0,01 à 0,04% sans chirurgie 0,09 à 0,34% avec avulsion	0,88 à 1,15% sans chirurgie 6,67 à 9,1% avec chirurgie
Madrid et coll.	2007		5 à 11%
AFFSAPS	2007	0,001%	0,8 à 12%
Rizzoli et coll.	2008	0,005 %	

7 DIAGNOSTIC :

7.1 Diagnostic positive :

Le diagnostic d'ONM s'établit principalement par l'observation clinique. L'évaluation radiologique est un complément de diagnostic, il permet également de suivre l'extension du processus nécrotique. Le diagnostic précoce d'ONM est parfois difficile car l'ensemble des signes peut être identique à d'autres pathologies dentaires ou parodontales.

7.1.1 Les signes cliniques :

La symptomatologie de cette maladie n'est pas très spécifique et l'aspect clinique est très variable (113). L'atteinte osseuse peut être asymptomatique ou générer des douleurs importantes jusqu'à une perte de sensibilité le plus souvent dans la région du nerf alvéolaire inférieur, selon l'étendue de la ou des zones de nécroses.

Cliniquement, la présentation de cette ostéonécrose peut aller de l'alvéole avec un retard important de cicatrisation ou d'une petite zone osseuse dénudée jusqu'à la nécrose massive de toute la mâchoire (97).

Le plus souvent chez les patients présentant une ostéochimionécrose associée aux bisphosphonates, on retrouve une zone osseuse dénudée, dure et de couleur blanc-jaunâtre présentant une surface rugueuse, indolore et qui ne saigne pas, avec parfois une fistule muqueuse avec ou sans écoulement purulent. Il n'y a aucune tendance à la guérison spontanée (67).



Figure 32: ostéochimionécrose du maxillaire chez une patiente présente un cancer du sein traité avec du denosumab pour une métastase osseuse et hépatique

❖ *Phase de latence fonctionnelle :*

Cette phase dure de quelques semaines à des mois, et l'ostéonécrose peut être asymptomatique durant cette période (139).

❖ *Phase de début :*

Il est parfois difficile de reconnaître les signes d'ostéonécrose sous bisphosphonates à un stade débutant.

Les lésions deviennent symptomatiques lorsqu'elles s'infectent ou en cas de traumatisme des tissus mous

Certains signes peuvent apparaître avant l'aspect cliniquement évident d'ostéonécrose : modification des tissus parodontaux, ulcère muqueux ne cicatrisant pas durant la période physiologique de cicatrisation de la muqueuse (2 à 3 semaines), mobilité ou perte dentaire, et infection des tissus mous non expliquée (139).

❖ *La phase d'état :*

À ce stade, l'aspect clinique peut simuler un abcès dentaire, une douleur dentaire banale ou une ostéomyélite ce qui est source d'erreurs diagnostiques.

L'affection peut être asymptomatique dans 31,1% des cas selon Marx et al (95) ou peut se manifester par des signes fonctionnels :

- Douleurs inconstantes parfois très vives
- Perte inexpliquée ou mobilité importante de dents
- Tuméfaction des tissus mous, sensation de lourdeur
- Fistules muqueuses ou cutanées avec suppuration.
- Erythème de la muqueuse gingivale.
- Trismus dans les formes mandibulaires postérieures.
- Exposition osseuse dans la cavité buccale qui est le plus caractéristique de

L'ONM.

- Expulsions de séquestres osseux.
- Halitose.
- Hypoesthésie labio-mentonnière (140).

Selon Yoneda et col, le signe clinique important pour le diagnostic de ONMBP est la présence d'os alvéolaire exposé au maxillaire et/ou à la mandibule.

D'autres symptômes cliniques, apparaissant souvent dans ONMBP et sont présentés dans le (**Tableau 13**). (141)

Tableau 13: signes et symptômes supplémentaires associés aux ONMBP d'après Khosla et col (142)

Douleurs
Tuméfaction
Paresthésie
Suppuration
Ulcération des tissus mous
Fistule intra-orale
Fistule extra-orale
Perte de dents
Lésions radiographiques : radioclarité, radioopacité ou image mixte

Parmi ces symptômes, les hypo/paresthésies et anesthésies de la lèvre inférieure (signe de Vincent) sont dérivées d'un dysfonctionnement du nerf alvéolaire inférieur. Otto et col. Ont rapporté que le signe de Vincent était un symptôme précoce de l'ONMBP qui se produit avant l'exposition de l'os (143).

7.1.2 Les signes radiologiques :

Les signes radiologiques de l'ostéonécrose sont peu spécifiques et souvent absents au début de l'évolution (67). Les bisphosphonates augmentent la densité radiologique de l'os dans un premier temps en diminuant le remodelage osseux.

Cet aspect perdure en général plusieurs mois dans les maxillaires malgré le développement d'une ostéonécrose et ce n'est qu'après une longue évolution que l'on observera une image ostéolytique mal définie avec une hyper-transparence osseuse régionale et parfois des condensations en motte qui correspondent aux séquestres d'os nécrotiques qui se déminéralisent lentement (144,145).

La présence d'une densification de l'os alvéolaire est un témoin inconstant de l'imprégnation par les bisphosphonates.

❖ Panoramique dentaire :

La radio panoramique nous permet d'apprécier la sphère orale dans son ensemble. Elle constitue le premier acte radiographique à réaliser en cas de suspicion d'OSN (146).

Les signes typiques d'une OSN sont les suivants (147) :

- Une ostéolyse
- Une sclérose : elle est observée à tous les stades de la pathologie (ONM)

La sclérose peut être de plusieurs types ; soit focale, distinct du processus de cicatrisation alvéolaires, ou alors diffuse et donc s'étendre sur une plus grande partie du maxillaire ou de la mandibule.

- Un épaissement des bords alvéolaires, de la lamina dura et des corticales
- Un rétrécissement du canal mandibulaire (liée à la sclérose de l'os environnant)
- Mais aussi un retard de la cicatrisation au niveau des alvéoles d'extractions avec des alvéoles persistantes. Dans les cas avancés d'ONM des séquestres osseux sont visibles. Cependant les petits séquestres, ne sont eux, pas visibles sur une radio panoramique.

La radio panoramique seul n'est pas suffisante car elle a tendance à sous -estimer l'étendue des lésions (**figure 34**).



Figure 33: patiente 51 ans atteinte d'une ostéonécrose du maxillaire droit

❖ *Retro-alvéolaires :*

Les clichés retro alvéolaires permettent d'obtenir une radiographie en 2 dimensions des dents maxillaires et mandibulaires afin de pouvoir étudier les racines, les tissus de soutien de la dent, mais aussi de détecter les caries, les lésions péri-apicales, kystiques et les ostéonécroses.

❖ *Cônebeam (CBCT) :*

Les computed tomography (ct), avec l'apparition du cône beam et de la radio en trois dimensions, en permis d'apprécier de façon plus précise l'étendu d'une lésion dans les trois plans de l'espace

Les bisphosphonates désorganise l'hémostase osseuse et induisent une sclérose des tissus durs d'une part, et une hypo minéralisation d'autre part. On peut constater des trabéculations irrégulières.

Les coups du cône beam montre dans le cas d'ONM, un épaissement des corticales. Épaississement des bords alvéolaires et de la lamina dura est également décrit dans la littérature (147,148). Alors que les zones de nécrose paraissent, elles, complètement déminéralisées avec une fragmentation osseuse (séquestre osseux) et de vastes zones radiolaires

Evolution intra sinusale ainsi que l'éventuelle présence de fistule peuvent être observées.

Bedogni A & Coll, en 2012, ont tenté d'isoler les aspects radiologiques de l'ONM pour chaque stade défini par l'AAOMS afin d'établir une nouvelle classification. Ils ont d'abord distingué les signes précoces d'ONM des manifestations plus tardives avant de les mettre en parallèle avec les signes cliniques (149).

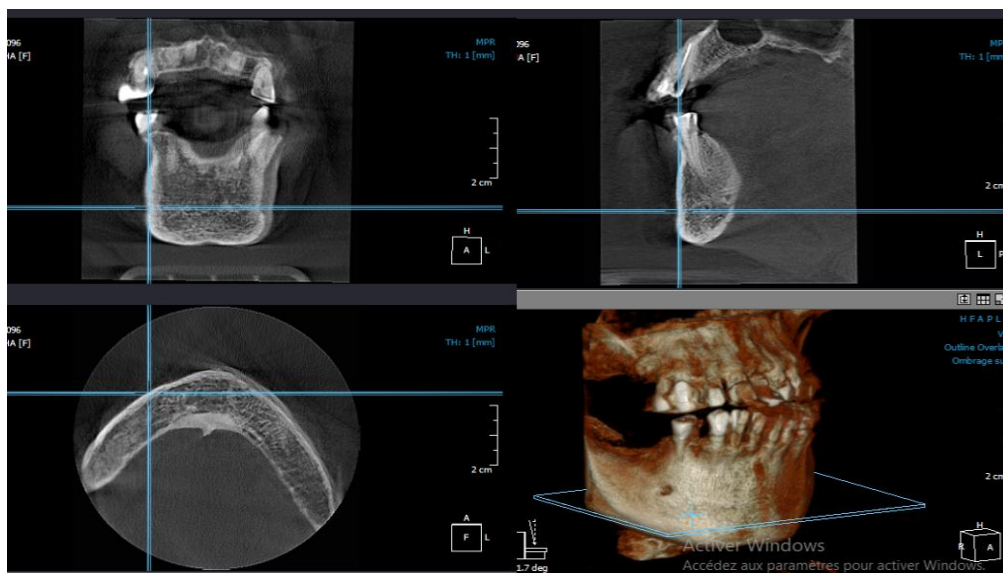


Figure 34: image radiologique montre les aspects axial, coronal, sagittal et 3D d'une ostéonécrose de la mandibule

Tableau 14: signes non spécifiques en CBCT associés à une ONM (191)

Aspects radiologiques précoces	Aspects radiologiques avancés
<ul style="list-style-type: none">- Rupture de corticale- Ostéosclérose localisée- Epaissement et sclérose de la lamina dura- Persistance de l'alvéole vide- Epaissement trabéculaire- Formation d'un séquestre	<ul style="list-style-type: none">- Ostéosclérose diffuse- Fistule orale et ou extra orale- Ostéolyse étendue au plancher sinusien- Ostéosclérose des os adjacents (zygoma, palais dur)- Fracture spontanée- Réaction périostée- Proéminence du canal du nerf mandibulaire- Sinusite

❖ **La tomодensitométrie :**

Le scanner est un examen plus performant que les radiographies conventionnelles : il permet une meilleure appréciation de l'extension des lésions osseuses et de la présence d'éventuels séquestres, même s'il a aussi tendance à les sous-estimer. (66,150).

La tomодensitométrie montre l'augmentation de la densité osseuse, une réaction périostée et une séquestration osseuse dans les stades avancés. Cet examen montre dans certains cas une image en « double contour » correspondant à l'infection qui est péri-osseuse entre la corticale d'un os condensé et une apposition osseuse périostée hypertrophique (151,152).

Avec le temps, l'ostéolyse s'installe et devient évidente et le scanner a pour intérêt de révéler alors une lésion osseuse sous-jacente beaucoup plus vaste que ce que l'étendue de la déhiscence muqueuse ne le laissait prévoir.

Tableau 15: classification scanographique de l'ostéonécrose (153)

Atteinte clinique	Signes scanographiques
A : absence de dénudation osseuse A bis : fistulisation + ou - suppuration	0 : Absence d'ostéocondensation
B : dénudation osseuse	1 : Ostéocondensation
C : dénudation osseuse + Suppuration D : +fistulisation cutanée	2 : Ostéocondensation + double contour
S : douleur, lourdeur, dysesthésies Ns : absence de symptôme	3 : Ostéocondensation + séquestre sans double contour 4 : Ostéocondensation + double contour + séquestre L : atteinte localisée (<une hémi mandibule) E : atteinte étendue (>une hémi mandibule)

❖ **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'intérêt de cet outil d'imagerie est de préciser l'atteinte des tissus mous, de la moelle osseuse, et du réseau neuro-vasculaire ainsi que du réseau lymphatique (102,154). Par exemple, il permet de démontrer des changements de structure de la moelle osseuse liés à une augmentation de la teneur en eau dans un contexte d'œdème et d'inflammation. L'IRM permettrait également de dépister des ONM infracliniques (102).

Cependant l'IRM avec injection de gadolinium fonctionne bien pour différencier précisément les tissus hypervascularisés viables des tissus hypo vascularisés nécrosés.

❖ **La scintigraphie osseuse :**

La scintigraphie osseuse au gallium 67 et au technétium 99 est très sensible puisqu'elle permet de révéler dès le début une hyperfixation et par la suite permet d'identifier 100%

Des ostéonécroses liées aux bisphosphonates. Mais elle a une spécificité faible car elle ne permet pas de faire la distinction entre une ostéite, une ostéoradionécrose ou une ostéonécrose liée aux bisphosphonates (155).

Cet examen a un grand intérêt dans le cadre d'affections malignes avec métastases, puisqu'il nous permet de différencier une métastase d'une ostéonécrose sous bisphosphonates (155)

La scintigraphie osseuse est l'examen le plus efficace pour mettre en évidence les stades les plus précoces d'ONM (156).

Couplée au scanner, elle permet une meilleure précision de l'étendue de la nécrose osseuse (102).

❖ *La tomographie par émission de positons (TEP scan) :*

Cette technique est une méthode d'imagerie médicale nucléaire permettant de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positrons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté préalablement.

Ici on utilisera du 18F-fluoro-2-désoxyglucose (FDG) marqué qui s'accumule plus dans les cellules inflammatoires que dans les autres car elles ont une plus importante activité de glycolyse que les autres cellules.

Le TEP scan permet donc de détecter une ONM avec une grande précision et est un indicateur très utile du processus inflammatoire (157).

Le Pet-scan permet ainsi de détecter les ostéomyélites avec une grande précision. En outre, il permet de rechercher l'existence d'une néoplasie évolutive

7.1.3 Aspect histologique :

L'examen histopathologique montre le plus souvent une nécrose osseuse avec des débris bactériens et du tissu de granulation (74).

L'os nécrosé apparaît quasiment dépourvu de cellules osseuses et de vaisseaux et aucun signe de remodelage actif n'est décelable. On parle ainsi « d'os gelé » (145).

On observe généralement de nombreuses lacunes d'ostéorésorption témoignant d'une forte activité ostéoclastique antérieure.

Il est probable que la disparition des ostéoclastes puisse s'expliquer par l'action des bisphosphonates, favorisant leur apoptose, tandis que celle des autres cellules osseuses pourrait être provoquée secondairement par le phénomène de nécrose (145).

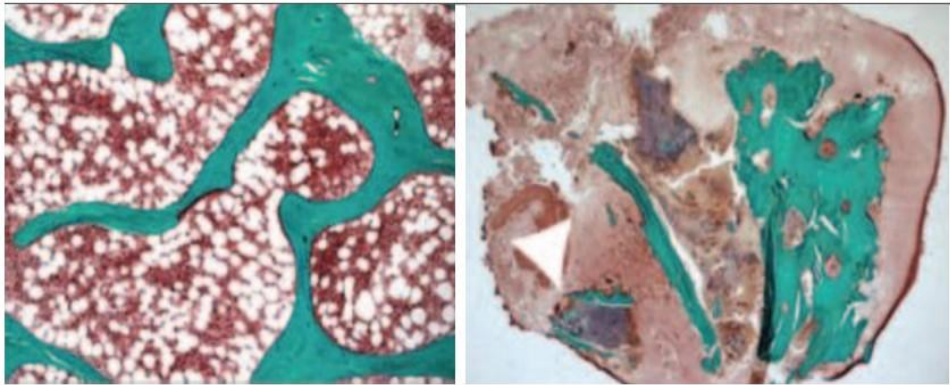


Figure 35: Aspects histologiques de l'ONM. À gauche : os normal (Oldner x 10), à droite : ostéonécrose (Goldner x 2.5) os calcifié sans cellules osseuses visible (rose), pas de signe de remodelage et présence d'infiltrat inflammatoire et de colonie bactérienne (flèche) (87)

7.2 Diagnostic différentielle :

Le diagnostic différentiel des ONM doit se faire :

7.2.1 Selon Maes et col, (158)100 :

❖ *Les différentes ostéites des maxillaires :*

➤ **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 symptomatologie associe douleurs, exsudats purulents, lymphadénopathie, hyperthermie, hyperleucocytose et autres signes d'infections dentaires. La nécrose osseuse (ostéolyse avec séquestres) peut survenir.

Les cas chroniques sont aussi associés à l'affection primitive ; l'aspect clinique et l'évolution sont dépendants de la virulence des micro-organismes et de la résistance du patient (159).

La recherche de l'affection primitive permet de distinguer les ostéonécroses liées aux bisphosphonates des autres ostéites secondaires.

➤ **Ostéomyélite :**

C'est une maladie infectieuse grave, chronique ou aiguë, du tissu osseux. L'ostéomyélite, est responsable d'une thrombose des petits vaisseaux sanguins de l'os, causant la mort des ostéoblastes et des ostéocytes et entraînant ainsi une exposition osseuse pouvant se confondre avec une ostéonécrose liée au biphosphonate (159).

L'agent pathogène responsable de l'ostéomyélite est souvent le staphylocoque doré, alors que l'ostéonécrose liée aux bisphosphonates est souvent associée à une infection à Actinomyces.

➤ **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. Les radiations diminuent la vascularisation des tissus, ce qui provoque une hypoxie. Comme dans l'ONM, c'est le plus souvent la mandibule seule qui est touchée et on observe une exposition d'os nécrotique s'accompagnant de douleurs, voire même d'abcès et de fistules.

➤ **Ostéonécrose induite par les corticoïdes :**

Rarement mise en évidence dans les maxillaires, l'ostéonécrose induite par les corticostéroïdes est plus commune dans les os longs et ne produit pratiquement jamais d'exposition osseuse (159).

➤ **Ostéites primitives.**

❖ ***Le cancer invasif local :***

Se présente sous forme d'une ostéolyse avec tuméfaction douloureuse et signe de Vincent, qui se termine le plus souvent par une rupture de la corticale. Le recours à la biopsie osseuse est nécessaire (160).

❖ ***Syndrome d'immunodéficience humaine :***

Le **sida** (ou **syndrome d'immunodéficience acquise**) correspond à une maladie infectieuse pouvant être très grave.

Il se caractérise par une réduction progressive du système de défense immunitaire, notamment d'un certain type de globules blancs (les lymphocytes CD4).

Cette diminution des défenses entraîne un risque élevé de survenue d'infections et de cancers.

❖ ***Le lupus érythémateux systémique :***

Le lupus systémique est une maladie auto-immune qui débute par des manifestations cutanées (lupus érythémateux) et évolue en touchant de nombreux organes (lupus érythémateux systémique). Cette pathologie rare peut affecter la peau, les reins, les articulations, les poumons et le système nerveux.

❖ *Thrombophilie :*

La thrombophilie est caractérisée par une tendance clinique à la thrombose, ou des anomalies biologiques prédisposant aux thromboses. Elle peut être congénitale, et le plus souvent alors familiale et héréditaire ou acquise.

❖ *Hypo fibrinolyse :*

L'hypo fibrinolyse est due surtout à un accroissement de la concentration des inhibiteurs de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI) avec un retour rapide à la normale après la délivrance.

❖ *L'ostéonécrose de la dysplasie osseuse Floride :*

Elle touche le sujet d'âge moyen et asymptomatique sauf si elle est compliquée d'une ostéomyélite, avec densification osseuse alvéolaire, bilatérale et symétrique, au niveau des quatre cadrans (160)

❖ *Des autres diagnostics :*

- La nécrose phosphorique.
- L'ostéonécrose de l'ostéoporose.

7.2.2 *Selon Yoneda et col, (141) :*

❖ *L'alvéolite :*

Elle apparaît deux ou trois jours après une extraction dentaire, l'alvéole déshabillée ne cicatrise pas. Les douleurs sont très intenses. Il peut s'agir, soit d'une alvéolite sèche, soit d'une alvéolite suppurée s'il y a une surinfection. Dans le premier cas on retrouve un os exposé en bouche extrêmement sensible au contact contrairement à l'ONM où l'os est insensible car nécrosé. Un séquestre osseux peut être expulsé quelque semaine après l'avulsion (161).

❖ *La sinusite :*

Il s'agit plus précisément de l'inflammation de la muqueuse tapissant les sinus. Elle peut être virale ou bactérienne. Cette affection très fréquente peut être aiguë, subaiguë ou chronique.

❖ *Gingivite :*

La gingivite est une inflammation de la gencive, associée ou non à des phénomènes dégénératifs, nécrotiques ou prolifératifs et causée par la plaque bactérienne.

❖ *Parodontite :*

La parodontite est une maladie inflammatoire d'origine infectieuse (bactérienne). Elle se caractérise par la destruction des tissus de soutien des dents (gencive, os) et de leur système

d'ancrage dans l'os. Ce sont les bactéries présentes au sein de la plaque dentaire (biofilm) qui sont responsables de l'initiation de ce processus.

❖ *Les caries :*

La carie dentaire est un processus pathologique localisé, d'origine externe, apparaissant après l'éruption, qui s'accompagne d'un ramollissement des tissus durs et évoluant vers la formation d'une cavité.

❖ *Les lésions péri-apicales :*

Les lésions péri-apicales sont le résultat d'une réaction inflammatoire d'origine endodontique, opposant les agents agresseurs intra canaux et les défenses de l'hôte péri-apicales.

❖ *Les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire :*

Toute anomalie morphologique de l'articulation ou de l'occlusion dentaire et tout dysfonctionnement lors de la fonction de mastication, peuvent se traduire par des symptômes divers dominés par des douleurs et des craquements.

❖ *Les métastases de tumeur primaire des maxillaires :*

On les retrouve le plus souvent dans les cas de cancers du rein, du poumon, du sein 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. En général, il n'y a pas d'exposition osseuse dans cette pathologie, mais, comme souvent les patients atteints d'ONM sont traités par BPs I.V dans un contexte de maladie oncologique, le doute peut être permis. Dans ce cas, le seul moyen pour poser un diagnostic serait la biopsie et l'examen histologique, mais ceci est fortement déconseillé en cas d'ONM car les risques d'aggravation sont extrêmement importants (162,163).

❖ *L'ostéomyélite chronique :*

Il s'agit d'une inflammation des espaces contenant la moelle pouvant apparaître suite à une infection dentaire chronique, une fracture, une immunodépression... Elle peut s'accompagner d'un œdème, d'une douleur et d'un écoulement purulent. Cependant, la mise à nu de l'os nécrotique est rare (164).

❖ *L'ostéomyélite odontogénique :*

L'ostéomyélite est une affection inflammatoire du tissu osseux (165). Elle nécessite l'exposition prolongée du tissu osseux à une contamination bactérienne ou mycosique de voisinage et plus rarement secondaire à une contamination hématogène (165).

❖ *Herpès zostérien associé avec une ON :*

Herpès zostère est une infection qui apparaît lorsque le virus varicelle-zona à l'état latent se réactive dans un ganglion nerveux sensitif de la racine rachidienne postérieure. Les

symptômes en débutent habituellement par une douleur le long du dermatome atteint, suivie après 2 à 3 jours d'une éruption vésiculeuse qui est habituellement diagnostique.

❖ *VIH associé à une parodontite ulcéro-nécrotique :*

La parodontite ulcéro-nécrotique liée au VIH constitue une manifestation orale sévère du fait de la destruction rapide du parodonte superficiel et de l'os sous-jacent. Les études rapportent des prévalences assez variées : 8%, 33% (166). Cette parodontite est considérée par certains auteurs comme un marqueur d'immunodépression sévère.

❖ *Tumeurs primaires des mâchoires :*

Il peut s'agir de tumeurs bénignes qui se développent au sein du tissu osseux ou de tumeurs malignes tels des ostéosarcomes par exemple. Ces derniers peuvent entraîner une nécrose de l'os. La tumeur peut dépasser les corticales et entraîner une ostéogenèse périostée réactionnelle. Ce type de tumeurs est rare au niveau des os plats et du crâne (161,164).

❖ *Des autres :*

- Les traumatismes.
- Métastases de cancer au niveau des mâchoires.
- Séquestre bénin de la plaque linguale.

8 **CLASSIFICATION DES ONM (GRADES DE SEVERITES) :**

Les classifications de l'ostéonécrose sont multiples et évolutives.

En 2009, la classification de Ruggiero et coll. (110) est la suivante :

- **Stade 0 :** Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques.
- **Stade 1 :** Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée.
- **Stade 2 :** Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent.
- **Stade 3 :** Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du Ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien.

D'autres classifications ont récemment été proposées, notamment en 2012 où Bedogni et coll. (167) ont inclus les données radiologiques, enlevé le stade 0 et n'utilisent plus les symptômes pour distinguer les différents stades de la maladie :

- **Stade 1 : Ostéonécrose focale ; 1a.** Asymptomatique / **1b.** Symptomatique (douleur et pus)

Signes cliniques et symptômes : exposition osseuse, mobilité dentaire soudaine, absence de cicatrisation de l'alvéole suite à une avulsion, fistule muqueuse, gonflement, abcès, trismus, déformation mandibulaire, et hypoesthésie/paresthésie des lèvres.

Signes au scanner : densité osseuse augmentée limitée à la région osseuse alvéolaire (épaississement trabéculaire et/ou ostéosclérose focale) avec ou sans les signes suivants : épaississement marqué et sclérotique de la lamina dura, persistance alvéole et/ou disparition de la corticale.

- **Stade 2 : Ostéonécrose diffuse ; 2a.** Asymptomatique / **2b.** Symptomatique (douleur et pus)

Signes cliniques et symptômes : identiques au stade 1.

Signes au scanner : densité osseuse augmentée étendue à l'os basal (ostéosclérose diffuse) avec ou sans les signes suivants : proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur, réaction périoste, sinusite, formation d'un séquestre et/ou fistule oro-antrale

- **Stade 3 : Ostéonécrose compliquée**

Signes cliniques et symptômes : comme au stade 2 avec un ou plusieurs signes suivants : fistule extraorale, déplacement de fragments mandibulaires, fuite nasale de liquides.

Signes au scanner : ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur), fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal.

Toujours en 2012, la classification de Patel et coll. (168) propose d'adapter la terminologie en ajoutant le terme « non exposé » (NE) à chaque stade de l'ostéonécrose :

- **Stade 0** : Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques.
- **Stade 1** : Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée.
- **Stade 1 NE** : Aucun signe clinique d'infection. Des signes radiographiques peuvent être présents.

- **Stade 2** : Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent.
- **Stade 2 NE** : Os nécrosé non exposé. Signes cliniques d'infection, fistule intra-orale, gonflement, douleur, paresthésie/dysesthésie. Signes radiographiques de nécrose.
- **Stade 3** : Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du Ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien.
- **Stade 3 NE** : Os nécrosé non exposé, douleur, signes cliniques d'infection et symptômes identiques au stade 2 NE avec un ou plusieurs des signes suivants : évidence radiographique de l'extension osseuse nécrosé au-delà de l'os alvéolaire, fracture pathologique, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien.

Tableau 16: classification actuelle des ostéochimionécrose des maxillaires

Stade	Ruggiero et al. 2009	Bedogni et al. 2012
0	Aucun signe apparent de nécrose osseuse mais présence de signes cliniques non spécifiques (douleur, mobilité dentaire...)	
1	Nécrose osseuse apparente en l'absence de symptômes cliniques ni d'infection associée	Exposition osseuse avec ou sans symptômes (mobilité dentaire, absence de cicatrisation de l'alvéole à la suite d'une avulsion, fistule muqueuse, œdème, abcès, trismus, déformation mandibulaire, hypoesthésie/paresthésie des lèvres) Au scanner : augmentation de la densité osseuse limitée à la région de l'os alvéolaire avec ou sans épaissement marqué et sclérotique de la lamina dura ; persistance et/ou disparition de la corticale.
2	Nécrose osseuse apparente associée à une infection se traduisant par des douleurs et un érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent	Exposition osseuse avec symptômes cités ci-dessus. Scanner : densité osseuse augmentée étendue à l'os basal avec ou sans prééminence du canal du nerf alvéolaire inférieur, réaction périostée, sinusite, présence d'un séquestre osseux et/ou fistule oro antrale.
3	Nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma). Conséquences possibles : fracture, fistule extra-orale, communication bucco sinusienne ou bucco nasale, ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien	Exposition osseuse avec symptômes décrits antérieurement auxquelles peuvent s'ajouter une fistule extra orale, un déplacement de fragments mandibulaires, une fuite nasale de liquides. Scanner : ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur), fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal.

CHAPITRE IV: LA PRISE EN CHARGE DES ONM

1 INTRODUCTION :

En pratique dentaire, tout chirurgien-dentiste généraliste ou spécialiste est exposé à recevoir des patients dont l'état général nécessitant l'administration des antiresorptifs osseux principalement bisphosphonate ou une thérapie ciblée dans le cadre d'une pathologie cancéreuse, l'ostéoporose ou la maladie de Paget, susceptibles de provoquer des complications osseuses et bucco-dentaires notamment l'ONM pendant et après ce traitement, donc pour l'objectif de minimiser les risques associés, il faut une prise en charge adaptée à chaque situation selon les recommandations des sociétés savantes.

2 LA PREVENTION DE L'OSTEOCHIMIONECROSE :

Selon AFSSAPS, une consultation chez un dentiste avant le début du traitement est indispensable d'où l'importance d'informer les patients sur le risque d'ONM associé et la nécessité d'un suivi régulier avec le maintien d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse pour éliminer les facteurs de risques éventuels et dépister les signes précoces de la nécrose osseuse (169).

2.1 La prévention d'ONM avant le début du traitement :

Une prise de décision multidisciplinaire est indispensable pour chaque patient où l'oncologue doit donner les renseignements nécessaires sur le type de traitement, les molécules, la voie et la durée d'administration (170), ainsi pour déterminer les patients à risque. Un bilan bucco-dentaire clinique complet est réalisé, complété par un examen radiographique type orthopantomogramme pour détecter les foyers infectieux, un radio-rétro-alvéolaire ou bien dental scanner peut être effectué pour plus de précisions (170). Selon le résultat obtenu :

- a) Si l'état bucco-dentaire est favorable, le traitement par Biphosphonate ou une thérapie ciblée peut commencer.
- b) Si le contraire, le dentiste prend toutes ces mesures pour restaurer l'état de la bouche, exempte de toute infection ou inflammation en évitant les gestes agressifs :
Tout d'abord la santé parodontale est restaurée par des mesures d'hygiène professionnelle notamment le détartrage pour éliminer le tartre avec un surfaçage radiculaire terminé par un polissage des surfaces dentaires.

L'examen clinique et radiologique permis au dentiste de détecter les dents récupérables et les soigner ensuite par un traitement conservateur ou bien endodontique. Même les dents irrécupérables qui nécessitent l'extraction, cette décision est conditionnée par la motivation du patient et son état générale, dans ce cas-là il faut attendre une cicatrisation des muqueuses entre 14 et 21 jours (2 semaines minimum) (170,171) et si possible une cicatrisation osseuse complète de 120 jours¹ pour commencer le traitement, toute en fonction de l'état général et le pronostic vital du patient.

Si le patient port une prothèses dentaire totale ou partielle, il est indispensable d'assurer qu'il est bien adapté et qu'il ne provoque pas des compressions ou traumatismes au niveau des tissus mous (170,171).

En présence des implants, Le groupe de travail souligne que la dépose du ou des implants ostéointégrés n'a aucune justification, et n'est pas recommandée au seul motif que le patient doit recevoir un traitement par BPs (172).

Il est recommandé que le professionnel de la cavité orale informe son patient qu'un suivi bucco-dentaire régulier (au minimum 2 fois par an) et des mesures d'hygiène rigoureuses sont indispensables¹ avec la suppression de la consommation alcool-tabagique (173) (considéré comme un facteur de risque déjà mentionné dans le chapitre III).

PATIENTS CANDIDATS À UN TRAITEMENT BPS IV - PATIENT CANDIDATES FOR IV BPS TREATMENT

<ul style="list-style-type: none"> • Chez ces patients, l'objectif est de réduire le risque de développer une ONMBPs. • Les dents non restaurables et celles ayant un pronostic réservé doivent être extraites. • Le traitement par BPs, si les conditions systémiques le permettent, ne devrait débuter qu'une fois la santé bucco-dentaire optimisée et la cicatrisation muqueuse établie ou à partir du moment où une cicatrisation osseuse correcte est obtenue. • La prophylaxie, le contrôle de la maladie carieuse et la dentisterie restauratrice sont fondamentaux et poursuivis de manière indéfinie. • Chez les patients porteurs de prothèses amovibles, il faut faire très attention aux traumatismes muqueux, en particulier au niveau du frein de la langue. • L'éducation à l'hygiène et au contrôle bucco-dentaire régulier est fondamentale. • Le patient doit être invité à se mettre en relation avec son praticien en cas de douleur, de tuméfaction ou d'exposition osseuse. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>In these patients the objective is to reduce the risk of developing BRONJ.</i> • <i>Nonrestorable teeth and those with a reserved prognostic must be extracted.</i> • <i>The treatment by BPs, if the systematic conditions allow, should only start once there is optimal oral health and the mucous healed or from the time a correct bone healing is achieved.</i> • <i>Prophylaxis, control of carious disease and restorative dentistry are fundamental and continued indefinitely.</i> • <i>In patients with removable prosthesis: pay close attention to mucosal trauma especially at the lingual frenum.</i> • <i>Oral hygiene education and regular oral control is fundamental.</i> • <i>The patient must be encouraged to consult his/her practitioner in case of pain, swelling and bone exposure.</i>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figure 36: recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par BPs (d'après AAOMS in Ruggiero et coll, 2009) (174)

2.2 La prévention d'ONM pendant le traitement :

Les effets du dénosumab étant proches de ceux des biphosphonates, les recommandations sur la prise en charge odontologique sont donc les mêmes,

cependant, la demi-vie moyenne du dénosumab (28 jours) est bien inférieure à celle des BPs, ses effets sont donc théoriquement plus rapidement réversibles (175).

Donc vu l'état délicate de la structure osseuse chez un patient sous ces molécules, un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois en collaboration avec l'oncologue est recommandé, le but de ce suivi est de dépister et traiter tous les foyers infectieux par des gestes peu agressive pour l'os, parodontite et muqueuse.

Lors du traitement, si l'état bucco-dentaire du patient nécessite l'intervention du dentiste, il y a plusieurs paramètres doit être pris en compte que ce soit pour la décision ou la démarche thérapeutique

2.2.1 La décisionThérapeutique :

Il est recommandé d'éviter les extractions et d'être limitée aux dents non conservables dont la mobilité est d'ordre 3 ou bien site infectieux actif, et le recours à des attelles parodontales pour stabiliser les dents avec une mobilité de stade 1 à 2 à la place de les extraire (169)¹.

Il est aussi recommandé d'éviter l'extraction d'une dent avec carie délabrante sans mobilité pathologique et de procéder un traitement endodontique pour la racine et de couper la couronne à ras de la gencive puis faire une reconstitution conventionnelle sans altérer la gencive (169).

Pour ces patients les chirurgies parodontales sont contre-indiquées même les chirurgies d'implantologie et tout acte causé des blessures osseuses, mais si un implant est déjà posé et que l'examen réveil une bonne ostéointégration dans l'os il doit être conservé vu qu'il est n'augmente pas le risque d'ONM. (169)

2.2.2 La démarche thérapeutique :

Les traitements endodontiques et conservatrices ne posent pas des problèmes et se réalisent de façon conventionnelle, en revanche vu que les extractions dentaires sont mutilantes pour l'os le médecin dentiste doit suivre un protocole opératoire rigoureux afin d'éviter ou bien de diminuer le risque d'ostéonécrose pendant cette intervention, une évaluation du risque provoqué par l'acte chirurgicale est recommandée avant de commencer ou le patient doit être informé sur ce risque.

- ❖ L'évaluation du risque sera basée sur l'appréciation des risques liés au patient et des risques liés à la procédure chirurgicale ; le schéma suivant est proposé par **Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale** (SFSCMFCO) (176).

Tableau 17: recommandations pour la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par BPs (d'après AAOMS in Ruggiero et coll 2009)

	<i>Risque lié au patient</i>	<i>Risque lié à l'acte</i>
<i>Risque faible</i>	*Traitement des affections bénignes(ostéoporose), BP oraux, Denosumab, *BP IV en injection annuelle (ex zolédronate) *Traitement depuis moins de 2 ans *Pas de comorbidités ou traitement médicamenteux associés *Non-fumeur	*Petite chirurgie ou avulsion localisée *État dentaire et parodontal sain *Bonne hygiène *Pas de traumatisme ou blessure par prothèse
<i>Risque plus élevé</i>	*Traitement des affections malignes *BP IV ou Denosumab de longue durée *Age ≥ 65 ans *Comorbidités *Médicaments associés : Immunosuppresseurs Chimiothérapie Corticothérapie en cours ou antérieure Antiangiogéniques associés ou non aux BP	*Chirurgie extensive ou extractions multiples *Zone postérieure des mâchoires, exostoses, Tori mandibulaires ou maxillaires, crête mylohyoïdienne *Maladie parodontale *Mauvaise hygiène

Fenêtre thérapeutique : L'arrêt de bisphosphonate n'est pas recommandé (169) vu que ce dernier a un demi vie de 10 ans environ (177), par contre Il est recommandé d'arrêter le traitement par thérapie ciblée avec un délai minimal avant l'avulsion selon la demi -vie du médicament. Les modalités de suspension du traitement sont différentes selon la molécule :

- anticorps monoclonaux : arrêt **2 à 3 semaines** avant l'intervention
- inhibiteurs de la tyrosine kinase : arrêt **5 à 7 jours** avant l'intervention

Le traitement reprend une fois la cicatrisation muqueuse obtenue (175) et avec l'accord de l'oncologue qui a le droit d'adapter voire d'arrêter temporairement le traitement en évaluant le rapport bénéfice risques (176).

Une antibioprophylaxie est recommandée la veille de l'extraction puis jusqu'à la cicatrisation complète qui doit être évaluée cliniquement et radiologiquement(169,171,176)

Avant l'intervention, le médecin dentiste commence par des mesures d'hygiène professionnelles (détartrage) avec la prescription des bains de bouche antiseptique comme chlorhexidine 0,12 % trois fois par jour après les repas avant l'intervention et pendant les jours suivants.

L'inhibition de l'angiogenèse par les bisphosphonate ou denosumab pourrait donc être à l'origine d'une nécrose avasculaire de l'os maxillaire(177), donc cette fragilité vasculaire doit être pris en compte par l'utilisation d'une anesthésie locale ou locorégional sans vasoconstricteur(169), certains autres recommandent le recours à des anesthésie régional et de minimiser les anesthésie local si possible ,en exécutant des techniques les moins traumatisantes possibles et finir par régularisation des bords osseux tranchants(176). La plaie doit être fermée par des sutures hermétiques sans tension, suivi par une surveillance prolongée de la cicatrisation osseuse (169,176)

Le protocole a été bien décrit dans une étude de SFSCMFCO (Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale), des avulsions ont été réalisées chez 68 patients³⁴ selon un protocole prédéfini et 1 seul cas d'ONM (1.5%) a été observé chez une patiente traitée par bisphosphonate intra-veineux (BP IV). Le protocole incluait une antibio-prophylactique 48 h avant et dans les 7-14 jours postopératoires, un décollement sous périoste avec exposition du site chirurgical, avulsion, régularisation des bords et fermeture de la plaie sans tension avec retrait des sutures à 10-14 jours. Les consignes postopératoires consistaient en des bains de bouche quotidiens (chlorhexidine 2%), alimentation liquide et pas de port d'appareil prothétique pendant 3 semaines (176).

Un délai de 2 mois est recommandé entre 2 interventions successives si le patient a des besoins chirurgicaux multiples (176).

2.3 La prévention d'ONM après le traitement :

Le risque d'ONM diminue lentement avec le temps lorsque les BPs ont été administrés par voie orale, par contre ce risque perdure pendant plusieurs dizaines d'années lorsqu'ils ont été administrés par voie intra-veineuse. Le risque résiduel doit toujours être corrélé à la dose cumulée (doses et durée du traitement). La prise en charge est identique à celle d'un patient en cours de traitement et les précautions à prendre sont les mêmes.

Par contre, contrairement aux BPs, le denosumab n'est pas incorporé dans la matrice osseuse et un retour à l'état normal des marqueurs de la résorption osseuse est observé 6 mois après la dernière injection. Donc, même si le risque d'OCN est connu comme pour les BPs, la réalisation des actes chirurgicaux après 6 mois d'arrêt du traitement semble envisageable, avec un risque d'ONM très faible (175).

- ❖ Dans certains cas on trouve qu'il y a un traitement anti-cancéreux AC associé au bisphosphonate ou denosumab, le tableau suivant regroupe les mesures à prendre face à cette situation (175) :

Tableau 18: la conduite à tenir chez les patients sous traitement anti-cancéreux associée au bisphosphonates ou dénosumab (175)

	Risque associé	Prise en charge avant début de traitement AC	Prise en charge au cours de traitement AC
Chimiothérapie	-Le risque hémorragique lié à la thrombopénie et le risque infectieux lié à la leucopénie et neutropénie.	- avant une chimiothérapie non aplasante, il est particulièrement recommandé d'éliminer les foyers infectieux bucco-dentaires (FIBD). - avant une chimiothérapie aplasante, il est impératif d'éliminer les FIBD. -Réaliser toutes les thérapeutiques qu'elles soient chirurgicales ou conservatrices au moins 2 semaines avant le début de la cure	-La réalisation d'un bilan sanguin NFS/plaquettes (de la veille ou du matin même) -Les anesthésies loco-régionales, intra-septales et intra-ligamentaires sont contre-indiquées -Avulsions dentaires sous antibioprofylaxie/antibiothérapie, -Le geste à risque hémorragique en début de journée et en début de semaine -Les soins dentaires peuvent être réalisés seulement lorsque les valeurs hématologiques sont quasi-normales, à savoir : - dans les 3 – 4 jours précédant l'induction de la chimiothérapie - dans les 2 – 3 jours suivant l'induction de la chimiothérapie - en intercure (correspondant à la semaine précédant une nouvelle cure)
Hormonothérapie		-Bilan et mise en état de la cavité buccale	-Prise en charge conventionnelle

1 LES PROTOCOLES D'ACCELERER LA REGENERATION OSSEUSE :

Des protocoles expérimentaux ont été proposés pour tenter d'accélérer la régénération d'os alvéolaire suite à une avulsion dentaire chez les patients à risque de développer des ostéonécroses.

2.3.1 Préparations riches en facteurs de croissance (PRFC) :

Le recours à des préparations riches en facteurs de croissance a été suggéré afin de promouvoir l'hémostase et la fermeture épithéliale et réduire ainsi le risque d'infection et d'ONM. Dans une étude contrôlée⁷⁰ concernant 176 patients traités par zolédronate pour des cancers, du PRFC était introduit dans l'alvéole après une chirurgie délicate et fermeture primaire. 5 cas d'ONM étaient rapportés dans le groupe contrôle, chez des patients n'ayant pas reçu de PRFC et traités pour myélome multiple avec une chimiothérapie. Aucun cas d'ONM n'était observé dans le groupe traité par PRFC (178).

2.3.2 La piézochirurgie :

La piézoélectricité inverse est couramment utilisée dans les détarteurs ultrasonores en art dentaire. À partir de cette technologie, des bistouris ultrasonores de plus en plus puissants ont été développés en quelques années, et ces nouveaux outils apportent de nombreuses solutions très pratiques en chirurgie buccale et maxillofaciale. Cette mise au point décrit les principes de l'ostéotomie piézoélectrique, ainsi qu'un tour d'horizon des nombreuses applications cliniques connues en chirurgie buccale avulsions atraumatiques, dégagement des dents incluses (179).

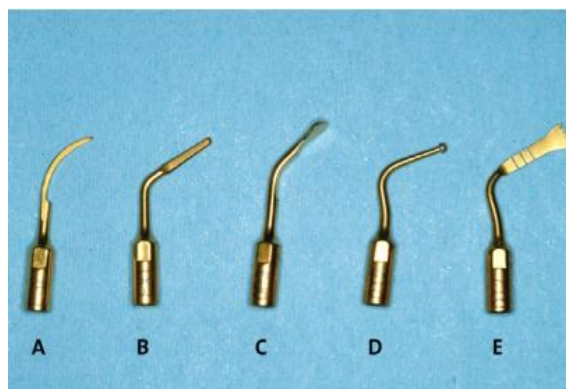


Figure 37: quelques exemples d'inserts les plus souvent utilisés en parodontie et petite chirurgie intra-orale (179)



Figure 38: extraction aromatique d'une racine de 21 très délabré (179)

Une étude prospective antérieure avait déjà eu recours à l'utilisation de PRFC dans un protocole chirurgical associant une avulsion délicate et une ostéotomie/ou ostéoplastie de la crête alvéolaire utilisant la piézochirurgie afin de tenter de réduire le traumatisme (220 avulsions). Dans cette population de 64 patients traités par BP IV, 5 cas

D'ONM étaient rapportés (2.27%) (180).

2.3.3 Les élastiques orthodontiques :

Des protocoles plus anecdotiques, basés sur l'exfoliation de racines dentaires par le biais d'élastiques orthodontiques, ont été décrits afin d'éviter le traumatisme d'une avulsion (176).

Enfin le patient doit être sensibilisé sur l'importance de l'hygiène bucco-dentaire et les suivis réguliers dont laquelle il faut déclarer sur n'importe quelle douleur exposition ou saignement.

Tableau 19: résumé des protocoles recommandés pour prévenir une d'ONM suite à un acte chirurgical (176)

	SFSCMF ¹ 2012	NSW health ⁶² 2012	ADA ⁶³ 2011	SDCEP ⁶⁴ 2011	DHSSPS ⁶⁵ MHRA 2009
Geste chirurgical concerné	Implant	Avulsion	Parodontal Implant Avulsion, Chirurgie osseuse	Avulsion, Chirurgie orale Procédure impliquant l'os	Avulsion
Evaluation du risque	+	+	+	+	+
Informé le patient des risques liés à l'acte	+	+	+	+	+
Consentement recueilli et archivé	+	+	+	+	+
Arrêt BP temporaire non systématique ; à discuter avec prescripteur	+		+		+
Mesures d'hygiène professionnelle avant intervention	+		+		
Bains de bouche CHX	+	+	+	+	+
AB prophylactique (motivée par risque infectieux pour BPO)	+	+	+	+	+
Procéder par secteur (2 mois d'intervalle)	+		+		
Minimiser anesthésie locale (bloc régional si possible) et usage de VC		+			
Technique atraumatique	+	+	+	+	+
Régularisation bords osseux	+	+			
Fermeture primaire	+	+	+		
Suivi et hygiène rigoureux	+	+	+	+	+

AB : antibiotique ; CHX : chlorhexidine ; VC : vasoconstricteurs

2 LA PRISE EN CHARGE PROPREMENT DITE DE L'ONM :

Grâce au suivi régulier, le chirurgien-dentiste peut dépister précocement la présence d'ostéonécrose et poser un diagnostic précis qui oriente la décision thérapeutique, rappelons que la prise en charge de l'ostéonécrose se fait impérativement dans un milieu hospitalisé selon les recommandations des sociétés savantes (169). Khan et al, ont évoqué la difficulté de prendre une décision concernant les mesures thérapeutiques en raison de la présence de nombreux facteurs contrôlant ce dernier, comme ils l'ont dit « De nombreuses variables peuvent contribuer à l'arbre décisionnel du traitement, notamment l'âge, le sexe, l'état de la maladie (ostéoporose, maladie métastatique), le stade ONM et la taille des lésions, l'exposition aux médicaments et les comorbidités médicales et pharmacologiques. D'autres facteurs importants à prendre en considération dans ce groupe de patients sont le pronostic et

l'espérance de vie, la qualité de vie et la capacité d'une personne à faire face à sa lésion ONM. Une lésion similaire peut être asymptomatique chez un patient, mais poser des difficultés considérables chez un autre » (181)

2.1 Les approches thérapeutiques :

En réalité il n'y a pas un traitement curatif pour l'ostéonécrose et il n'y a pas un consensus international sur une stratégie thérapeutique précise, le but de traitement est de contrôler les douleurs et éviter les éventuelles complications osseuses. La prise en charge doit être multidisciplinaire (173) et basé sur deux approches thérapeutiques : **conservatrice** et **chirurgicale**.

2.1.1 L'approche conservatrice :

Les sociétés savantes recommandent cette approche en première intention pour tous les patients avec ONM et surtout pour les stades 0 à 2 dont le but de contrôler les douleurs et l'infection des tissus mous et osseux et empêcher ou réduire la progression de la nécrose et elle consiste à rééduquer le patient d'une façon très sérieuse sur l'hygiène bucco-dentaire et l'importance d'un suivi rapproché avec la prescription des :

- a) **Antiseptiques** : des rinçages quotidiens par des bains de bouche à base de chlorhexidine aqueuse 0,12% ou peroxyde d'hydrogène 2 fois par jour^{1,2,5}.
- b) **Antibiotiques** : prescription d'amoxicilline 500 mg/1 g avec ou sans acide clavulanique ou bien azithromycine 500 mg, phénoxyméthylpenicilline, clindamycine 300 mg même doxycycline et érythromycine en cas d'allergie au pénicilline , avec ou sans métronidazole, est suggérée pendant 7 à 14 jours au moins qui peut être prolongé si nécessaire (170,182) .
- c) **Antalgiques**: en cas des symptômes douloureux associés à la nécrose osseuse (169,176) .

Un débridement superficiel peut être envisager pour supprimer les irritations des tissus mous et par l'élimination, si nécessaire, de tout séquestre osseux mobile (et dents symptomatiques) **sans lever de lambeau mucopériosté** et sans exposer l'os sain. L'échec des mesures conservatrices ou en face d'un stade avancé d'ONM l'indication des mesures chirurgicales s'impose (173,176)

La majorité des sociétés savantes recommande une approche conservatrice si possible (173). Lerman et al, montrent une stabilité voire une amélioration dans 71 % des cas avec une ré-épithélialisation dans 23 % des cas dans une série rétrospective sur 120 patients (183) Dans une autre étude de Ferlito et al. et Lu et al., le traitement conservateur a montré son efficacité pour les stades 1 et 2 avec formation d'un séquestre osseux est obtenue dans 96 % des cas dans un délai moyen de 8 mois (184 ,185). Autre étude portant sur les différents stades d'ONM apporte une guérison dans 53 % des cas, une stabilité dans 37 % des cas et une progression dans 10 % des cas (186).

2.1.2 L'approche chirurgicale :

Dans le passé les recommandations de traitement des ostéonécroses découragent le recours à des approches chirurgicales avec une approche conservatrice continuée indéfiniment ou jusqu'à ce qu'il y ait progression de la maladie. Cependant, il existe maintenant de nombreux rapports démontrant le succès de la prise en charge chirurgicale de ces lésions (181). Rupel a classé la thérapie chirurgicale en trois approches différentes : Chirurgie conservatrice où se fait la séquestrectomie avec un débridement superficiel de l'os nécrosée, la chirurgie extensive souvent réalisée sous anesthésie générale pour la résection partielle ou totale de l'os, et la chirurgie au laser (182).

Cette approche est réalisée à minima (170) et préconisée pour les cas d'ONM avancé ou suite d'une aggravation après un traitement par des mesures conservatrices (173), le protocole opératoire consiste à lever un lambeau mucopériosté de pleine épaisseur et étendu pour révéler toute la zone des os exposés et au-delà aux marges exemptes de maladie. La résection de l'os affecté doit être étendue horizontalement et de façon inférieure pour atteindre l'os saignant apparaissant en bonne santé. Les bords tranchants doivent être lissés et la fermeture primaire des tissus mous doit être réalisée sans tension avec des sutures qui se résorbent après 1 semaine.

En présence d'une fracture pathologique ou d'une ostéonécrose très étendue qui envahit largement les structures osseuses et dépasse le sinus ou le bord inférieur de la mandibule où l'ostéotomie provoque une discontinuité de l'os, des considérations doivent être données à des greffes microvasculaires dans le moment de la résection chirurgicale à la mandibule et le même ou bien un obturateur pour le maxillaire (181). Schubert et al, décrivent 80 à 95 % d'efficacité du traitement chirurgical selon le stade (187). Selon une revue de 2014, Rupel et al, montrent que les résultats, tous stades confondus, sont meilleurs avec un traitement chirurgical étendu ou associé à un traitement par laser (182). Par contre, Ruggiero montre qu'il est difficile d'obtenir une marge chirurgicale avec os saignant viable, car l'ensemble de la mâchoire a été exposée à l'influence pharmacologique du bisphosphonate. Par conséquent, le traitement chirurgical devrait être retardé si possible (188).

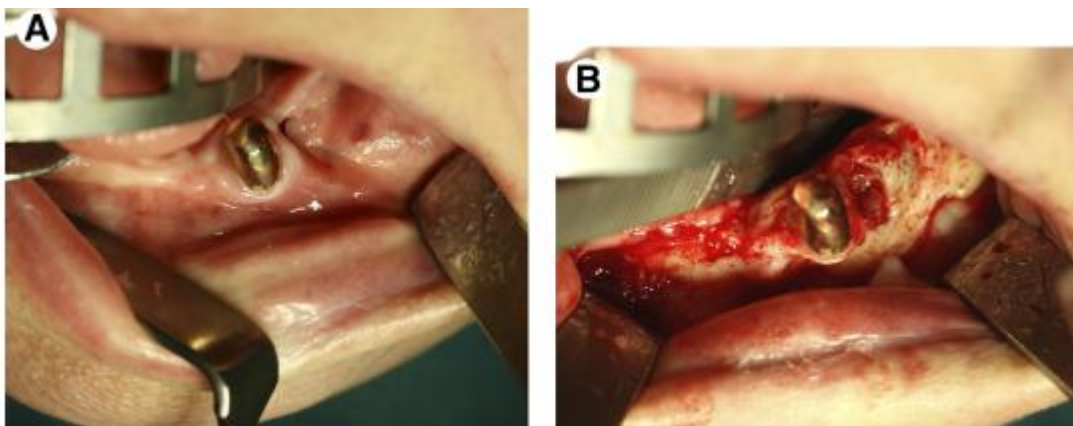


Figure 39 : Aspect clinique et intervention chirurgicale chez une patiente de 66 ans atteinte d'un cancer du sein et du côlon et BRONJ après un traitement au pamidronate pendant 10 mois et une extraction dentaire (189)

A aspect clinique de l'alvéole d'extraction après 2 semaines traitement avec des antibiotiques - il n'y a aucun signe d'infection active et l'exposition de l'os n'est palpable que dans l'alvéole.

B, peropératoire aspect après préparation de la muqueuse : un os nécrotique gris à vert est visible derrière l'alvéole d'extraction.

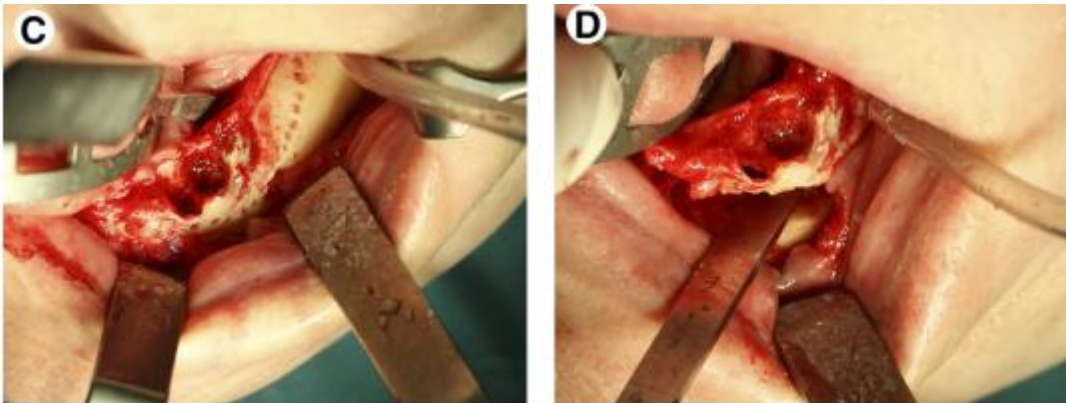


Figure 40: C- marges de résection marquées D- situation avec résection et mobilisation terminées de l'os réséqué (189)

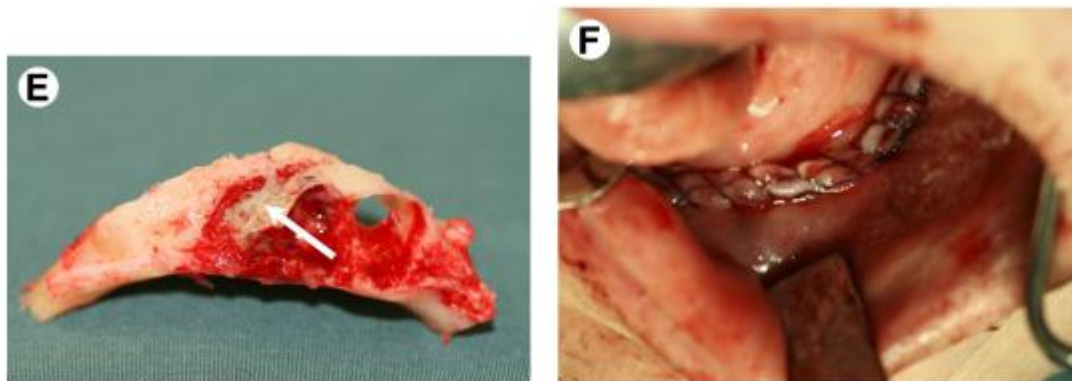


Figure 41: E- os réséqué avec zone nécrotique (flèche), F- l'apparence de plaie après la fermeture des tissus mous (189).

2.2 La prise en charge selon les stades d'ONM :

Malgré toutes les études qui ont été faites par des nombreux auteurs, les résultats obtenus restent ne nous donnent pas de destination spécifique concernant la stratégie thérapeutique des ONM.

2.2.1 Selon l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) :

En 2014, l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) propose une stratégie thérapeutique basée sur les quatre stades d'ostéonécrose :

Les patients à risques qui ont été déjà sous traitement antiresorptif ou antiangiogénique sans évidence d'exposition osseuse, ils ne nécessitent aucun traitement. Cependant, ces patients devraient être informés des risques liés au développement d'ONM, comme ainsi que les signes et les symptômes de ce processus de maladie.

Stade 0 : en présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques, fournir un traitement symptomatique et gérer de façon prudente d'autres facteurs locaux, comme les caries et la maladie parodontale. La prise en charge systémique peut inclure l'utilisation de médicaments contre la douleur chronique et le contrôle infection par des antibiotiques, lorsqu'indiqué. Ces patients nécessiteront une surveillance étroite étant donné le potentiel pour la progression à un stade plus élevé de la maladie.

Stade 1 : Ces patients avec os nécrotique apparent, bénéficient d'une prise en charge médicale y compris l'utilisation de rinçage antimicrobiens, comme chlorhexidine 0,12%. Aucun traitement chirurgical immédiat n'est requis.

Stade 2 : L'os nécrotique exposé associé à une infection avec présence de douleurs et d'érythème autour de lui, nécessite l'utilisation de rinçage antimicrobien en combinaison avec une antibiothérapie. Bien que l'infection locale des os et des tissus mous ne soit pas considérée comme l'étiologie primaire de ce processus, la colonisation de l'os exposé est très fréquente événement. La plupart des microbes isolés ont été sensibles au groupe d'antibiotiques de la pénicilline. Des Quinolones, métronidazole, clindamycine, doxycycline et érythromycine ont été utilisés avec succès sur patients allergiques à la pénicilline. Une culture microbienne devrait également être analysé et le régime antibiotique devrait être ajusté en conséquence. La formation de biofilm sur la surface de l'os exposé a été signalé dans plusieurs rapports et peut être responsable de l'échec de traitements antibiotiques qui sont décrits dans certains cas réfractaires. Dans de tels cas, l'approche chirurgicale réduire le volume de l'os colonisé et nécrotique par un débridement local, régularisation osseuse ou bien une séquestrectomie selon le cas peut servir comme un complément bénéfique à la thérapie antibiotique. Sur des études de Ferlito et al. et Lu et al., l'efficacité d'un traitement conservateur pour les stades 1 et 2 avec formation d'un séquestre osseux est obtenue dans 96 % des cas dans un délai moyen de 8 mois (184,185)

Stade 3 : l'ostéonécrose peut s'étendant au-delà de l'os alvéolaire ce qui nécessite une résection et une reconstruction avec une plaque de reconstruction ou un obturateur. Il y a un risque de défaillance de la plaque de reconstruction en raison des l'effets généralisés de l'exposition aux bisphosphonates qui doit être reconnu par le clinicien et le patient. Les rapports de cas avec des échantillons de petite taille décrivent le succès de la reconstruction immédiate avec un os vascularisé. Les lambeaux de crête iliaque et de péroné offrent une plus grande quantité osseuse et sont retenus dans le traitement des lésions qui atteignent des aires

étendues de la mandibule. L'iliaque présente une forme qui s'adapte bien à la courbure latérale de l'arc mandibulaire, dispensant très souvent les ostéotomies, par ailleurs, il est fréquemment réservé aux cas d'hémi-mandibulectomie. Le péroné est considéré plus malléable et divers auteurs la préfèrent pour la reconstruction de lésions antérieures de la mandibule. Sa longueur osseuse et sa riche vascularisation permettent de le remodeler à travers de multiples ostéotomies (190).

Tableau 20: classification des ostéonécroses avec prise de bisphosphonates (ONBP) selon le niveau de handicap induit par la lésion buccale (191)

Ostéonécrose invalidante (un seul critère positif suffit)	Ostéonécrose non invalidante (tous les critères doivent être réunis)
Douleur modérée à sévère (EVA 3 à 10)	Douleur absente ou contrôlée (EVA ≤ 3)
Infection diffuse	Infection absente ou contrôlée
Mastication impossible	Mastication possible
Vie sociale sévèrement perturbée	Vie sociale acceptable

Quel que soit le stade de la maladie, séquestre osseux mobile doit être retiré pour faciliter la cicatrisation des tissus mous. En cas d'une extraction des dents symptomatiques dans les zones exposées, l'os nécrotique doit être envisagé car il est peu probable que l'extraction aggrave le processus nécrotique établi. Une analyse histologique approfondie est indiquée pour tous les échantillons d'os réséqués (en particulier pour les patients ayant des antécédents de maladie maligne) car un cancer métastatique a été signalé dans ces échantillons (170).

La synthèse de ces traitements, rapportée par Rupel et al, montre que les taux de guérison complète avec les traitements conservateurs étaient respectivement de 72%, 70 % et 27 % pour les stades 1 à 3 contre 89 %, 87 % et 96 % avec les approches chirurgicales plus agressives (182).

2.2.2 Selon Madrid et al (revue de Suisse en 2007) :

Dans une publication de *Madrid et al dans une revue de Suisse en 2007*, il met une autre stratégie thérapeutique basée sur une classification propre qui contient deux catégories différentes d'ostéonécrose causée principalement par les bisphosphonates ONBP non invalidantes et ONBP invalidantes.

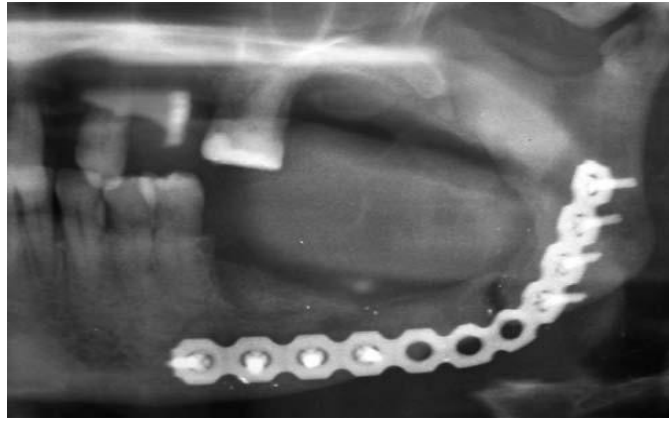


Figure 42: Contention de la fracture par plaque d'ostéosynthèse rigide (191)

Le traitement de type non invalidant est basé principalement sur une approche conservatrice en traitant l'halitose et la handicap masticatoire avec la prescription médicamenteuse des antiseptiques et des antibiotiques au long cours guider par un antibiogramme dans le but de contrôler la douleur et éviter l'infection et le passage au stade invalidant.

Le traitement chirurgical n'est pas justifié sauf pour l'élimination d'un séquestre sans levée d'un lambeau. L'objectif du traitement des lésions invalidantes est le retour du patient à un stade non invalidant par le contrôle des infections diffuses, le traitement des fistules cutanées, la réduction des fractures et le contrôle de la douleur. Madrid et al ont bien défini les signes et les symptômes qui indiquent le passage à la chirurgie qui sont au nombre de quatre : les douleurs chroniques, une fracture pathologique empêchant une alimentation correcte et l'échec d'un traitement conservateur de longue durée qui nécessite un curetage de la foyers chroniques ou bien une élimination de séquestres.

Les mêmes auteurs préconisent la réalisation une ostéosynthèse rigide interne étendue par une plaque supportant la charge masticatrice pour les fractures mandibulaires (191).

2.2.3 Selon ADA en 2011 :

Pour la catégorie des patients à risque, American Dental Association recommande des soins dentaires de routine avec éducation du patient. Et pour le **stade 0**, des mesures conservatrices locales par la prescription des analgésiques et des antibiotiques, dans ce stade d'ONM le médecin prescripteur doit être informé.

Le moment où l'os est exposé (**stade 1**) des bains de bouche antiseptiques sont préconisé avec un débridement superficiel pour supprimer irritations des tissus mous, retrait de séquestre, analgésiques et antibiotiques. Les suivis tous les 3-6 mois, la poursuite des bisphosphonates est discutée avec médecin prescripteur.

Pour le **stade 2**, les mêmes mesures de **stade 1** sont recommandées en considérant des suivis plus fréquents et ces derniers sont associés à un débridement chirurgical ou bien une résection pour pallier l'infection persistante et la douleur, en cas d'une lésion de **stade 3**(176,192).

2.3 Les facteurs influençant les résultats :

Nous définissons **la guérison** par une rémission complète et définitive, sans déhiscence cicatricielle muqueuse locorégionale ni symptomatologie résiduelle. **L'amélioration** est définie par une persistance de l'exposition ou réexposition osseuse du site, sans symptomatologie significative et sans nécessité de nouvelle intervention chirurgicale majeure. Elle équivaut à un retour au stade 1. **L'échec** est défini par l'absence de retour à un stade inférieur et/ou nécessité de reprise chirurgicale majeure ultérieure (193).

Ces résultats obtenus après le traitement des ostéonécroses des maxillaires peuvent être influencés par certains facteurs :

2.3.1 *Le type de la pathologie :*

Dans une étude rétrospective concernant 41 patients ayant eu une chirurgie (séquestrectomie, décortication voire résection de la mâchoire avec plaque ou dispositif d'ostéosynthèse pour 4 d'entre eux) a montré, à 6 mois, que 24 patients (58.5%) avaient une muqueuse intacte et que dans l'ensemble, une amélioration des stades de l'ONM étaient obtenus après la chirurgie. Il ressortait que la chirurgie avait de meilleurs résultats chez les patients atteints d'ostéoporose ou de myélome comparés aux patients atteints de tumeurs solides (possiblement lié au fait que chez ces patients, le métabolisme osseux est également affecté par la prise de stéroïdes et la chimiothérapie) ainsi que chez les patients ayant temporairement interrompu leur traitement (194).

2.3.2 *L'arrêt de traitement par bisphosphonate ou Dénosumab :*

Des observations isolées rapportent une amélioration de l'ONBP après suspension des BP. En général, l'arrêt des BP, en raison de leur longue demi-vie (évaluée en décennies), n'assure pas la cicatrisation des sites d'exposition osseuse. Tout au plus a-t-on suggéré leur interruption chez des patients ne présentant pas de risque d'hypercalcémie maligne ou de complications squelettiques(190,191,192) .Récemment, le groupe de consensus de la Mayo Clinic a proposé que les patients présentant un myélome multiple déjà sous traitement par BP, les interrompent au moins un mois avant un geste dentaire, les BP pouvant être recommencés après cicatrisation de la plaie buccale (198). Mais selon Krueger, il s'agit d'un avis à faible niveau de preuves (199). Une différence statistiquement significative dans l'amélioration du stade de la maladie a été notée entre les patients qui n'ont reçu aucun autre traitement aux bisphosphonates et ceux qui ont continué de recevoir des bisphosphonates (195).Otto et al, recommandent un arrêt des anti-RANKL (dénosumab) quatre mois avant une chirurgie alvéolo-dentaire, les résultats radiologiques, montrant que le remodelage osseux a lieu (observé dans les alvéoles d'extraction) après l'arrêt de l'administration d'inhibiteur de RANKL (200).

2.3.3 Antibiotiques préopératoires :

Toutes les études s'accordent sur la nécessité de recourir à des antibiotiques AB de large spectre, avant et plusieurs jours après l'intervention, jusqu'à la disparition des symptômes. Une étude a analysé rétrospectivement l'impact que pourrait avoir une administration préopératoire prolongée sur les résultats du traitement. Le succès objectivé par une couverture muqueuse intacte était estimé à 87% avec une AB préopératoire prolongée (23 à 54 jours) versus 47% avec une antibiothérapie préopératoire de courte durée (7 jours). Les auteurs concluaient qu'une administration préopératoire prolongée d'AB pouvait influencer positivement le pronostic du traitement. (189)

2.3.4 Autres facteurs :

Des actes dentaires antérieurs et plus particulièrement la pose d'implants avaient une influence négative sur les résultats. Les auteurs soulignaient donc que les BP IV (dans les pathologies malignes) étaient une contre-indication pour les implants (194). Ces facteurs identifiés comme aggravants ; l'absence de guérison après avulsion, lésions muqueuses dues à des prothèses, ostéomyélite liée aux implants, et avaient un impact négatif significatif par conséquent une seconde intervention étant dans ces cas nécessaire. La localisation de l'ONM avait également un impact significatif sur les résultats chirurgicaux : au maxillaire, les chirurgies réitérées étaient plus nombreuses et plus précoces qu'à la mandibule. Les auteurs expliquaient ces résultats au maxillaire supérieur par la présence de sinusites chroniques probablement liées à leur technique chirurgicale (décortication sans chirurgie sinusienne endoscopique associée) (201).

2.4 Thérapeutiques adjuvantes :

2.4.1 Chirurgie guidée par fluorescence :

Cette technique est facile à réaliser, reproductible et hautement standardisé (202). Pendant la résection, la couleur blanche et le saignement de l'os sont la seule caractéristique qui suggère une marge osseuse viable (203). Compte tenu de cela, la différenciation de l'os nécrotique et sain repose sur le subjectif impression du chirurgien, donc, il y a toujours un risque élevé de quitter les zones de l'os nécrotique, augmentant le risque d'infection et de récurrence d'ONM (204), mais cet obstacle n'est plus reconnu à cause de l'utilisation de l'imagerie par fluorescence optique (OFI) pour déterminer intra opérativement les marges entre l'os sain et nécrotique dans les cas de ONM ce qui la rend une méthode prometteuse pour éviter un débridement osseux inadéquat (203). Plusieurs rapports de cas et études cliniques dans lesquels les chirurgiens ont utilisé avec succès la chirurgie guidée par fluorescence (FGS) pour traiter l'ONM peut être trouvé dans la littérature (205). Au cours des dernières années, l'utilisation de méthodes de fluorescence pour détecter ou guider la prise en charge des maladies, lésions buccales, et les lésions des tissus dentaires, les tissus biologiques excitants peuvent présenter une fluorescence vert vif lorsqu'ils sont stimulés par une source

de lumière dans une longueur d'onde spécifique ,soit par le présence de fluorophores endogènes ou par application d'un fluorophore exogène (ex : acide 5-aminolévulinique (ALA), tétracycline) (205,206)qui a tendance à s'accumuler dans le tissu osseux en raison de leur affinité avec le calcium (207).La plupart des études qui signalaient l'utilisation peropératoire de la fluorescence pour déterminer les marges chirurgicales de ONM prescrivait un fluorophore exogène aux patients de 3 à 10 jours avant la chirurgie dont le médicament le plus utilisé était le fluorophore Doxycycline 100 mg 2x/jour pendant 7 à 10 jours avant l'intervention chirurgicale, décrite dans 10. La fluorescence optique n'influence pas la technique chirurgicale, sauf pour guider là où il y a os nécrotique à enlever, donc, sous le guidage de fluorescence la technique chirurgicale peut être individualisée pour chaque cas en fonction de l'expérience des chirurgiens et de sa formation pour l'exécution de chaque intervention (205).La confirmation histologique de l'os nécrotique dans les zones sombres et de l'os vital dans les zones lumineuse sous FGS est probablement l'analyse la plus précise pour confirmer l'observation du chirurgien d'où l'os qui présentait une fluorescence sous FGS avait plus de fibres de collagène type I sous analyse histologique que l'os sombre (205).

Plusieurs dispositifs portatifs ont été mis au point pour permettre l'examen des tissus buccaux sous fluorescence optique et sont disponibles sur le marché, ces dispositifs émettent de la lumière dans une longueur d'onde et permettent l'observation de la fluorescence des tissus grâce à des filtres optiques accouplés à celle-ci qui filtrent la lumière émise. Parmi les appareils disponibles dans le commerce, le VELscope® et VELscope Vx® (205) :



Figure 43: la pièce à main VELscope (208)

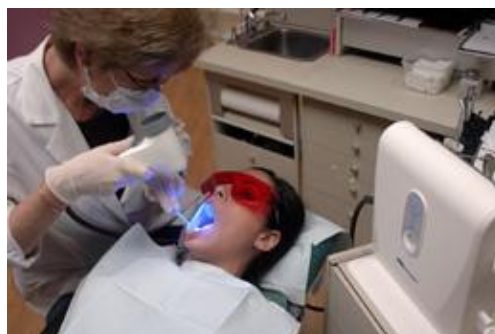
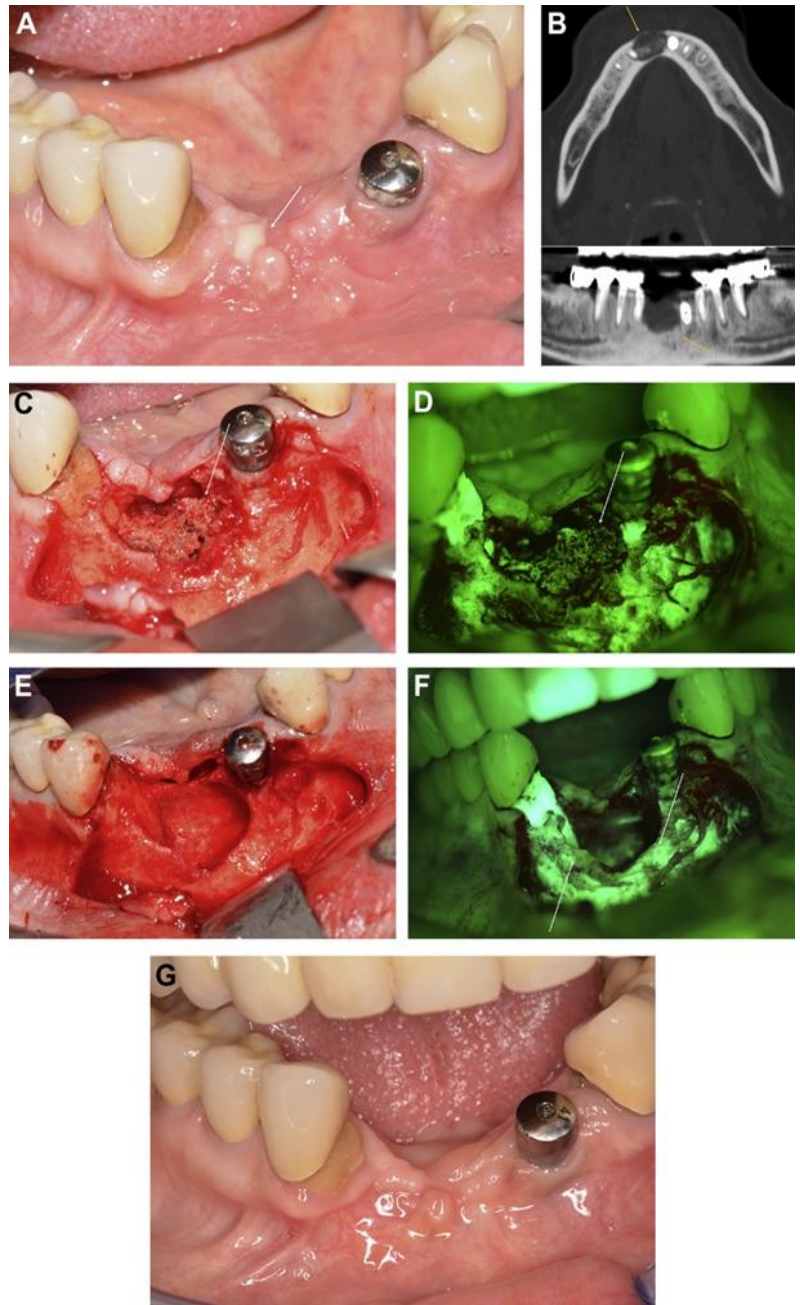


Figure 44: Le tissu sain apparaît comme une lueur verte et la région suspecte est identifiée par une perte de fluorescence, qui semble sombre.

Figure 45: patient dans le groupe de chirurgie guidée par auto fluorescence

- A- Un état préopératoire clinique montre une lésion due à une ostéonécrose médicamenteuse de la mâchoire dans l'os mandibulaire et un exsudat purulent.
- B- La tomodynamométrie visualise clairement l'ostéolyse prédominante autour du séquestre avec érosion corticale osseuse.
- C- Image clinique de l'ostéonécrose après élévation du lambeau.
- D- Chirurgie guidée par auto fluorescence pour l'évaluation peropératoire de l'os nécrotique à l'aide du dispositif VELscope.
- E- Image clinique après ablation osseuse nécrotique.
- F- -auto fluorescence naturelle marquée de l'os vital après élimination de l'os nécrotique.
- G- Guérison à 6 mois après la chirurgie.



2.4.2 Oxygénothérapie hyperbare

La plupart des chirurgiens bucco-dentaires connaissent son utilisation pour le traitement de l'ostéoradionécrose et ostéomyélite chronique de la mâchoire qui a été utilisé pour favoriser la guérison de l'os mandibulaire irradié depuis 1973 (209). L'oxygène hyperbare (HBO) est un complément thérapeutique efficace dans des situations où la cicatrisation normale des plaies est affaiblie. Plusieurs études ont montré un effet bénéfique de l'oxygénothérapie hyperbare (HBO) sur le squelette (210-214) et pour promouvoir la guérison dans l'ostéonécrose, greffes osseuses et implants dentaires (215). Les changements de

la pression partielle de l'oxygène ont une incidence directe sur la fonction ostéoblastique avec hypoxie associée à une diminution de la formation d'ostéoblastes et de la minéralisation in vitro (216) dans ce cas la HBO fournit rapidement de l'oxygène aux zones de tissu ischémique endommagé en augmentant la concentration d'oxygène dans le plasma (217)

Cependant, des recherches récentes ont révélé que l'HBO génère également des espèces d'oxygène réactives (ROS) et des espèces d'azote réactives (RNS) qui affectent les processus de signalisation essentiels à la cicatrisation des plaies (218,219)

Plusieurs séries de cas ont été rapportées dans lesquelles l'HBO a entraîné des taux de rémission plus élevés que prévu. Mignogna a signalé un cas bien documenté d'ONM mandibulaire étendu après le pamidronate et l'acide zolendronique de qui a répondu aux antibiotiques, aux rinçages antiseptiques et à 40 séances de HBO, avec une diminution de la douleur et une fermeture lente de plusieurs fistules orocutanées (220).



Figure 46: patiente dans la chambre de l'oxygène hyperbarique (221)

Le groupe de Magopoulos et al, a déclaré que l'HBO semblait particulièrement utile pour les défauts mandibulaires majeurs, mais il a souligné l'importance de l'arrêt de la bisphosphonate associée à une thérapie chirurgicale et antibiotique appropriée (222)

2.4.3 Laser

La photothérapie avec un laser de faible intensité (LLLT) est utilisée dans divers domaines des sciences biologiques pour favoriser la régénération des tissus, cette thérapie a un effets analgésiques, anti-inflammatoires et bio modulateurs (223,224) qui favorise la cicatrisation des os et des tissus mous et a également été utilisée comme thérapie d'appoint pour traiter plusieurs maladies, telles que la mucite buccale(225,226) .Vescovi et coll. ont récemment montré que la bio stimulation au laser intra-opératoire et postopératoire peut aider dans une certaine mesure à favoriser la cicatrisation des muqueuses et des os, particulièrement lorsque la laser de faible intensité (LLLT) est utilisé pour le traitement des lésions aux stades

précoces (227), en potentialisant l'effet du traitement conservateur ou d'une chirurgie ce qui semble, augmenter les chances de guérison (228-230) et être utile, en particulier pour les patients atteints de troubles médicaux qui ne peuvent pas être traités chirurgicalement⁶³.

Les meilleurs résultats en termes de nombre de sites de l'ONM avec guérison clinique et de durée des effets du traitement ont été obtenus avec la combinaison de l'antibiothérapie, de la chirurgie conservatrice (y compris l'utilisation de Er : YAG) et de LLLT (231). Le laser Er : YAG a un grand potentiel dans le traitement des tissus durs, fournissant des coupes nettes et précises avec une lésion minimale des tissus durs et mous adjacents, tout en produisant une surface ablatée favorable à la fixation cellulaire avec un effet bactéricide et bio stimulateur. Certaines études ont documenté l'utilité de cette technique pour l'ablation efficace de l'os chez les patients atteints d'ONM (232,233). Le traitement se commence lors de la première visite et se poursuit tous les jours on lui effectuées sur la surface osseuse et les tissus mous environnants, jusqu'à ce que la guérison des muqueuses soit observée (229)

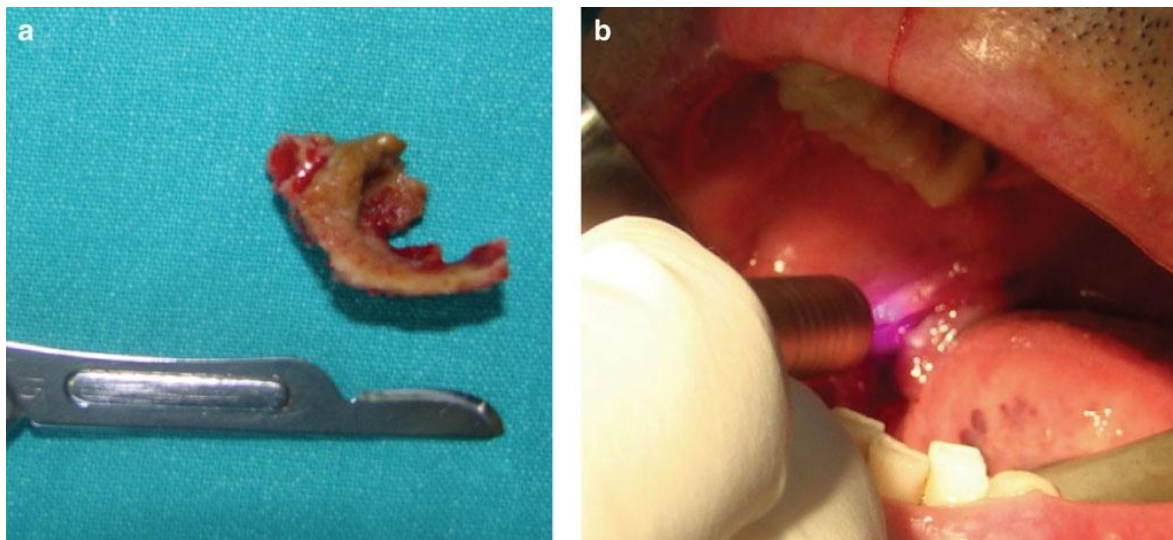


Figure 47 : A Segment osseux avasculaire après retrait. B Application de thérapie par laser de faible intensité (222)

2.4.4 Le teriparatide (parathormone (PTH) recombinante) :

C'est une hormone endogène de 84 acides aminés qui est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Les actions physiologiques de la PTH incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les cellules de la formation osseuse (ostéoblastes), augmentant indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate. Ce traitement devrait être réservé aux patients ostéoporotiques, sans cancer ou avant radiothérapie osseuse (173). Il est contre indiqué en cas de métastases osseuses ou ostéosarcomes, ce qui limite ses indications (173,234). Certaines études ont mentionné le teriparatide pour traiter l'ONM grâce à sa stimulation de la fonction ostéoblastique et du remodelage osseux. Plusieurs études ont rapporté des cas de succès grâce à cette thérapeutique mais c'était le plus souvent des cas

isolés ou petits groupes. A ce jour, aucune étude randomisée n'a été publiée attestant de ces effets (235,236)

Pelaz et al. En 2014 ont réalisé une étude utilisant des injections sous-cutanées de tériparatide avec du Forsteo® à 20µg en une injection par jour pendant une durée maximum de dix mois. 4 patientes ont reçu ce traitement avec des résultats inégaux dont un cas de cicatrisation complète, deux cas où la symptomatologie a disparu malgré la persistance de zones d'exposition osseuse, et un cas où la situation est restée inchangée, la patiente a conservé des zones symptomatiques d'exposition osseuse (237).

2.4.5 Pentoxifylline et tocophérol :

La pentoxifylline améliore le flux sanguin périphérique, réduit la viscosité du sang, augmente la flexibilité des membranes des globules rouges, améliore la microcirculation et l'oxygénation tissulaire (238). De plus, la pentoxifylline a un facteur alpha de nécrose antitumorale (anti-TNF) avec un effet qui inhibe les fibroblastes dermiques et augmente l'activité de la collagénase (239). Études sur la supplémentation en tocophérol alimentaire réduit considérablement la production de TNF chez les animaux²⁵, réduit l'inflammation chez les patients diabétiques ou fumeurs et prévient les premiers signes de nécrose dermique. Dans une étude de Epstein et al, des patients consécutifs avec un ONM associé au bisphosphonate persistant des mâchoires ont été référées pour la gestion. La pentoxifylline et le tocophérol ont tous deux été prescrits à 400 mg deux fois par jour avec des rinçages à la chlorhexidine. Quatre des 6 patients avaient utilisé un rinçage à la chlorhexidine (0,12%) avant le traitement par PT. Tous les patients ont utilisé de la chlorhexidine (10 à 15 ml rincés plus de 30 secondes, deux fois par jour) avec PT. Quatre de ces patients avaient une longue histoire de ONM symptomatique. Sur les 6 patients, 1 est resté stable, 4 se sont améliorés avec une diminution de l'exposition osseuse ainsi qu'une amélioration des symptômes et 1 cas s'est résolu. L'un d'eux avait un petit séquestre facilement mobilisable qui a été enlevé (240)

2.4.6 Le PRP (Platelet Rich Plasma ou Plasma Riche en Plaquettes) ou PRF (Plasma Riche en Facteurs de croissance) :

Les PRF sont obtenus en prélevant des tubes de sang au patient puis en mettant les tubes dans une centrifugeuse de manière à obtenir une séparation entre le plasma et les différents éléments recherchés tels que la fibrine, les facteurs de croissance ou une concentration plus élevée de plaquettes, plusieurs études ont montré des taux de succès intéressants pour la régénération osseuse ainsi que la cicatrisation muqueuse en utilisant des PRP (235).

Dans les études de Pelaz utilisant Plasma riche en facteurs de croissance a été utilisé comme matériau de remplissage, en utilisant la technologie du système VivostatPRF®.

Sur cinq patients, l'âge moyen était de 72,8 ans. Tous étaient des femmes traitées avec des bisphosphonates oraux pour l'ostéoporose. Le médicament le plus couramment utilisé était l'alendronate (4 cas). Chez quatre des patients, l'os exposé a été localisé à la mandibule. La guérison de la maladie a été observée chez tous les patients, avec une résolution complète des

symptômes, y compris l'exposition osseuse. Le temps de contrôle moyen était de 20 mois (intervalle : 12 à 24 mois) (237)

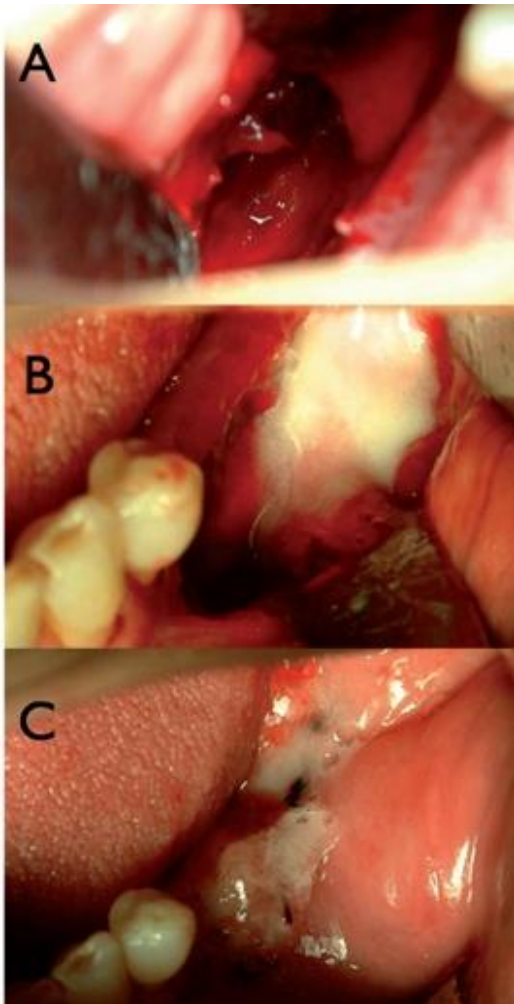


Figure 48: A- l'os mandibulaire après séquestrectomie

B- remplie de PRF

C- la plaie muqueuse est également recouverte de PRF (237)

3 **PRESENTATION DES CAS CLINIQUES**

3.1 1^{er} cas clinique:

Le premier cas est celui d'une femme (Z. D), qui a été adressée au service de chirurgie dentaire (clinique -ZABANA CHU BLIDA) - le 26/04/2021 suite à une exposition osseuse au niveau mandibulaire. Il s'agit d'une femme de 52 ans pesant 88 kg, sous chimiothérapie depuis 2019 pour un cancer du sein gauche avec de multiples métastases osseuses et cervicales.

➤ *Antécédents médicaux :*

Le 29/10/2019, la patiente a commencé sa chimiothérapie de première ligne avec TAXOTEL et ACIDE ZOLEDRONIQUE (ZOMETA), elle a ensuite reçu sa première cure de TRASTUZUMAB le 05/01/2020, sans arrêter les bisphosphonates. Le traitement a été changé le 01/04/2021 pour le nouveau traitement XELODA 7 CP/J pendant 14 jours et LAPATINIB (thérapie ciblée) 4 CP/J ; et c'est le jour de la dernière perfusion de ZOMETA 4 mg. Selon le médecin traitant, l'état général est stable avec présence d'un risque hémorragique et infectieux.

➤ *L'examen clinique :*

L'examen clinique a révélé une exposition osseuse douloureuse de plus de 8 semaines au niveau mandibulaire dans le secteur de 36, 37. Le séquestre mobile était entouré d'une muqueuse enflammée avec la présence d'une collection purulente.



Figure 49: exposition osseuse chez la patiente

➤ *L'examen radiologique :*



Figure 50: radio panoramique

La radio panoramique qui a été effectuée **le 4 mai 2021**, montre la présence d'une lyse osseuse sous forme d'une image radiolaire homogène dans la région de la première et deuxième molaire mandibulaire du troisième secteur qui entoure un séquestre osseux radio opaque bien individualisé.

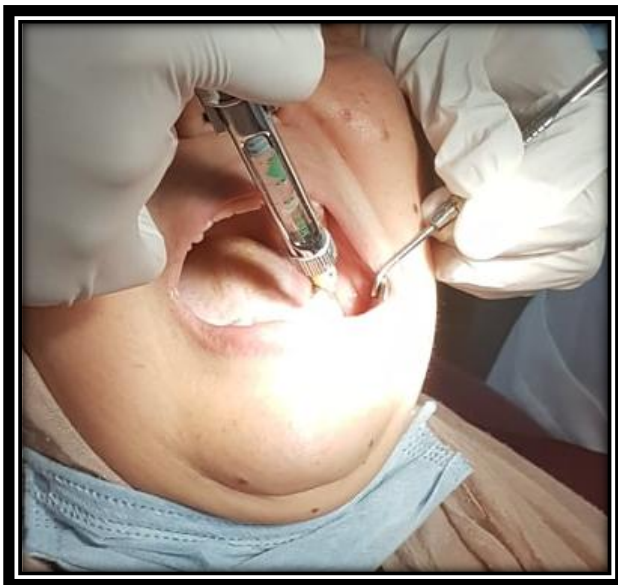


Figure 51: le lavage de la lésion

➤ **Diagnostic :**

Le diagnostic principal était une **ostéochimionécrose de stade II**, dans laquelle le diagnostic différentiel s'est produit avec des métastases localisées à la mâchoire inférieure. La portion réséquée chirurgicalement (séquestre) doit être envoyée pour un examen anatomopathologique pour donner un diagnostic positif définitif.

➤ **La conduite à tenir :**

Lors de la première visite (consultation), la patiente a été mise sous traitement antibiotique à base d'AMOXICILLINE (1g) deux fois par jour et de FLAGYL (500mg) pendant 7 jours avec la prescription de bains de bouche antiseptiques trois fois par jour.

Après une semaine, la lésion a été lavée d'abord avec de la Bétadine diluée dans du sérum physiologique, puis avec du métronidazole à 0,5 %. L'antibiothérapie a été maintenue. Lorsque l'infection du site soit contrôlée, la séquestrectomie sera effectuée.

L'asepsie de champ opératoire est indispensable, la patiente doit rincer par un bain de bouche antiseptique avant de réaliser une anesthésie locale sans vasoconstricteur.

Le séquestre a été retiré, des sutures hermétiques ont été réalisées sans tension afin de favoriser la cicatrisation de première intention.



Figure 53: le séquestre retiré



Figure 52: réalisations des points de sutures

Par la suite le séquestre a été envoyé pour un examen anatomopathologique.



Figure 54: le séquestre



Figure 55: la cicatrisation après une semaine

ROVAMYCINE 3MUI a été prescrit dans le cadre de l'antibioprophylaxie postopératoire. Le retrait des sutures a été effectué une semaine plus tard. Des lavages de la lésion ont été programmés. Le 30/05/2021, l'arrêt de l'antibioprophylaxie a été recommandé après une cicatrisation favorable et un aspect sain de la muqueuse buccale.

3.2 2^{ème} cas clinique :

Il s'agit de la patiente (T.M) âgée de **51** ans, qui a subi un traitement chirurgical en 2016 puis une radiothérapie de **50** grays en **2017** pour un cancer de sein droite avec localisation osseuse et hépatique secondaire, et maintenant elle est sous hormonothérapie et *anti RANKL*, la patiente présente également des troubles cardiovasculaires. Orientée par son oncologue traitant, au service de chirurgie dentaire (clinique Zabana CHU BLIDA) le 01/03/2021 suite à des douleurs maxillaires.

➤ *Antécédents médicaux :*

La patiente a commencé un traitement hormonal type NOVULDEX en août 2016, puis elle a été mise en protocole de deuxième ligne le 25/06/2019 afin que la patiente soit placée sous AROMACIE et ACIDE ZOLEDRONIQUE mais en raison d'une mauvaise tolérance : altération de l'état général avec troubles du rythme cardiaque, les bisphosphonates ont été

arrêtés et un traitement par dénosumab anti RANKL tous les 28 jours, a été débuté le 06/08/2020.

➤ *Examen clinique :*

L'examen endo-buccal a révélé une tuméfaction douloureuse et une fistule productive dans la région de la 2e prémolaire et de la 1re molaire maxillaire droite (25-26).

Une découverte fortuite d'une exposition osseuse étendue de 15 mm de diamètre entourée par une muqueuse érythémateuse dans la région maxillaire droite.

Les antécédents dentaires ont montré des extractions dentaires antérieures et le port d'une prothèse partielle traumatique datant de mars 2020.



Figure 56: exposition osseuse au niveau du cadran 2 entre 2 -ème PM et 1 ère molaire.

➤ *L'examen radiologique :*

✚ **Radio-panoramique :**

Une radio type orthopantomogramme a été effectuée le **22/02/2021** qui a montré la présence d'une image radio claire au niveau du maxillaire droit avec une perte importante de structure osseuse dans la région de la **14** (absente). Alors qu'il n'a pas donné des renseignements clairs sur la région de maxillaire gauche.

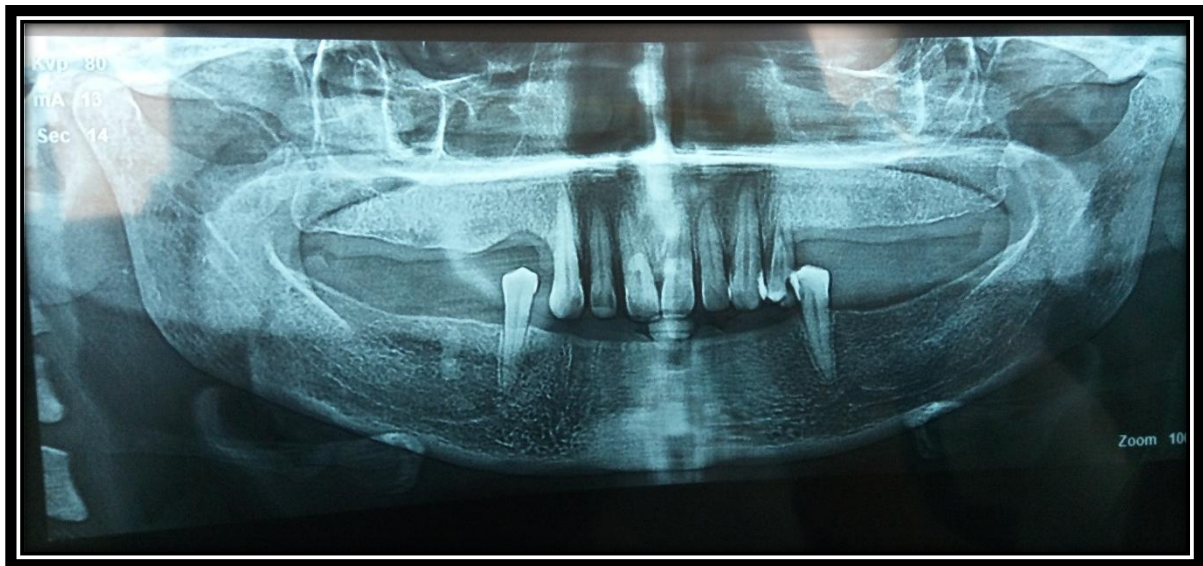
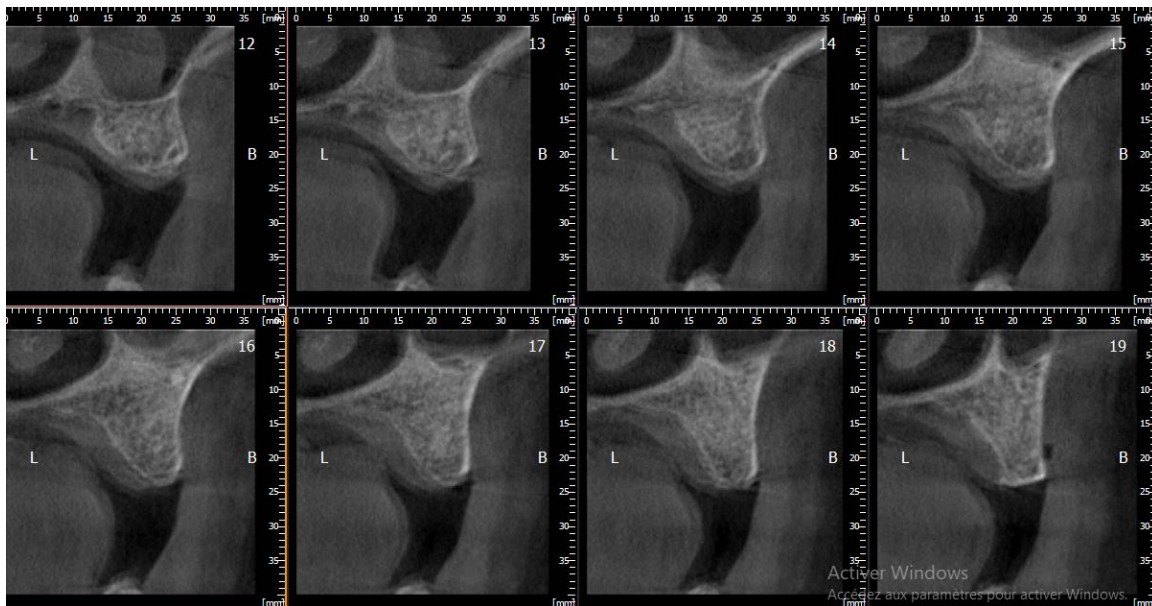


Figure 57 : radio panoramique

🚦 Cône beam :

Grâce à ces coupes axiales, une raréfaction osseuse est bien visible dans la région qui correspond à l'exposition osseuse en excluant une éventuelle localisation secondaire de cancer.

Ainsi, une racine résiduelle a été révélée, exprimée par une petite image radio-opaque dans la région maxillaire gauche. Une RVG effectuée sur place a confirmé le diagnostic.



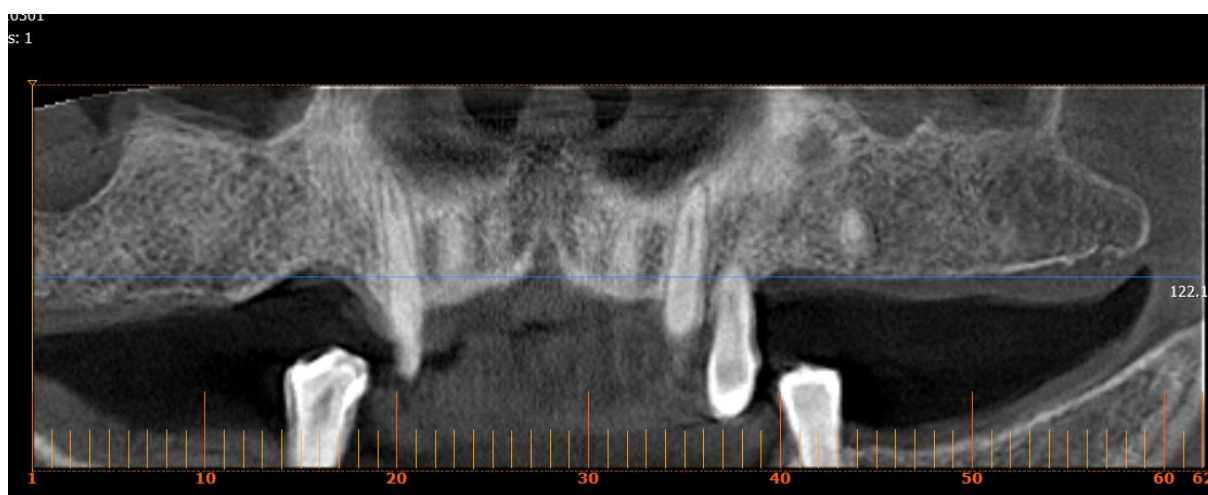
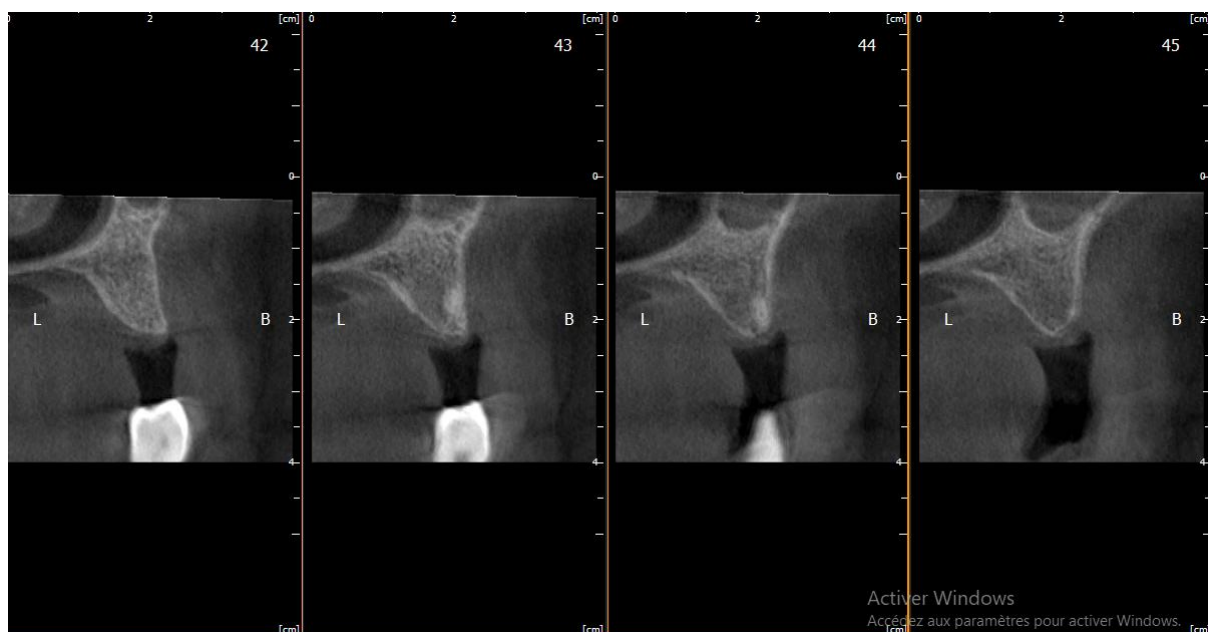


Figure 57: coupes axiales de cône beam

➤ **Diagnostic :**

Sur la base des informations recueillies lors des examens cliniques et radiologiques, en tenant compte des antécédents médicaux de la patiente, le diagnostic d'ostéochimionécrose de stade 2 a été posé pour la lésion maxillaire droite. Alors qu'un processus infectieux de type cellulite suppurée a été mis en évidence dans la région maxillaire gauche en lien avec un apex résiduel.

➤ **Conduite à tenir :**

Dès la première visite, on a curté le site d'exposition avant le lavage. La patiente a reçu un lavage local du site d'exposition osseuse avec du métronidazole (Flagyl) et de la Bétadine. L'extraction de la racine résiduelle était prévue après 10 jours.

Le 10/03/2021, la bouche a été rincée avec un bain de bouche antiseptique et une anesthésie locale sans vasoconstricteur a été réalisée. Le geste chirurgical a été fait au minimum, en évitant toute mutilation du tissu osseux lors de l'extraction et enfin les bords du lambeau ont été suturés de manière étanche.



Figure 60 : le matériel nécessaire du lavage

Figure 58 : élimination des débris alimentaires

Une prescription médicale à base d'AMOXICILLIN 1g et de FLAGYL 500 mg avec des Antalgiques CODOLIPRANE et un BDB.

Le site d'exposition osseuse (maxillaire droit) avait été lavé localement le jour même.

Lors de la séance de contrôle, le praticien a signalé une mauvaise cicatrisation avec une exposition osseuse importante au niveau du site chirurgical, avec un état stable du premier site ONM.

- Une prescription à base de macrolide par la pristinamycine (PYOSTACINE 500 mg deux fois par jour).
- L'arrêt de l'anti RANKL (Denosumab) était nécessaire à partir du 29/03/2021 et des séances de lavage local étaient programmées.

CHAPITRE V: LA PARTIE PRATIQUE

1 INTRODUCTION :

1.1 Résumé :

La cavité buccale constitue un milieu très sensible aux variations qui déroulent dans le corps humain au cours d'une maladie ou au cours de leurs traitement, parmi lesquelles on trouve les traitements antinéoplasiques des cancrs, qui ont un effet néfaste sur la cavité buccale d'une part sur les tissus mou de la cavité (gencive, langue, lèvre) d'autre part sur les tissus dur (les dents, l'os de mâchoire).

Les molécules de chimiothérapie sont des médicaments cytotoxiques, c'est-à-dire toxique pour les cellules cancéreuses en division et aussi pour les cellules saines. En fonction des molécules utilisés ; leur action se fera lors du cycle cellulaire alors que d'autres molécules auront une action indépendante du cycle cellulaire.

L'effet le plus néfaste c'est ostéochimionécrose des maxillaires avec ses nombreuses manifestations cliniques et radiologiques. Les particularités anatomiques et physiologiques des os des mâchoires sont des facteurs principaux qui les rendent plus susceptibles de développer des lésions nécrotiques.

L'ostéochimionécrose des maxillaires est défini par la présence d'une exposition osseuse endo buccal ischémique, chronique de plus de huit semaines, qu'elle soit sur région infectée ou non.

Leur prise en charge est multidisciplinaire selon leur stade. Elle est basée sur deux approches thérapeutiques : **conservatrice** et **chirurgicale**.

En réalité il n'y pas de traitement curatif d'ONM des maxillaires ni de consensus international sur une démarche thérapeutique précise. Le but de traitement est de contrôler les douleurs et éviter les éventuelles complications.il est principalement un traitement symptomatique.

1.2 Problématique :

L'analyse de la littérature et les entretiens exploratoires que nous avons pu réaliser nous ont permis de soulever : l'incidence d'ostéochimionécrose des maxillaires chez les patients sous chimiothérapie classique et ciblée dans une population algérienne.

1.3 Hypothèses de travail :

Les patients sous biphosphonates et dénosumab sont plus susceptibles développer une ostéonécrose des maxillaires à cause de leur mécanisme d'action sur l'os par rapport aux patients qui reçoivent de denosumab.

1.4 Objectifs de l'étude :

➤ **Objectifs primaires :**

- ❖ Calculer la fréquence d'ostéochimionécrose des maxillaires chez les patients recevant une chimiothérapie classique ou une thérapie ciblée.
- ❖ L'identification de groupe de patientes à haut risque de développer un ostéonécrose chimio induite.
- ❖ Comparer l'incidence de l'ostéonécrose entre les patients recevant les biphosphonates vs denosumab.

➤ **Objectifs secondaires :**

- ❖ Pour déterminer l'influence de l'hygiène buccodentaire sur l'incidence d'ostéonécrose.
- ❖ Estimer l'incidence et les effets secondaires de la chimiothérapie sur la cavité buccale.
- ❖ Pour déterminer les facteurs du risque standard de développement d'ostéochimionécrose.

2 MATERIELS ET METHODES :

2.1 Conception générale et description de plan d'étude :

2.1.1 Le cadre d'étude :

Effectuant notre projet de fin d'étude de centre hospitalo-universitaire (CHU) de Blida, l'enquête s'est déroulée au sein du service lutte contre le cancer (CLCC). L'autorisation nous a été accordée par le chef de service d'oncologie médicale de Blida professeur BOUNEDJAR, encadré par docteur DERBOUZ.

2.1.2 Le type de l'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte prospective observationnelle effectuée durant la période du janvier 2021 à mai 2021.

2.1.3 Le lieu de l'étude :

Notre pratique s'est déroulée au niveau de CHU de Blida, service CLCC.

2.1.4 La durée de l'étude :

Cette étude a duré 4 mois, allant du 19 janvier 2021 jusqu'à 19 mai 2021 à raison de 2 matinées par semaine (des consultations, des suivies).

2.2 Population de l'étude :

2.2.1 Echantillonnage :

L'échantillon est composé de 285 patients, dont la population ciblée est représentée par l'ensemble des patients

Traités par les antinéoplasiques (chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie) pour leur maladie cancéreuse.

2.2.2 Les critères d'inclusions :

Les patients :

- ✓ Suivis en recevant un traitement antinéoplasique au service CLCC de CHU Blida acceptant de participer dans l'étude.
- ✓ Retrouvés entre janvier 2021 à mai 2021.

2.2.3 Les critères d'exclusions :

- ✓ Les patients refusant de participer dans l'interrogatoire.
- ✓ Des patients dont l'état psychologique et physiologique imposait de ne pas coopérer.
- ✓ Des patients présentant des troubles mentaux (type d'Alzheimer) et dont les réponses n'auraient pas pu être exploitées.
- ✓ Les dossiers incomplets ou inexploitable.

2.3 Données à recueillir :

2.3.1 Les données recherchées dans cette étude :

Afin de toucher le plus grand nombre des patients, nous avons employé une version papier d'un questionnaire afin de rechercher les données suivantes :

- ✚ Les caractéristiques démographiques : nom, prénom, sexe, âge.
- ✚ Les antécédents pathologiques et médicaux des patients.
- ✚ Type de cancer et sa localisation (primaire ou secondaire) et sa classification.
- ✚ Type de traitement antinéoplasique suivi (chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie, radiothérapie, chirurgie)
- ✚ La date de début de chimiothérapie et la ligne de traitement.
Type de chimiothérapie utilisée (classique ou thérapie ciblée), et la dose de la molécule administrée.

Les facteurs de risques d'ONM (tabac, alcool, obésité, hygiène buccodentaire, pathologie, âge).

- + Examen exo buccal (tuméfaction, adénopathie, lèvre, **ATM**).
- + Examen endo buccal (hygiène buccodentaire, halitose, mobilité, gencive, langue, salivation).
- + Une partie de prise en charge.

2.3.2 Sources des données récoltées :

Pour chaque patient, nous tenons un registre ou un questionnaire où des informations personnelles sont portées. Pour les traitements subis et les radios effectués, ces informations nous parviennent à partir des dossiers médicaux fournis par le service CLCC et un examen clinique buccal minutieux.

2.3.3 Modalité et technique et outils de collecte :

L'outil choisi pour réaliser l'enquête est un questionnaire par administration indirecte, c'est-à-dire que l'enquêteur pose les questions et complète lui-même le questionnaire à partir des réponses fournies par le patient. Ayant souhaité favoriser le dialogue avec le patient, ce mode de recueil d'informations nous a permis de recenser parallèlement les remarques des patients au cours de l'entretien, Après les explications aux patients concernant notre étude et sur l'importance de l'examen clinique de la cavité buccale pour avoir une vue globale et peut être un diagnostic précoce d'ONM nous les avons interrogé sur leur antécédents buccodentaire pathologique et médicaux et leur histoire (les prothèses dentaire, les extractions ...)

Avec un abaisse-langue et une torche de téléphone portable pour bien visualisé, nous avons réalisé un examen clinique de la cavité buccale (denture, des lésions, des sites infectés...). Nous avons examiné aussi l'articulation temporo-mandibulaire, les aires ganglionnaires, pour pouvoir remplir le reste du questionnaire.

2.3.4 Critères d'évaluation :

L'évaluation d'ONM a été fait par :

- Des examens radiologiques (radio panoramique, cône beam).
- Une éventuelle prise en charge encadrée par notre pathologiste buccodentaire docteur AMMAR BOUDJELAL au niveau de clinique ZABANA CHU Blida.

2.4 Faisabilité et calendrier de L'étude :

Considération éthique :

- Information et consentement de patients : Acquérir la confiance des patients n'est point facile vu leurs états de santé. A chaque consultation, leur accord est primordial et de notre part, on essaye d'éclaircir l'importance de l'étude.

- Aspect réglementaire de l'étude : Notre encadreur Dr **DERBOUZ** nous a orienté vers du chef de service d'oncologie médicale de Blida en l'occurrence professeur **BOUNEDJAR** pour l'obtention d'une autorisation. Cette autorisation nous mettra à l'abri de toutes infractions ou désagrément administratif.

2.5 Limites d'étude :

Le sujet traité est d'actualité. Bien que notre étude soit limitée par certaines circonstances mais elle est fructueuse du moment qu'on a enregistré et pris en charge trois cas sur un ensemble de 285 patients. Les entraves engendrées par la pandémie de covid-19 a limité d'une part la durée de l'étude et d'autre part les moyens humains et matériels qui ont été transférés vers les services dédiés pour covid-19. Les mesures de prévention nous en empêchés de réaliser un examen buccal correct. L'une des difficultés rencontrées réside dans le gain de la confiance du patient du moment que la mesure de distanciation doit être respectée. Un nombre non négligeable de patients refusent de coopérer vu leurs états physiques et psychiques (effet secondaire engendré par la chimiothérapie).

2.6 Conservation des documents et données de résultats :

Tout document rentrant dans le cadre de traitement doit être soigneusement conservé, archivé et consulté par les personnes dûment autorisées. Ces personnes doivent s'assurer que les observations et les données sont correctement et complètement enregistrées dans les dossiers d'observation.

Les données font l'objet d'un enregistrement numérique, archivés par le numéro attribué pour chaque dossier de patient.

Des comptes rendus de chaque cure de chimiothérapie sont portés sur le dossier. Si des données sont modifiées durant leur traitement, la transformation doit faire l'objet de justifications écrites et la procédure doit être validée.

L'archivage de ces documents devient impératif pour remonter à une vision globale sur le traitement administré au patient.

3 RESULTAT ET INTERPRETATION :

L'échantillon est constitué de 285 patients de sexes confondus. Ce sont des patients cancéreux traités par chimiothérapie (classique, thérapie ciblée) au niveau CHU de Blida.

3.1 Caractéristiques clinico-pathologiques de la population :

3.1.1 Répartition des patients selon la tranche l'âge :

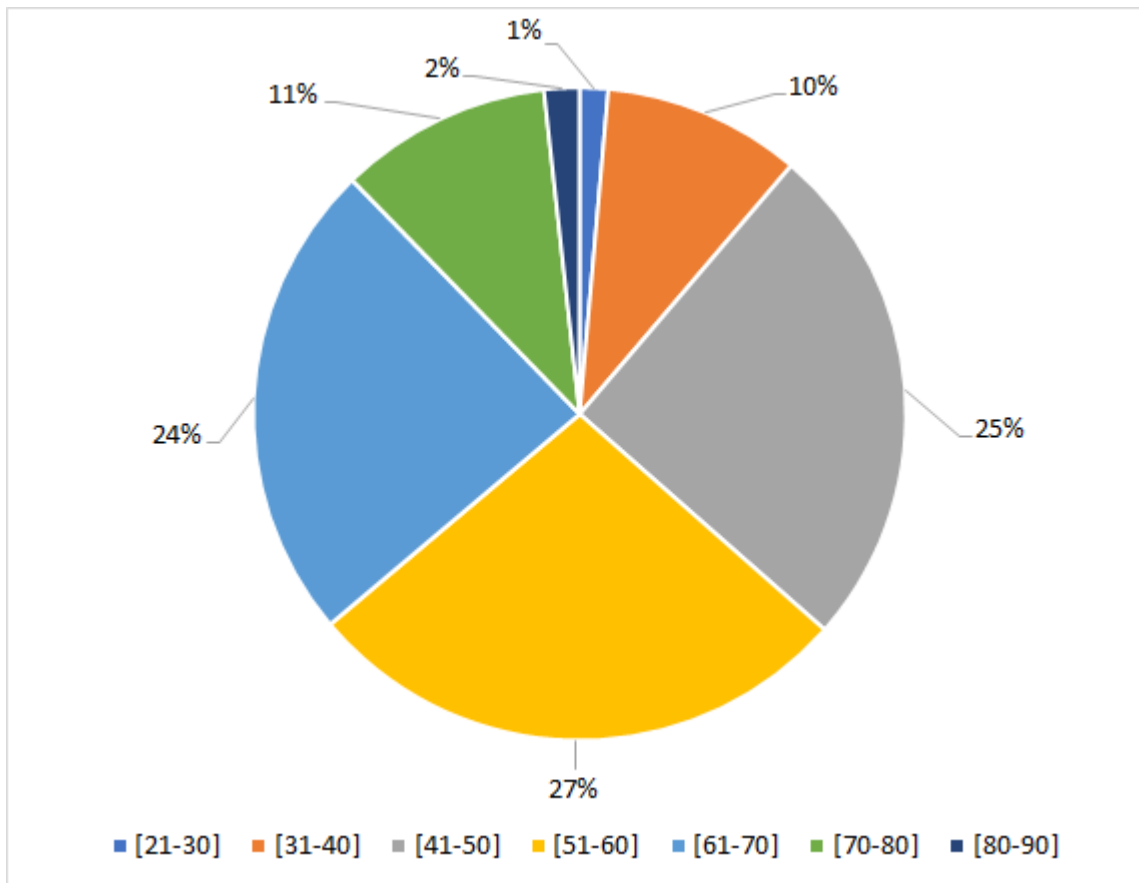


Figure 59: répartition des patients selon leurs tranches d'âge.

L'âge moyen des patients interrogés est de 56 ans, et les âges extrêmes sont 26 ans et 87ans, on constate que les tranche d'âge comprises entre [51-60], [41-50] et [61-70] sont les plus représentatives.

3.1.2 Répartition des patients selon le sexe :

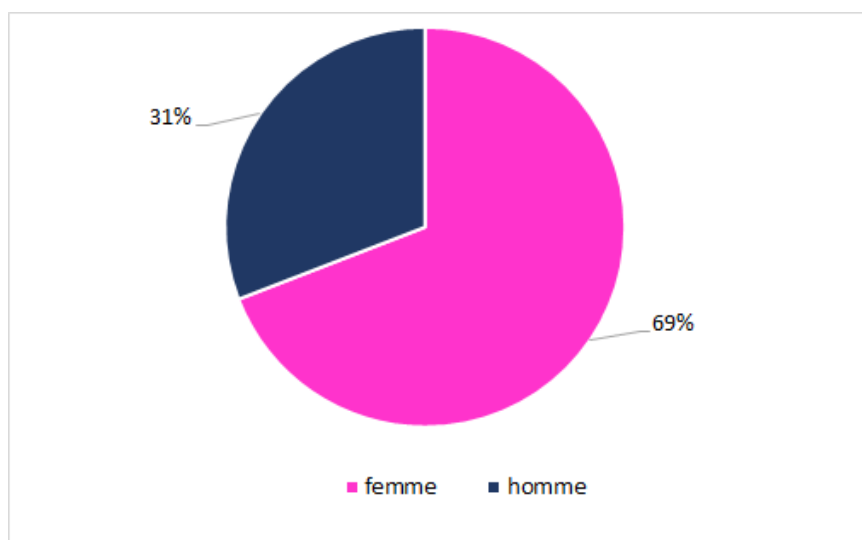
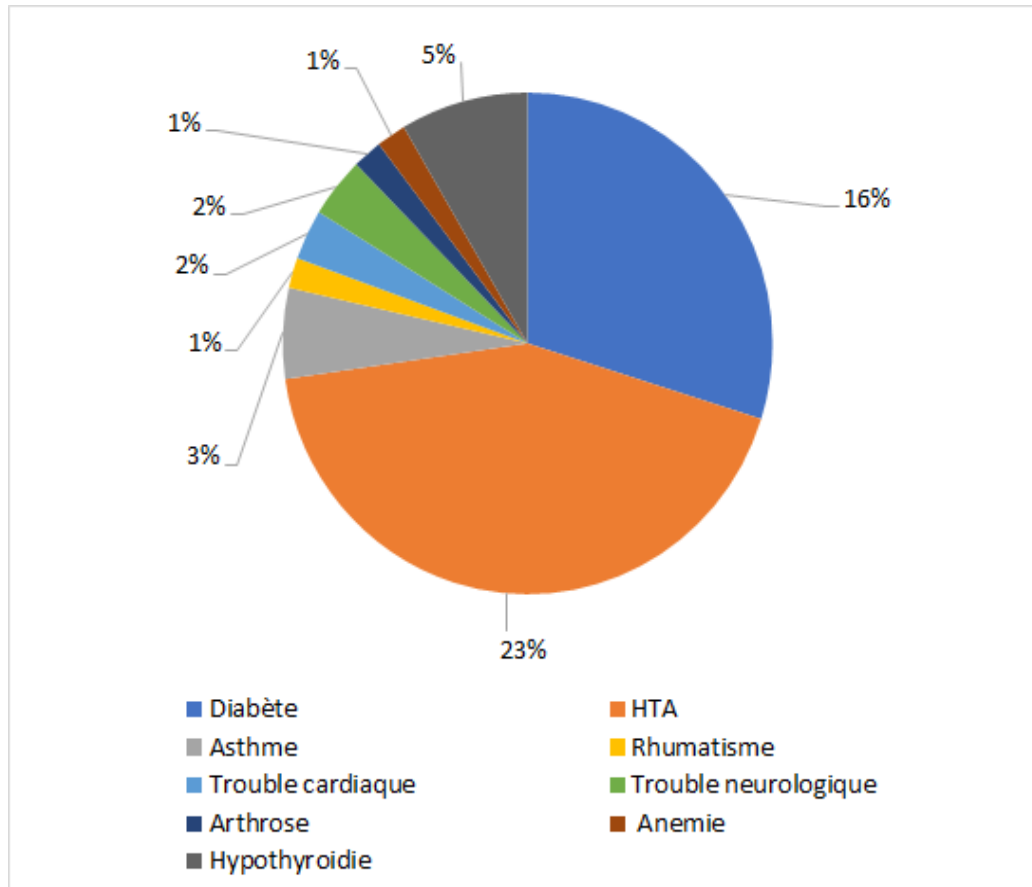


Figure 60: répartition des patients selon le sexe

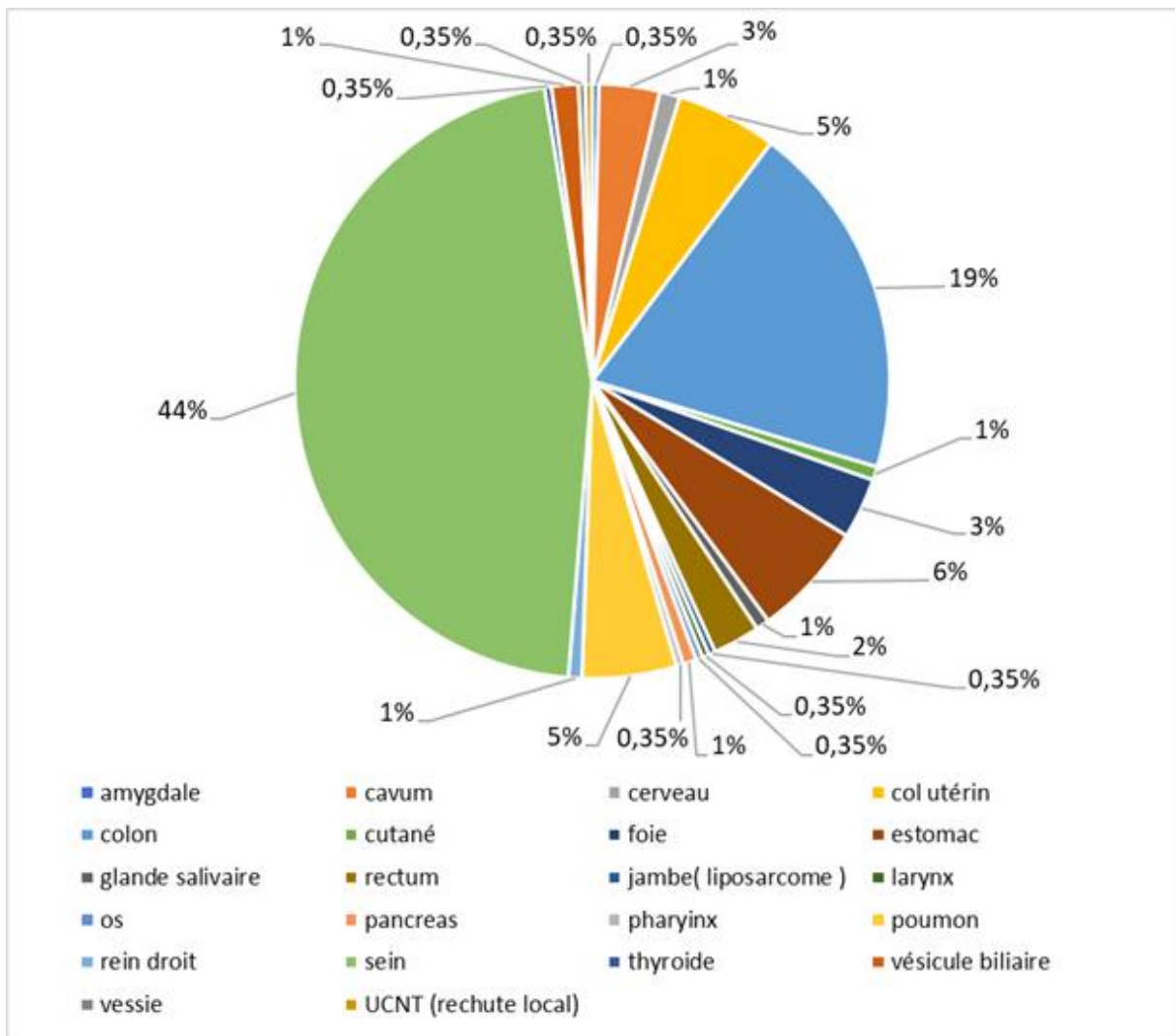
Plus de 2/3 de la population sont des femmes et 1/3 d'hommes. Le sexe féminin est dominant.



3.1.3 Répartition des patients selon les tares associées :

Figure 61: répartition des patients selon les tares associées.

L'hypertension artérielle et le diabète sont les deux tares prédominantes dans notre échantillon avec un pourcentage de 23% et 16%. Pour les autres maladies, se suit suivant un ordre décroissant : hypothyroïdie, asthme, troubles cardiaques et neurologiques, rhumatisme et arthrose avec des pourcentages minimes moins de 5%.



3.1.4 Répartition des patients en fonction de la localisation des cancers :

Figure 62: répartition des patients en fonction de la localisation de leurs cancers.

Les cancers les plus représentés sont les cancers du sein à 44% suivis par le cancer du côlon avec 19%. Le cancer d'estomac vient en troisième position avec 6%, suivis à égalité à 5% des cancers de poumon et du col de l'utérus.

1.4.1 Répartition des patients selon le type de traitement suivi :

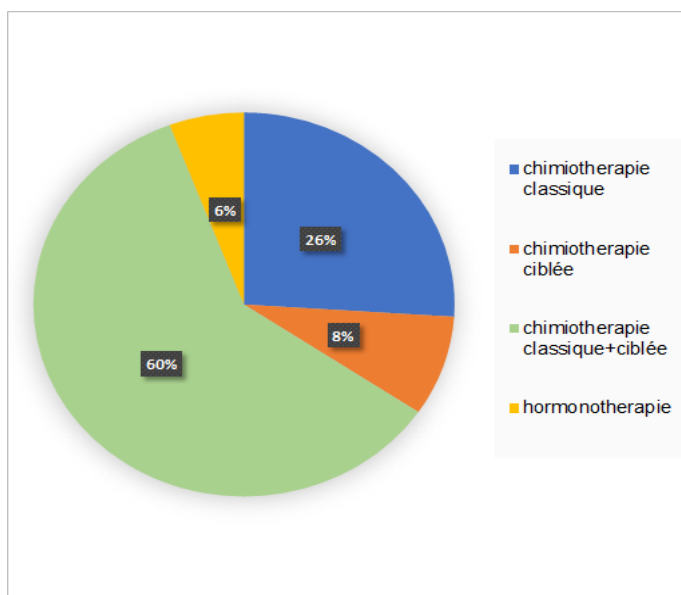


Figure 63: répartition des patients selon le type du traitement suivis

On note quatre grands axes thérapeutiques suivant :

- 2/3 des patients sont sous un traitement combiné (chimiothérapie classique+ciblée).
- 26% des patients sont sous chimiothérapie classique seules.
- 8% des patients sont sous thérapie ciblée seules.
- 6% des patients sont sous hormonothérapie seul

3.1.5 Répartition des patients selon la ligne de traitement :

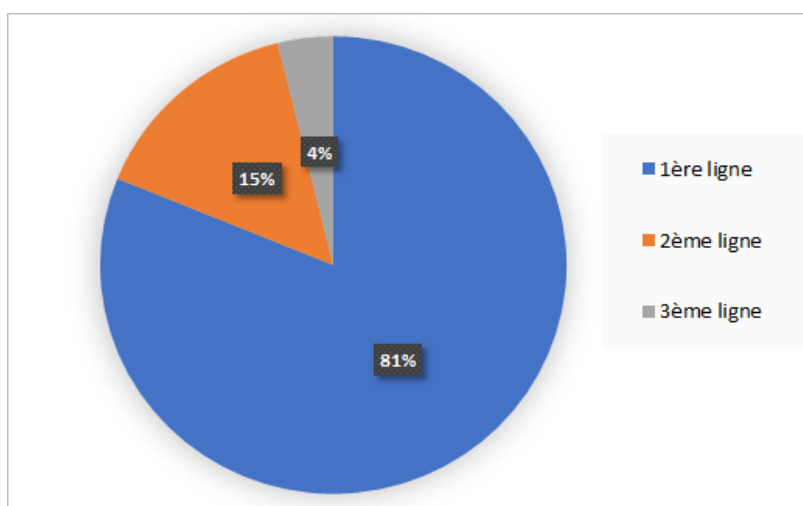


Figure 64: répartitions des patients selon la ligne de traitement

Nous avons trouvé dans notre étude :

- 81% des patients ont reçu des médicaments de première ligne.
- 15% des patients passent en deuxième ligne.
- Les 4% restant reçoivent un traitement de la troisième ligne.

3.1.6 Répartition des patients selon leur hygiène buccodentaire :

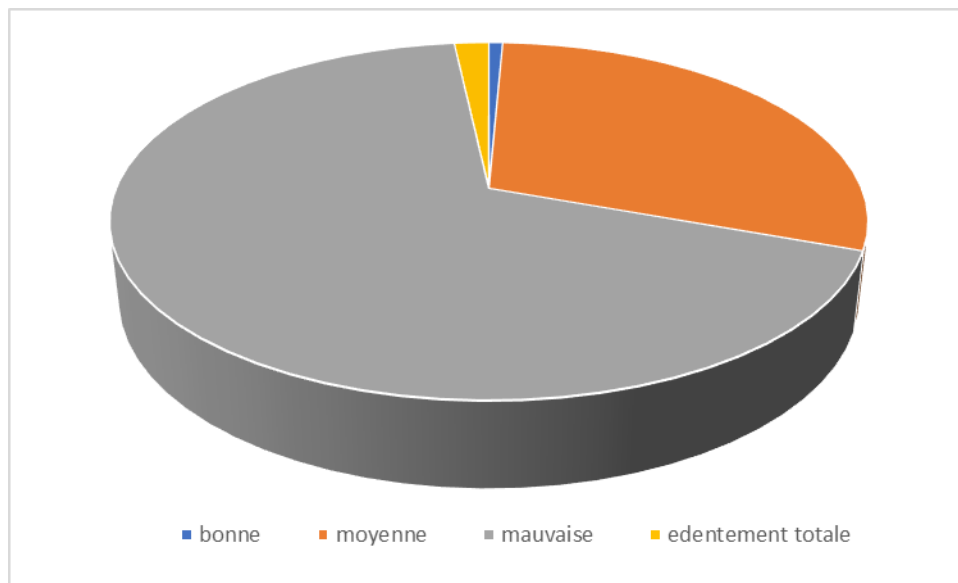


Figure 65: répartition selon l'hygiène buccodentaire

On remarque que plus de 2/3 des patients présentent une mauvaise hygiène buccodentaire alors que 30% des patients ont une hygiène moyenne et 3% représente la bonne hygiène.

3.1.7 Répartition des patients selon examen exo buccal :

❖ *Articulation temporo – mandibulaire :*

Les troubles de l'ATM concernent les deux sexes, à tout âge, mais elle est 3 fois plus fréquente chez la femme ce qui a été observé dans notre étude, mais on la retrouve beaucoup plus lors d'une radiothérapie cervico- faciale. Le plus haut pourcentage est enregistré avec le claquement avec 35% suivis de 33% de trismus, 21% craquement, 10% des patients plaignent des douleurs articulaires et 1% seulement souffrent de bruxisme.

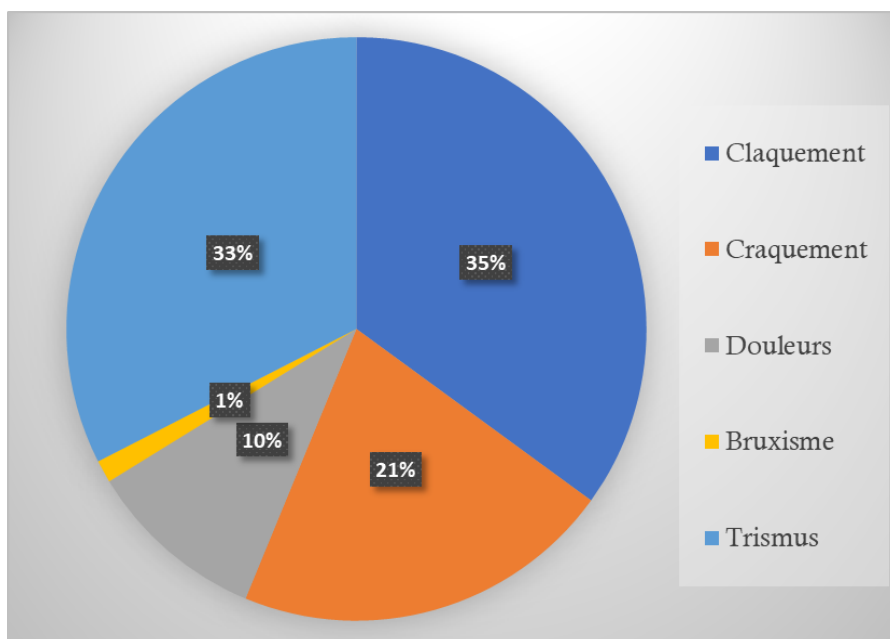


Figure 66: les effets secondaires du traitement sur l'ATM

❖ *Les lèvres :*

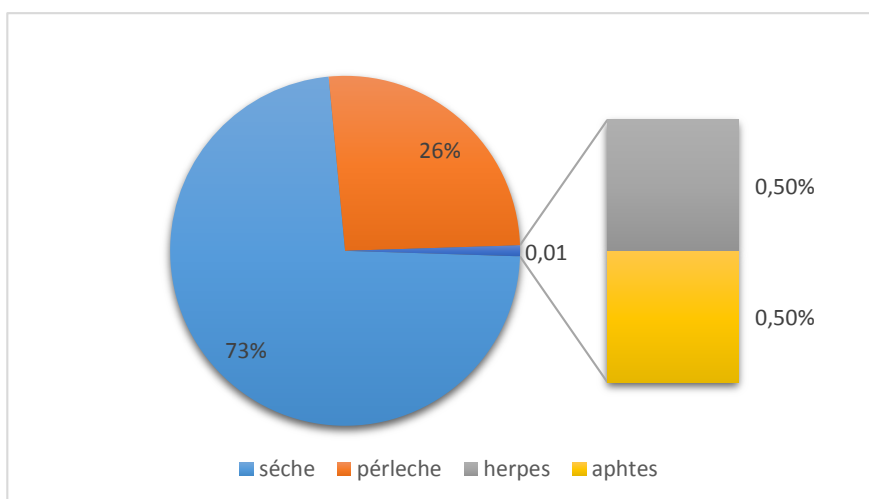


Figure 67: les effets secondaires du traitement antinéoplasique sur les lèvres

la sécheresse buccale fait partie des effets secondaires les plus fréquents de la chimiothérapie avec un pourcentage de 73%. C'est associée la pérleche avec un taux de 26%. Le pourcentage restant 1% sera représenté par l'herpes et les aphtes avec une égalité de 0,5%.

3.1.8 Répartition des patients selon les caractéristiques buccodentaires :

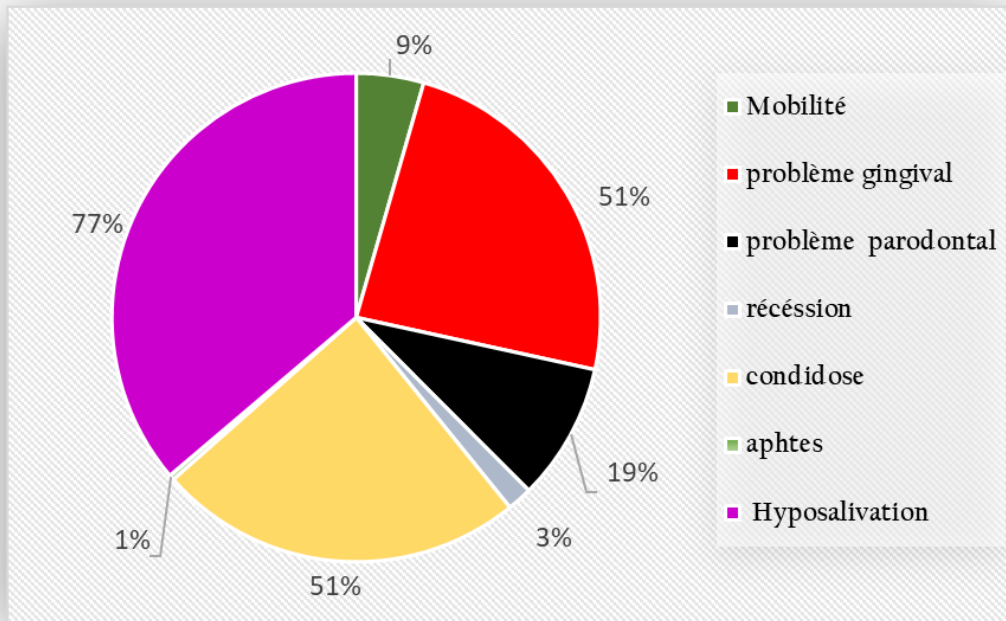


Figure 68: les effets indésirables du traitement sur l'examen endo buccal

parmi les problèmes les plus fréquemment rencontrés dans notre étude on peut citer :

A-L'hyposalivation : présente avec 77% ce qui rend les patients plus susceptibles de développer des caries dentaires.

B-Candidose : est retrouvée chez la moitié de la population interrogée.

C-Problèmes gingivaux : représenté par des érythème, cogestion et des gingivorragie aperçu aussi chez la moitié des patients.

D-Problèmes parodontaux : enregistrés à leurs tours, avec un pourcentage de 19%.

E-La mobilité, récession et les aphtes : sont moins fréquents où leurs pourcentages ne dépassent pas les 10%.

3.2 Caractéristique clinico-pathologique des patients atteints d'ostéochimionécrose :

Notre étude épidémiologique n'a révélé que trois patients atteints d'ostéochimionécrose.

3.2.1 Distribution des patients atteints d'ONM selon le sexe :

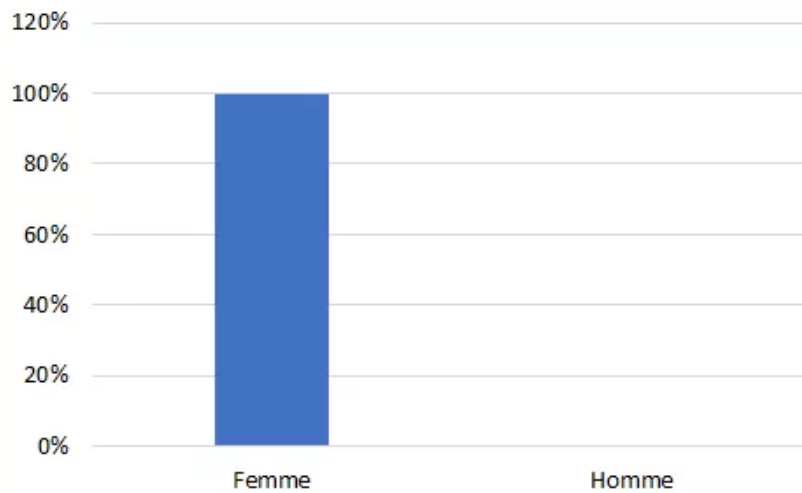


Figure 69: distribution des patients atteints d'ONM selon le sexe

Selon les résultats obtenus on trouve que les femmes sont plus susceptibles de développer des ostéonécrose où elles occupent la totalité des cas enregistrés (3 cas) avec absence totale des cas d'ONM chez les hommes.

3.2.2 Distribution des patients atteints d'ostéochimionécrose selon l'âge :

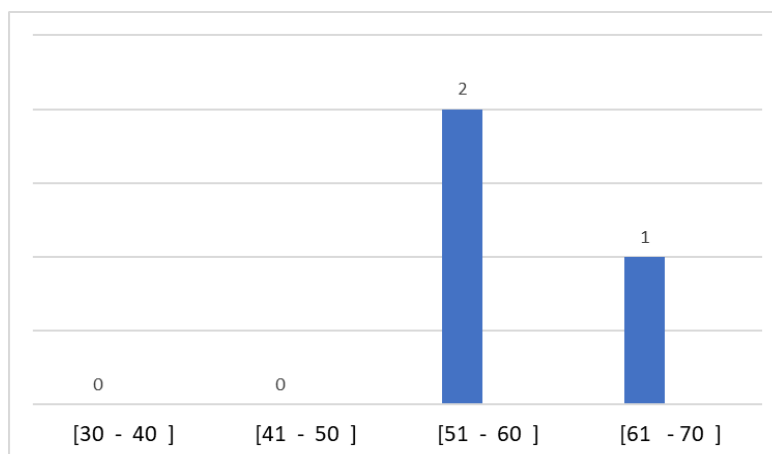


Figure 70: distribution des patients atteints d'ONM selon l'âge.

La tranche d'âge la plus touchée d'ONM est de 51 à 60 ans.

3.2.3 Selon le type de traitement suivi :

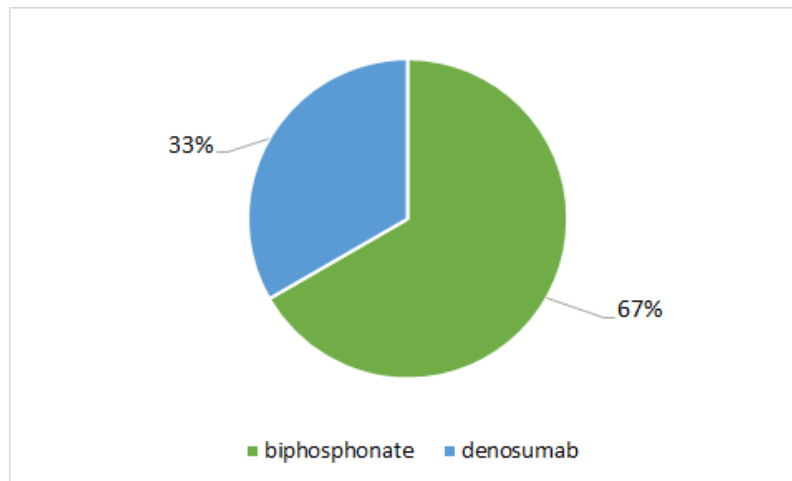


Figure 71: type du traitement suivi

Toutes les patientes atteintes d'ONM ont des métastases osseuses et qui ont reçu les biphosphonates avec 2/3 de l'échantillon et 1/3 ont reçu le denosumab.

3.2.4 Répartition des patients avec ONM selon la ligne de traitement :

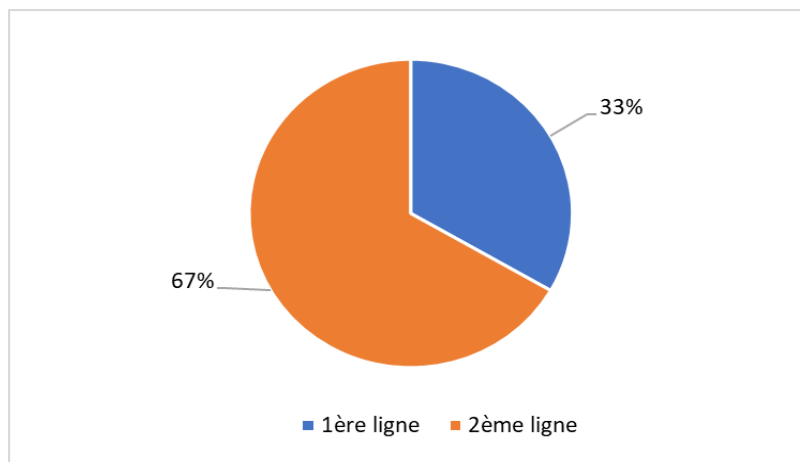


Figure 72: répartition des patients selon la ligne du traitement

1/3 des patientes atteintes d'ONM ont reçu des traitements de première ligne (une patiente).

Et deux patientes passaient à la deuxième ligne de traitement antinéoplasique.

3.2.5 L'hygiène bucco-dentaire chez les patientes atteintes d'ONM :

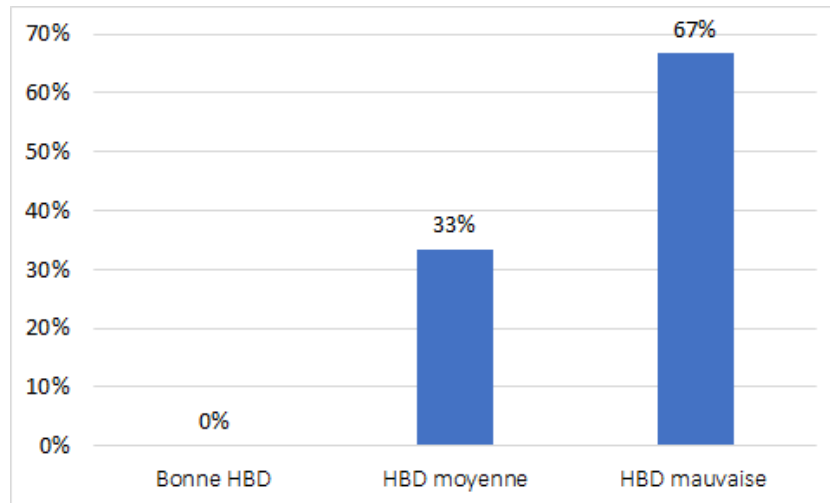


Figure 73: l'hygiène buccodentaire chez les patients atteints d'ONM

On a deux patientes (représente 2/3des patients atteints d'ONM) avec une mauvaise hygiène buccodentaire, et la dernière patiente avec une hygiène moyenne.

3.2.6 Le risque d'ONM développé selon la molécule administrée :

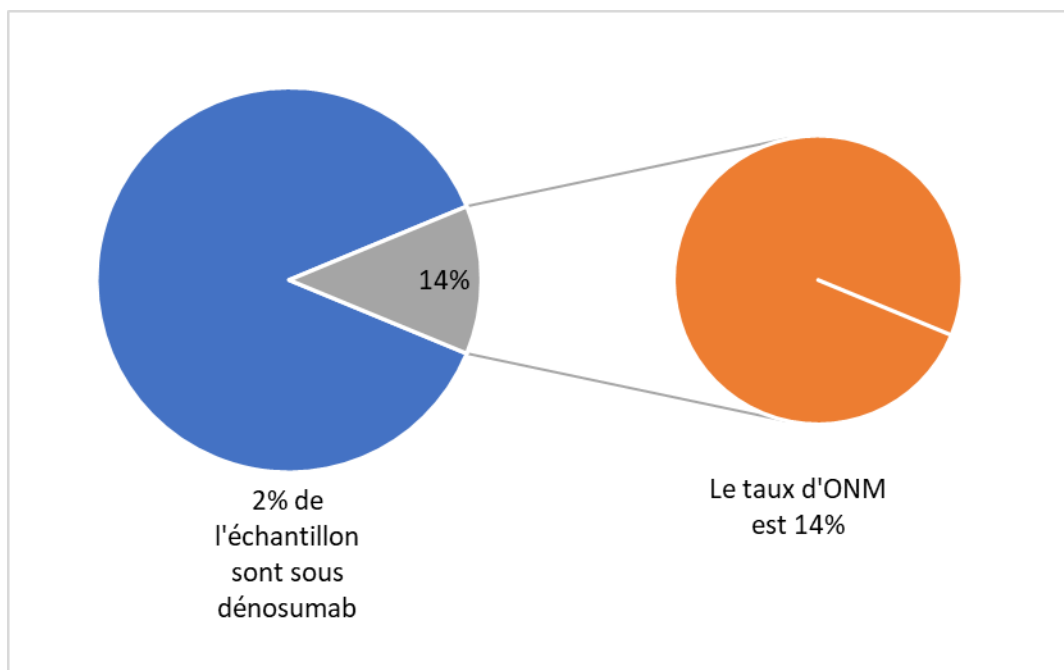


Figure 74: La fréquence d'ONM développée chez les patients sous dénosumab.

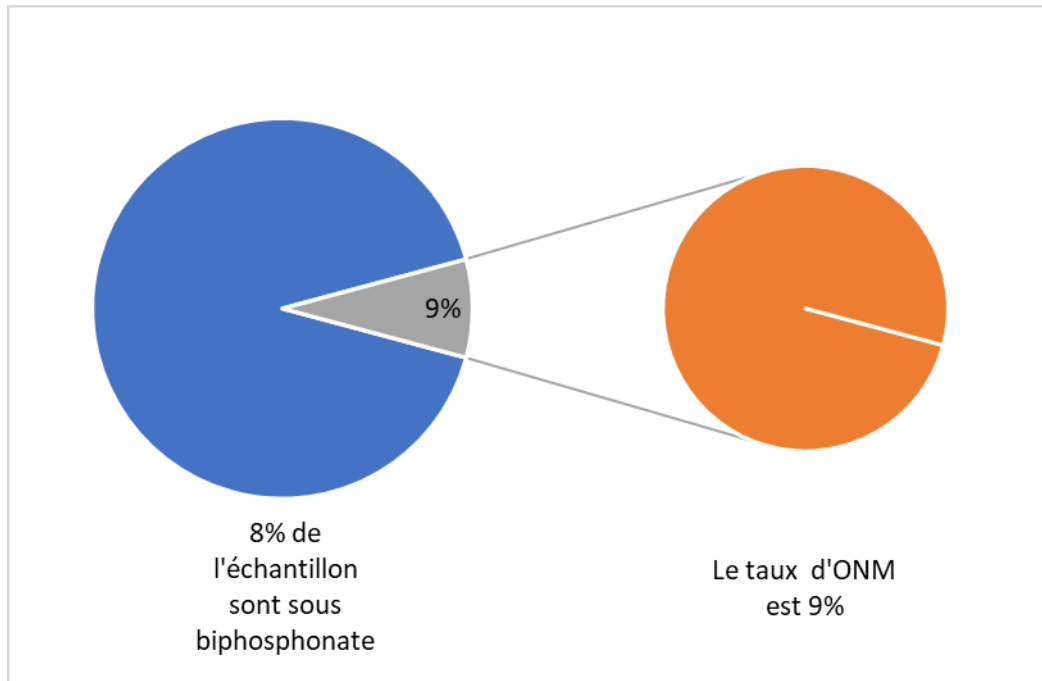


Figure 75 : La fréquence d'ONM développée chez les patients sous biphosphonate.

Dans cet échantillon on a trouvé que les patients sous biphosphonate présentent 8% et ceux qui sont sous dénosumab présentent 2%.

Parmi ces patients le risque d'être atteint des ostéonécroses est élevé selon les résultats de notre étude qui représente 14% (1/7) chez les patients sous dénosumab et pour les patients sous biphosphonate est égale à 9% (2/22).

3.3 Tableau récapitulatif des résultats trouvés dans notre étude :

- 1/4 de la population porte des prothèses dentaires qui constitue un facteur de risque important dans l'apparition d'ONM.
- Les chirurgiens dentistes évitent les extractions dentaires durant la chimiothérapie sauf pour une urgence extrême.
- Quoique notre étude ait été effectuée sur un échantillon plus ou moins étendu le pourcentage d'ONM trouvée reste faible où elle égale à 1% et ce résultat est expliqué par la rareté de ce phénomène.
- Parmi les facteurs de risques connus d'ONM il y a le tabac et l'alcool où les patients alcool-tabagiques constituent 1/4 de l'échantillon.

Tableau 21: tableau récapitulatif des résultats statiques trouvés

Critères de la population		Valeur	Pourcentage
totale		285	100%
femme		197	69%
homme		88	31%
intervalle d'age		26-87	/
age ≤60		181	64%
age >60		105	37%
maladie generale	totale	154	54%
	Diabète	46	16%
	HTA	66	23%
	Asthme	9	3%
	Rhumatisme	3	1%
	Trouble cardiaque	5	2%
	Trouble neurologique	6	2%
	Arthrose	3	1%
	Anemie	3	1%
	Hypothyroïdie	13	5%
HBD	bonne	2	1%
	moyenne	85	30%
	mauvaise	193	68%
	edentement totale	5	2%
tabac		53	19%
alcool		14	5%
radiotherapie		67	24%
corticotherapie		5	2%
chirurgie		26	9%
obesité		47	16%
metastase	totale	152	53%
	osseuse	56	20%
La ligne	1ère	232	81%
	2ème	43	15%
	3ème	11	4%
localisation	amygdale	1	0,35%
	cavum	9	3%
	cerveau	3	1%
	col utérin	15	5%
	colon	53	19%
	cutané	2	1%
	foie	9	3%
	estomac	17	6%
	glande salivaire	2	1%
	rectum	7	2%
	jambe(liposarcome)	1	0,35%
	larynx	1	0,35%
	os	1	0,35%
	pancreas	2	1%
	pharynx	1	0,35%
	poumon	14	5%
	rein droit	2	1%
	sein	126	44%
	thyroïde	1	0,35%
	vésicule biliaire	4	1%
vessie	1	0,35%	
UCNT (rechute local)	1	0,35%	
biphosphonate		22	8%
denosumab		7	2%
soins dentaire	prothèse dentaire	74	26%
	extraction	2	1%
chimiotherapie	classique	74	26%
	ciblée	22	8%
	classique+ciblée	171	60%
	hormonotherapie	17	6%
ONM		3	1%

3 DISCUSSION

Théoriquement on trouve que la fréquence d'ostéochimionécrose est nettement plus élevée chez les personnes âgées, tandis que dans notre étude, la population est moins âgée (l'âge moyenne est de 56ans).

Les études faites par AAOMS disent qu'il n'y a pas de différence statistique significative en terme d'incidence d'ostéochimionécrose en fonction de sexe (110), alors que certains auteurs relèvent une nette prédominance féminin des ONM (113)(115), et c'est ce que nous avons trouvé comme résultat de notre étude (le sexe féminin est plus exposée à l'ostéochimionécrose). mais cela peut être due au fait que les femmes sont plus nombreuses que les hommes dans notre échantillon, et à cause des biphosphonates qui sont plus utilisés chez les femmes que les hommes.

Selon AAOMS le denosumab ne présente pas la même toxicité sur les tissus osseux que les biphosphonates, mais les taux d'ostéochimionécroses développés chez les patients sous denosumab et sous biphosphonates sont pareils où le risque d'ONM varie de **0,7 % à 1,9%** chez les patients exposés au dénosumab et de **1%** pour les patients traités par biphosphonate (64), mais d'après l'AFFSAPS (99) en ce qui concerne les patients traités par bisphosphonates en intraveineuse pour des pathologies malignes. L'incidence des ostéochimionécroses varierait selon les données publiées de **0,8 à 12%**. Ce dernier est compatible avec les résultats de notre étude où la fréquence d'ONM associée à la prise des BPs IV trouvée est égale à 9%.

Contrairement, une fréquence d'ONM plus élevée de **14%**, était liée à dénosumab ce résultat peut être influencé par le nombre limité des patients sous denosumab qui ne présente que 2% de l'échantillon.

Dans notre étude on observe que 2/3 des patients atteints d'ostéochimionécrose ont une mauvaise hygiène buccodentaire (milieu favorable à la survenue d'ONM) ce résultat est compatible avec les études qui ont été faites par plusieurs auteurs, pour finir l'hygiène buccodentaire reste un facteur non négligeable dans l'apparition d'ostéochimionécrose des maxillaires.

Parmi les facteurs déclenchants d'ONM le port de prothèse dentaires, qui accroît le risque de blessure traumatique, et de ce fait augmente le risque d'apparition de nécrose et c'est le cas de l'une de nos patientes déjà suivie au service de pathologie bucco-dentaire – ZABANA-.

Des études ultérieures montrent que l'ONM apparaît après une avulsion dentaire ou un geste chirurgical, dans environ 60% des cas ou plus, même dans notre étude on a une patiente qui a développé une ostéochimionécrose après extraction dentaire.

Le tabac et l'alcool sont des facteurs assez importants dans l'apparition des ostéochimionécroses, mais ces facteurs ne peuvent être confirmés par notre étude puisque tous les patients qui ont développé une ostéochimionécrose sont de sexe féminin.

On remarque que parmi les trois patientes atteintes d'ostéochimionécrose, deux patientes étaient sous biphosphonates et une seule patiente était sous denosumab, cela est compatible avec les revues de littérature concernant les molécules qui provoquent l'ostéochimionécrose.

On a remarqué aussi que parmi toutes les molécules, le denosumab est le plus susceptible de provoquer des complications à type d'ONM même avec un risque plus élevé que bisphosphonates. Ce résultat n'est pas vraiment représentatif vu le nombre limité des patients sous denosumab.

4 CONCLUSION :

On conclut que les patients sous bisphosphonates et denosumab sont plus susceptibles de développer l'ONM où le taux de risque se varie en fonction de la molécule utilisée, ainsi que le sexe, le port d'une prothèse traumatisante, les extractions dentaires et l'hygiène buccodentaire sont incriminées dans son apparition.

Les références bibliographiques :

1. HEINEN E., Le tissu osseux. In : Heinen E. Histologie Humaine – Tome 2. Association Royale des Etudiants de Médecine : Liège, 2003, 63-94.
2. Jean-Pierre Dadoune et coll. (2007). **Histologie** (2e Ed), Médecine Sciences Flammarion.
3. Alan Stevens, James Steven Lowe (2006). **Histologie humaine** (3e Ed), Elsevier
4. Histologie. De la biologie à la clinique. JP Dadoune. Médecine-Sciences; Flammarion.
5. MARIE P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. Med. SCI., 2001, **12**, 1252-1259
6. Biologie moléculaire de la cellule. 4ème édition. B. Albert, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter. Médecine-Sciences ; Flammarion.
7. Lewis J., Raff M., Roberts K, Watson J.D. et al. Biologie Moléculaire de la Cellule. 3e Edition. Médecine- Sciences, Flammarion: Paris, 1995.
8. ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K, WATSON J.D., Jonctions cellulaires, adhérence cellulaire et matrice extracellulaire. In: Alberts B., Bray D,
9. Guenard H. Physiologie humaine. 3eme ed. Pradel ; 2001 Biology of bone repair. J.
10. BARON R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. Med. SCI., 2001, **12**, 1260-1269
11. Salo J, Lehenkari P, Mulari M, Metsikko K, Vaananen HK. Removal of osteoclast bone resorption products by transcytosis. Science 1997 ; 276 : 270-3.
12. Shiotani A, Takami M, Itoh K, Shibasaki Y, Sasaki T. Regulation of osteoclast differentiation and function by receptor activator of NFκB ligand and osteoprotegerin. Anat Rec 2002 ; 268 : 137-46
13. Kozłowski K, Beluffi G, Cohen DH, Padovani J, Tamaela L, Azouz M, et al. Primary bone tumours in infants. Pediatr Radiol. 1985 Sep 1; 15(6):359–67.
14. Azzi S, Gavard J. Vaisseaux sanguins et tumeurs ou l'art du dialogue. Med Sci (Paris) 2014 ; 30 : 408–414.

15. Kim WY, Kaelin WG Jr. Molecular pathways in renal cell carcinoma: rationale for targeted treatment. *Semin Oncol.* 2006 ;33 :588-95
16. Iruela-Arispe ML, Davis GE. Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation. *Dev Cell* 2009 ; 16 : 222–231.
17. Adler, *Knochenkrankheiten.*, Springer, 2005, 3^e éd. (ISBN 3-540-21962-5), p. 418–429.
18. BAO, L., LODA, M., JANMEY, P.A., STEWART, R., ANAND-APTE, B., ZETTER, B.R. Thymosin beta 15 : a novel regulator of tumor cell motility upregulated in metastatic prostate cancer. *Nat. Med.*, 1996, 2, 1322-1328.
19. GUISE, T.A., MUNDY, G.R. Cancer and bone. *Endocr. Rev.*, 1998, 19, 18-54.
20. KOUTSILIERIS, M. Skeletal metastases in advanced prostate cancer: cell biology and therapy. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.*, 1995, 18, 51-64.
21. KOSTENUIK, P.J., SANCHEZ-SWEATMAN, O., ORR, F.W., SINGH, G. Bone cell matrix promotes the adhesion of human prostatic carcinoma cells via the alpha 2 beta 1 integrin. *Clin. Exp. Metastasis.*, 1996, 14, 19-26.
22. Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Le vieillissement osseux : les nouveaux acteurs de communication intercellulaire. *Medecine&Longevite.* 2010 dec;2:200–4.
23. Bartl R. Osteoporose : prevention, diagnostic, traitement. Paris: Maloine; 2003.
24. Définition chimiothérapie [Internet]. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>.
25. Comprendre_la_chimiotherapie_mel_20181015.pdf.
26. Ben Abid F, Gazzah A, Ousbane A, Gutierrez M, Brain E. Les alkylants. *Oncologie* [Internet]. 1 nov. 2007 [cité 14 mars 2021];9(11):751-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10269-007-0785-z>
27. Vuillet-A-Ciles H, Lagarde A, Buxeraud J. La chimiothérapie cytotoxique. *Actual Pharm* [Internet]. nov 2014 [cité 13 mars 2021];53(540):16-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370014003243>
28. Lansiaux A. Les antimétabolites. *Bull Cancer (Paris)* [Internet]. nov. 2011 [cité 14 mars 2021] ;98(11):1263-74. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455115305531>
29. Lenglet G. Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines [Internet] [phdthesis]. Université du Droit et de la Santé - Lille

II;2010 [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00703474>

30. THph_2018_RAYMOND_Bastien.pdf.
31. Info Cancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements systémiques – Chimiothérapie – Les médicaments - Les protocoles usuels [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur :<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-protocoles-usuels.html/>
32. Courbon F. Évaluation des thérapeutiques ciblées en tomographie par émission de positons. Médecine Nucl [Internet]. Sept 2007 [cité 11 avr. 2021] ;31(9):521-5. Disponible sur :<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125807001957>
33. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24019.pdf>
34. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf
35. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_fr.pdf
36. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf
37. https://www.researchgate.net/publication/251149781_Systemes_d'informations_cliniques_au_coeur_des_informatiques_hospitalieres
38. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_fr.pdf
39. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_fr.pdf
40. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_fr.pdf
41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_fr.pdf
42. Magremanne M, Aubert C, Vervaet C, Dufasne L, Daelemans P. Ostéochimionécrose maxillo--mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. Rev Med Brux. 2007 ;6.
43. Kelly C. LES TRAITEMENTS DE L OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES DUE AUX BISPHTHONATES EN 2018. :49.

44. 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* [Internet]. janv. 2013 [cité 18 avr. 2021];19(1):21-31. Disponible sur: <https://www.jomos.org/10.1051/mbcb/2012049>
45. Polymenidi DI. I. Polymenidi A. Trombetti S. Carballo. *Rev Médicale Suisse*. 2014 ;5.
46. Lamy DO, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D. Dénosumab en routine clinique : précautions à prendre avant, pendant et après. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2017 ;4.
47. Gallois A. Étude clinique rétrospective des ostéochimionécrose des maxillaires induits par le Dénosumab. :115.
48. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug DelivRev* [Internet]. Août 2000 [cité 17 avr. 2021];42(3):175-95. Disponible sur :<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X00000612>
49. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* [Internet]. 15 mai 2014 [cité 14 avr 2021];120(10):1453-61. Disponible sur:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28592>
50. Masson E. Sialomodulateurs [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur:<https://www.em-consulte.com/article/229267/resume/sialomodulateurs>
51. Vissink A. Prevention and Treatment of Salivary Gland Hypofunction Related to Head and Neck Radiation Therapy and Chemotherapy. *Support Cancer Ther*. 2004;1(2):8.
52. Boers- Doets CB, Epstein JB, Raber- Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, et al. Oral Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: A Structured Literature Review. *The Oncologist* [Internet]. janv 2012 [cité 19 avr 2021];17(1):135-44. Disponible sur:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1634/theoncologist.2011-0111>
53. Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, et al. Characteristics of Oral Mucosal Events Related to Bevacizumab Treatment. :5.
54. Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain J, Del Giudice P, Sibaud V. Geographic Tongue Induced by Angiogenesis Inhibitors. *The*

Oncologist[Internet]. avr 2013 [cité 14 avr 2021];18(4). Disponible sur:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2012-0320>

55. Franck E. Manifestations buccales et prise en charge odontostomatologique des patients sous thérapies ciblées. :127.
56. Mémoire fin d'Etudes.pdf.
57. 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. :3.
58. Kim DW, Jung Y-S, Park H-S, Jung H-D. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. déc 2013 [cité 16 avr 2021];51(8):e302-4. Disponible sur:<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0266435613004269>
59. Rebois C. Génériques et épilepsie: Enquête sur le ressenti des pharmaciens d'officine, neurologues et patients [PhD Thesis]. Université de Lorraine; 2012.
60. Donoghue AM. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossyjaw. Med J Aust. Wiley Online Library; 2005;183:163–4.
61. Chatel C. Qu'est ce qu'un biphosphonate ? Présentat... - Google Scholar [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=.++++Chatel+C.+Qu%27est+ce+qu%27un+biphosphonate+%3F+Pr%C3%A9sentation+de+l%27+Union+Nationale+des+Associations+de+Formation+Odontologique+Continue+Dijon+2011+%28document+PDF%29.&btnG=
62. Carrel J-P, Abi Najm S, Lysitsa S, Lesclous P, Lombardi T, Samson J. Phosphore et bisphosphonates: ou quand on oublie les leçons du passé! Médecine Buccale Chir Buccale. EDP Sciences; 2006;12:7–14.
63. Hellstein J. Osteochemonecrosis: An Overview. Head Neck Pathol. 2014;8:482–90.
64. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. J Oral Maxillofac Surg. Elsevier; 2014;72:1938–56.
65. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Dis. Wiley Online Library; 2008;14:277–85.

66. 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*. EDP Sciences; 2008;14:5–18.
67. 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*. EDP Sciences; 2008;14:5–18.
68. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest. Am Soc Clin Investig*; 1991;88:2095–105.
69. Guillaume B, Chappard D, près les Tribunaux E. Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. *Chir Dent Fr*. 2008;78:45–52.
70. Gering A, Grange L, Villier C, Woeller A, Mallaret M. Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux biphosphonates: synthèse bibliographique. *Therapies*. Elsevier; 2007;62:49–54.
71. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. Mosby; 2006;102:433–41.
72. Gering A, Grange L, Villier C, Woeller A, Mallaret M. Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux biphosphonates: synthèse bibliographique. *Therapies*. Elsevier; 2007;62:49–54.
73. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis*. Wiley Online Library; 2008;14:277–85.
74. Magremanne M, Vervaet C, Dufrasne L, Declercq I, Legrand W, Daelemans P. Bisphosphonates and maxillo-mandibular osteo (chemo) necrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006;107:423–8.
75. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*. Springer; 2011;22:2951–61.
76. Gall P. Implants et Bisphosphonates: évaluation du risque d'ostéochimionécrose et rapprochement avec l'implantologie en secteur irradié et l'ostéoradionécrose. [PhD Thesis]. UHP-Université Henri Poincaré; 2010.

77. Annane J. Intérêt des activités anti-ostéoclasique et immuno-modulatrice des bisphosphonates en odonto-stomatologie [PhD Thesis]. UHP-Université Henri Poincaré; 2011.
78. de Bonne Pratique R. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale. 2013;
79. European Medicines Agency. .European Medicines... - Google Scholar [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=.+%09European+Medicines+Agency.+European+Medicines+Agency.+Bisphosphonates+and...+-+Google+Scholar+%5BInternet%5D.+%5Bcited+2021+May+7%5D.+Available+from%3A+https%3A%2F%2Fscholar.google.com%2Fscholar%3Fstart%3D10%26q%3D.%2BEuropean%2BMedicines%2BAgency.%2BBisphosphonates%2Band%2Bosteonecrosis.%2B2009.%2B%2Bhttp%3A%2F%2Fwww.e.me.europa.eu%26hl%3Dfr%26as_sdt%3D0%2C5&btnG=
80. Lesclous P, Abi Najm S, Samson J. Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire. *Rev Odonto-Stomatol Paris*. 2011;40:173–91.
81. 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*. EDP Sciences; 2013;19:21–31.
82. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. Springer; 2013;24:1707–12.
83. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. Wiley Online Library; 2009;20:87–95.
84. Otomo-Corgel J. Implants and oral bisphosphonates: risky business? *J Periodontol*. Wiley Online Library; 2007;78:373–6.
85. Minguez Serra MP, Salort Llorca C, Silvestre Donat FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update. 2008;
86. Wang H-L, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. *J Periodontol*. Wiley Online Library; 2007;78:584–94.
87. la Société Française de Chirurgie Oral. . AFSSAPS.... - Google Scholar [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0,5&q=la+Soci%C3%A9t%20fran%C3%A7aise+de+chirurgie+maxillo-faciale

C3%A9+Fran%C3%A7aise+de+Chirurgie+Oral.+AFSSAPS.+Lettre+aux+professionnels+de+sant%C3%A9%80%AF:+recommandations+sur+la+prise+en+charge+bucco-dentaire+des+patients+trait%C3%A9s+par+bisphosphonates.+18+d%C3%A9cembre+2007.+Recherche+Google+%5BInternet%5D.+%5Bcited+2021+Ap

88. de Bonne Pratique R. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale. 2013;
89. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Rheumatol. The Journal of Rheumatology*; 2008;35:1391–7.
90. Grant B-T, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg. Elsevier*; 2008;66:223–30.
91. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther. Elsevier*; 2007;29:1548–58.
92. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med. Wiley Online Library*; 2006;35:155–60.
93. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphossyjaw): is this phossyjaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg. Elsevier*; 2005;63:682–9.
94. Farber S, Shaw J, Mero J, Maloney WH. Withholding resuscitation: a new approach to prehospital end-of-life decisions. *Ann Intern Med. American College of Physicians*; 2006;145:788.
95. 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.
96. Garg AK. Bisphosphonates and avascular necrosis of alveolar bone: a potential threat to dental implants. *Dent Implantol Update. 2006*;17:73–8.
97. Dannemann C, Gratz KW, Zwahlen RA. Ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates (ONB). *Schweiz Monatsschrift Für Zahnmed. 2008*;118:119.

98. 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. American Society of Clinical Oncology*; 2003;21:4042–57.
99. Veyrac G, Lebreton A, Jolliet P. Ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de bisphosphonates. *Lett Pharmacol.* 2009;23:41–7.
100. Nabih O, Benyahya I. Osteonecrosis of the Jaw Induced by Bisphosphonates: About 2 Clinical Cases. *J Med Surg Res. Journal of Medical and Surgical Research*; 2018;4:490–8.
101. 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. Wiley Online Library*; 2006;134:620–3.
102. Salino S, Bodard AG, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. *EMC-Médecine Buccale.* 2010;28–865.
103. Ruggiero SL, Woo S-B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Dent Clin North Am.* 2008;52:111–28.
104. 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.
105. 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. Wiley Online Library*; 2011;1218:47–54.
106. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol. American Society of Clinical Oncology*; 2006;24:945–52.
107. Dannemann C, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly. EMH Media*; 2006;136.
108. 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.

109. Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study. *J Rheumatol. The Journal of Rheumatology*; 2008;35:691–5.
110. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2–12.
111. Rondot G, Ejeil A-L. Evolution de l'ostéonécrose des maxillaires chez les patients sous bisphosphonates: à propos d'un cas. *Médecine Buccale Chir Buccale.* EDP Sciences; 2007;13:153–9.
112. Malmgren B, Åström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med.* Wiley Online Library; 2008;37:196–200.
113. Abi Najm S, Lesclous P, Tommaso L, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates (2e partie): expérience genevoise. *Médecine Buccale Chir Buccale.* EDP Sciences; 2008;14:63–84.
114. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* Wiley Online Library; 2005;34:120–3.
115. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract.* American Society of Clinical Oncology Alexandria, VA; 2006;2:7–14.
116. Guillaume B, Chappard D, près les Tribunaux E. Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. *Chir Dent Fr.* 2008;78:45–52.
117. Delibasi T, Altundag K, Kanlioglu Y. Why osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment is more frequent in multiple myeloma than in solid tumors. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:995–6.
118. 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.* Oxford University Press; 2007;92:1172–5.
119. Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-

- related osteonecrosis of the jaw: a single center study. *J Clin Endocrinol Metab*. Oxford University Press; 2013;98:E1807–12.
120. Launay-Vacher V, Deray G. Prescrire les bisphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal. *Prog En Urol-FMC*. Elsevier; 2008;18:F19–23.
121. 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.
122. Robertson A, Kraenzlin ME, Zeilhofer HF, Meier C. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques. *Forum Méd Suisse*. EMH Media; 2007. page 408–12.
123. 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*. Wiley Online Library; 2012;110:E520–5.
124. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. Elsevier; 2012;23:1341–7.
125. Gering A, Grange L, Villier C, Woeller A, Mallaret M. Les ostéonécroses de la mâchoire associées aux bisphosphonates: synthèse bibliographique. *Therapies*. Elsevier; 2007;62:49–54.
126. Dharmarajan TS, Sohagia A. Low-molecular-weight heparin and bleeding: how do we lower risk but maintain benefit? *Ann Intern Med*. American College of Physicians; 2006;145:789–90.
127. Viennet D. Bisphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire: mise au point sur cet effet secondaire et étude des cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy [PhD Thesis]. Université de Lorraine; 2012.
128. Savoldelli C, Le Page F, Santini J, Scortecci G, Odin G. Maxillary osteonecrosis associated with bisphosphonate treatment and dental implants. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2007;108:555–8.
129. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Elsevier; 2013;115:192–200.

130. Benjamin, BESSIN. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS... - Google Scholar [Internet]. [cited 2021 May 22]. Availablefrom: =
131. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws—the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J*. Wiley Online Library; 2014;59:516–9.
132. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewidepharmacogenetics of bisphosphonate-inducedosteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *The oncologist*. Wiley-Blackwell; 2012;17:279.
133. Novince CM, Ward BB, McCauley LK. Osteonecrosis of the jaw: an update and review of recommendations. *Cells Tissues Organs*. KargerPublishers; 2009;189:275–83.
134. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-RelatedOsteonecrosis of the Jaw:Diagnosis, Prevention, and Management. *AnnuRev Med*. 2009;60:85–96.
135. Bouferrache CMBJK, Broome M. Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates: que faire? *Rev Med Suisse*. 2007;3:32297.
136. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la machoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. *J Radiol*. 2009;90:199–205.
137. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonatetreatment for osteoporosis. *Bone*. Elsevier; 2008;42:841–7.
138. Magremanne M, Aubert C, Vervet 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.
139. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-B. Managing the care of patients withbisphosphonate-associatedosteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. Elsevier; 2005;136:1658–68.
140. Masson E. Ostéoradionécrose des maxillaires [Internet]. EM-Consulte. [cited 2021 May 23]. Availablefrom: <https://www.em-consulte.com/article/993175/osteoradionecrose-des-maxillaires>
141. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-relatedosteonecrosis of the jaw: position paperfrom the alliedtask force committee of Japanese society for bone and mineralresearch, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology,

- Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons. *J Bone Miner Metab.* Springer; 2010;28:365–83.
142. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. Wiley Online Library; 2007.
143. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* Elsevier; 2009;67:589–92.
144. NAVEAU A. ET NAVEAU B. Osteonecroses de la machoire... - Google Scholar [Internet]. [cited 2021 May 23].
145. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la machoire sous biphosphonates: aspects radiologiques. *J Radiol.* Elsevier; 2009;90:199–205.
146. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* Elsevier; 2010;68:2232–40.
147. Phal PM, Myall RWT, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol.* Am Soc Neuroradiology; 2007;28:1139–45.
148. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* Elsevier; 2009;67:75–84.
149. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* Wiley-Blackwell; 2012;18:621.
150. 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.* Springer; 2010;14:311–7.
151. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jaw bone osteonecrosis: a correlation between imaging

- techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. Elsevier; 2008;105:358–64.
152. 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*. Elsevier; 2008;75:37–43.
153. 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*. Elsevier; 2008;75:34–40.
154. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*. Elsevier; 2008;42:841–7.
155. MATRANE A, AOUINI R, ASCHAWA AG, KEBBOU M. LES PARAOSTEOARTHROPATHIES NEUROGENES (POAN): INTERET DE LA SCINTIGRAPHIE OSSEUSE.
156. Radoi L, Folliguet M. Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates. *NPG Neurol-Psychiatr-Gériatrie*. Elsevier; 2010;10:243–7.
157. Stadalnik RC, Riggins RL, D'Ambrosia R, DeNardo GL. Vascularity of the femoral head: 18 fluorine scintigraphy validated with tetracycline labeling. *Radiology*. The Radiological Society of North America; 1975;114:663–6.
158. Maes J.-M., Vieillard M.-H., Penel G., Raoul G.,..... - Google Scholar [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=.+%09Maes+J.-M.%2C+Vieillard+M.-H.%2C+Penel+G.%2C+Raoul+G.%2C...+-+Google+Scholar+%5BInternet%5D.+%5Bcited+2021+May+21%5D.+Available+from%3A+https%3A%2F%2Fscholar.google.com%2Fscholar%3Fhl%3Dfr%26as_sdt%3D0%252C5%26q%3DMAes%2BJ.-M.%252C%2BVieillard%2BM.-H.%252C%2BPenel%2BG.%252C%2BRaoul%2BG.%252C%2BFerri%2BJ.%2BOst%252C%25A9on%252C%25A9croses%2Bdes%2B%2Bmaxillaires%2Bsous%2Bbisphosphonates.%2BEMC%2B%2528Elsevier%2BMasson%2BSAS%252C%2BParis%2529%252C%2B%2BStomatologie%252C%2B22-062-D-30%252C%2B2007%252C%2BM%252C%25A9decine%2Bbuccale%252C%2B28-410-G-10%252C%2B2008.%26btnG%3D&btnG=
159. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent*. Hindawi; 2014;2014.

160. MAES. J-M, RAOUL. G, OMEZZINE. M, FERRI. J Ostéites..... - Google Scholar [Internet]. [cited 2021 May 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=MAES.+J-M%2C+RAOUL.+G%2C+OMEZZINE.+M%2C+FERRI.+J+Ost%2C%20A9ites...+-+Google+Scholar+%5BInternet%5D.+%5Bcited+2021+May+20%5D.+Available+from%3A+https%3A%2F%2Fscholar.google.com%2Fscholar%3Fhl%3Dfr%26as_sdt%3D0%252C5%26q%3DMAES.%2BJ-M%252C%2BRAOUL.%2BG%252C%2BOMEZZINE.%2BM%252C%2BFERRI.%2BJ%2BOst%252C%25A9ites%2Bdes%2Bos%2Bde%2Bla%2Bface%2Bencycl%2Bm%252C%25A9d%2Bchir%2B%253B%2B22-062-D-10%253B%2B1996%26btnG%3D&btnG=
161. Ruggiero SL. Emerging Concepts in the Management and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin.* Elsevier; 2013;25:11–20.
162. 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.* Elsevier; 2009;67:593–601.
163. 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.* Elsevier; 2007;18:vi168–72.
164. Bisdas S, Pinho NC, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol.* Elsevier; 2008;63:71–7.
165. Bah A, Fofana L, Sow I, Camara S. OSTÉOMYÉLITE MANDIBULAIRE ODONTOGÈNE CHEZ L'ENFANT: ASPECTS CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE AU CHU DE CONAKRY. *Afr J Dent Implantol.* 2019;
166. Mataftsi M, Skoura L, Sakellari D. HIV infection and periodontal diseases: an overview of the post-HAART era. *Oral Dis.* Wiley Online Library; 2011;17:13–25.
167. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* Wiley-Blackwell; 2012;18:621.
168. Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, et al. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis.* Wiley Online Library; 2012;18:625–32.

169. AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 2007. –
170. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J. & Goodday, R. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. 26.
171. Hélène, L.-C., Julie, B., Nicolas, B. & Frédérique, D. Traitements médicaux du cancer et soins bucco dentaires, référentiels en soins oncologique de support, AFSOS. 20 (2020).
172. Reco-BPs-et-implantologie-V-12-8-12.pdf.
173. Dupic, G. *et al.* Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bulletin du Cancer* **102**, 1010–1019 (2015).
174. Rev_Odont_Stomat_2011_40_p173-191.pdf.
175. Tamburini, P. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux. 249.
176. Reco-chirurgie-omaxillofaciale-et-médicaments-antirésorbeurs...VF-juillet-2013.pdf.
177. Netgen. Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-112/32297>.
178. Mozzati, M., Arata, V. & Galesio, G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* **48**, 817–821 (2012).
179. Peivandi, A., Bugnet, R., Debize, E., Gleizal, A. & Dohan, D. M. L'ostéotomie piézoélectrique: applications en chirurgie parodontale et implantaire. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* **108**, 431–440 (2007).
180. Scoletta, M. *et al.* Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg* **69**, 456–462 (2011).
181. Khan, A. A. *et al.* Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: OSTEONECROSIS OF THE JAW: REPORT FROM THE INTERNATIONAL ONJ TASK FORCE. *J Bone Miner Res* **30**, 3–23 (2015).

182. Rupel, K. *et al.* A systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncology* **50**, 1049–1057 (2014).
183. Lerman, M. A. *et al.* Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Staging and treatment outcomes. *Oral Oncology* **49**, 977–983 (2013).
184. Ferlito, S., Puzzo, S., Palermo, F. & Verzì, P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **50**, 425–429 (2012).
185. Lu, S.-Y., Liang, C.-C. & Lin, L.-H. Retrospective analysis of 27 cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treated surgically or nonsurgically. *Journal of Dental Sciences* **9**, 185–194 (2014).
186. Van den Wyngaert, T., Claeys, T., Huizing, M. T., Vermorken, J. B. & Fossion, E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Annals of Oncology* **20**, 331–336 (2009).
187. Schubert, M. *et al.* The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol* **48**, 349–354 (2012).
188. Ruggiero, S. L., Fantasia, J. & Carlson, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **102**, 433–441 (2006).
189. Hoefert, S. & Eufinger, H. Relevance of a Prolonged Preoperative Antibiotic Regime in the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **69**, 362–380 (2011).
190. Braga-Silva, J., Jaeger, M. R. O. & Favalli, P. P. S. Reconstruction mandibulaire : les lambeaux microchirurgicaux de crête iliaque et péroné. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* **50**, 49–55 (2005).
191. Madrid, C., Jaques, B., Bouferrache, K. & Broome, M. Ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de bisphosphonates : que faire ? *Revue Médicale Suisse* **7** (2007).

192. Hellstein, J. W. *et al.* Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *The Journal of the American Dental Association* **142**, 1243–1251 (2011).
193. Berquet, A. *et al.* Évaluation des délais de guérison des ostéochimionécroses des maxillaires après traitement chirurgical : étude rétrospective monocentrique et revue de la littérature. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* **118**, 11–19 (2017).
194. Wutzl, A. *et al.* Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* **34**, 194–200 (2012).
195. Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E. & Seneda, L. M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* **104**, 83–93 (2005).
196. Nastro, E. *et al.* Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma and Breast Cancer. *Acta Haematol* **117**, 181–187 (2007).
197. Weitzman, R. *et al.* Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **62**, 148–152 (2007).
198. Lacy, M. Q. *et al.* Mayo Clinic Consensus Statement for the Use of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* **81**, 1047–1053 (2006).
199. Krueger, C. D., West, P. M., Sargent, M., Lodolce, A. E. & Pickard, A. S. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *Ann Pharmacother* **41**, 276–284 (2007).
200. Otto, S., Baumann, S., Ehrenfeld, M. & Pautke, C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **41**, 694–698 (2013).
201. Holzinger, D. *et al.* Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncology* **49**, 66–70 (2013).

202. Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-Majert, B. & Pautke, C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* **43**, 290–293 (2015).
203. Giudice, A. *et al.* Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **76**, 982–995 (2018).
204. Yarom, N. *et al.* Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* **37**, 2270–2290 (2019).
205. Tomo, S. *et al.* Fluorescence-guided surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **32**, 102003 (2020).
206. Pavlova, I., Williams, M., El-Naggar, A., Richards-Kortum, R. & Gillenwater, A. Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection: high-resolution fluorescence microscopy in viable tissue. *Clin Cancer Res* **14**, 2396–2404 (2008).
207. Rauch, F., Travers, R. & Glorieux, F. H. Intracortical remodeling during human bone development--a histomorphometric study. *Bone* **40**, 274–280 (2007).
208. The VELScope | Medgadget.
https://www.medgadget.com/2006/04/the_velscope.html.
209. Mainous, E. G. & Hart, G. B. Osteoradionecrosis of the mandible. Treatment with hyperbaric oxygen. *Arch Otolaryngol* **101**, 173–177 (1975).
210. Jan, A. *et al.* Effect of hyperbaric oxygen on demineralized bone matrix and biphasic calcium phosphate bone substitutes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **109**, 59–66 (2010).
211. Jan, A. *et al.* Effect of hyperbaric oxygen on grafted and nongrafted calvarial critical-sized defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **107**, 157–163 (2009).
212. Nilsson, L. P., Granström, G. & Röckert, H. O. Effects of dextrans, heparin and hyperbaric oxygen on mandibular tissue damage after osteotomy in an experimental system. *Int J Oral Maxillofac Surg* **16**, 77–89 (1987).

213. Nilsson, L. P. Effects of hyperbaricoxygentreatment on bonehealing. An experimentalstudy in the rat mandible and the rabbit tibia. *Swed Dent J Suppl***64**, 1–33 (1989).
214. Penttinen, R., Niinikoski, J. &Kulonen, E. Hyperbaricoxygenation and fracture healing. A biochemicalstudywith rats. *Acta Chir Scand***138**, 39–44 (1972).
215. Al Hadi, H., Smerdon, G. R. & Fox, S. W. Hyperbaricoxygentherapyacceleratesosteoblastdifferentiation and promotesbone formation. *Journal of Dentistry***43**, 382–388 (2015).
216. Utting, J. C., Flanagan, A. M., Brandao-Burch, A., Orriss, I. R. &Arnett, T. R. Hypoxiastimulatesosteoclast formation fromhumanperipheralblood. *CellBiochem Funct***28**, 374–380 (2010).
217. Tibbles, P. M. &Edelsberg, J. S. Hyperbaric-oxygentherapy. *N Engl J Med***334**, 1642–1648 (1996).
218. Cabigas, B. P. *et al.*Hyperoxic and hyperbaric-inducedcardioprotection:role of nitric oxide synthase 3. *Cardiovasc Res***72**, 143–151 (2006).
219. Elayan, I. M., Axley, M. J., Prasad, P. V., Ahlers, S. T. &Auker, C. R. Effect of hyperbaricoxygentreatment on nitric oxide and oxygen free radicals in rat brain. *J Neurophysiol***83**, 2022–2029 (2000).
220. Mignogna, M. D., Fedele, S., Lo Russo, L., Ciccarelli, R. & Lo Muzio, L. Case 2. Osteonecrosis of the jawsassociatedwithbisphosphonatetherapy. *J Clin Oncol***24**, 1475–1477 (2006).
221. Freiburger, J. J. Utility of HyperbaricOxygen in Treatment of Bisphosphonate-RelatedOsteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery***67**, 96–106 (2009).
222. Magopoulos, C. *et al.*Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatmentproposals. *Am J Otolaryngol***28**, 158–163 (2007).
223. Reddy, G. K. Photobiological basis and clinicalrole of low-intensity lasers in biology and medicine. *J Clin Laser Med Surg***22**, 141–150 (2004).
224. Silveira, P. C. L., Streck, E. L. &Pinho, R. A. Evaluation of mitochondrial respiratorychainactivity in woundhealing by low-level laser therapy. *J PhotochemPhotobiol B***86**, 279–282 (2007).
225. Schubert, M. M. *et al.* A phase III randomized double-blind placebo-controlledclinical trial to determine the efficacy of lowlevel laser therapy for the

- prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* **15**, 1145–1154 (2007).
226. Simões, A. *et al.* Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med* **41**, 264–270 (2009).
227. Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M. & Manfredi, M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: a possible treatment? *J Oral Maxillofac Surg* **64**, 1460–1462 (2006).
228. Altay, M. A., Tasar, F., Tosun, E. & Kan, B. Low-Level Laser Therapy Supported Surgical Treatment of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws: A Retrospective Analysis of 11 Cases. *Photomedicine and Laser Surgery* **32**, 468–475 (2014).
229. Martins, M. A. T. *et al.* Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncology* **48**, 79–84 (2012).
230. Vescovi, P. *et al.* Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* **25**, 101–113 (2010).
231. Vescovi, P. *et al.* Early Surgical Laser-Assisted Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A Retrospective Analysis of 101 Treated Sites with Long-Term Follow-Up. *Photomedicine and Laser Surgery* **30**, 5–13 (2012).
232. Vescovi, P. *et al.* [Surgical treatment of maxillary osteonecrosis due to bisphosphonates using an Er:YAG (2940 nm) laser. Discussion of 17 clinical cases]. *Rev Belge Med Dent (1984)* **64**, 87–95 (2009).
233. Angiero, F. *et al.* Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* **24**, 849–856 (2009).
234. Cheung, A. & Seeman, E. Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *N Engl J Med* **363**, 2473–2474 (2010).
235. Kelly, C. LES TRAITEMENTS DE L'OSTÉONECROSE DES MAXILLAIRES DUE AUX BISPHOSPHONATES EN 2018. 49.

236. Spanou, A., Lyritis, G. P., Chronopoulos, E. & Tournis, S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis* **21**, 927–936 (2015).
237. Pelaz, A. *et al.* Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral* e320–e326 (2014) doi:10.4317/medoral.19458.
238. Delanian, S., Porcher, R., Rudant, J. & Lefaix, J.-L. Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* **23**, 8570–8579 (2005).
239. Delanian, S., Depondt, J. & Lefaix, J.-L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck* **27**, 114–123 (2005).
240. Epstein, M. S., Wicknick, F. W., Epstein, J. B., Berenson, J. R. & Gorsky, M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **110**, 593–596 (2010).