

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵓⵎⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵙⵏⴰⵏⵏ
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ
ABOU BEKR BELKAÏD
UNIVERSITY OF TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE
DR. B. BENZERDJEB
DENTAL MEDICINE
DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب تلمسان
قسم طب الأسنان

**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR
EN MEDECINE DENTAIRE**

Thème

La fréquence de l'ostéochimionécrose d'origine médicamenteuse : Effet des antirésorbeurs et antiangiogéniques sur la mâchoire 2024/2025.

Présenté par :

BENMOUSSA Ichrak

BENSAIM Rokia

BOUANANE Katia

Soutenue publiquement le 09 Juillet 2025

Le Jury :

PR. LAHFA. I Professeure en oncologie Présidente

PR. BENDAHMANE.A.F Professeur en hématologie Assesseur

DR. BELHADJI. Z Maître-assistant en pathologie et chirurgie buccales Assesseur

PR. MESLI. A Maître de conférences A en pathologie et chirurgie buccales Encadreur

PR. HENAOUI. L Professeure en épidémiologie et médecine préventive Co-encadreur

Année universitaire 2024-2025

Remerciement

Louange à Dieu, le Bienfaiteur, le Très Miséricordieux. Paix et bénédictions sur notre prophète Mohammed ﷺ, ultime envoyé.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères tout d'abord à DIEU, miséricordieux et nous lui témoignons notre profonde reconnaissance et gratitude pour l'aide et la force qu'Il nous a accordée tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous exprimons ensuite notre profonde gratitude à notre encadrant, **Monsieur le Professeur MESLI AMINE**, pour sa disponibilité, ses conseils avisés, son suivi rigoureux et sa patience exemplaire. Grâce à sa bienveillance et son accompagnement constant, ce mémoire a pu voir le jour dans les meilleures conditions.

Nos remerciements les plus chaleureux vont également à notre co-encadrante **Professeure HENAOUI LATIFA**, pour sa précieuse collaboration, ses orientations pertinentes et son engagement tout au long de ce travail.

Nos remerciements s'adressent également à toute l'équipe du service d'oncologie pour leur accueil chaleureux, leur précieuse aide et leurs nombreux conseils. Un merci particulier au Chef de service, **Professeure LAHFA.I**, ainsi qu'aux **Dr LARHBALI** et **Dr SEDJELMACI**, pour leur soutien et leur professionnalisme. Votre gentillesse restera gravée dans notre mémoire.

Sans oublier les résidents du service de Pathologie et Chirurgie Buccales, en particulier **Dr HEBRI**, **Dr ATTAR**, **Dr TCHOUAR** et **Dr BEKKAR** pour les précieuses assistances et leurs encouragements.

Nous remercions aussi les membres du jury: **Pr BENDAHMANE.A.F**, **Dr BELHADJI.Z** et encore une fois Pr HENAOUI et Pr LAHFA, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'évaluer notre travail. Un grand merci au Chef de département de médecine dentaire, ainsi qu'à l'ensemble des enseignants tout au long de notre parcours universitaire.

Enfin, nous remercions toutes les personnes, connues ou dans l'ombre, qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail :

À mes chers parents :

Je vous adresse ma profonde gratitude pour votre soutien, votre patience et vos précieux sacrifices tout au long de mon parcours. Veuillez recevoir l'expression de mon respect, merci pour avoir toujours été là pour moi et pour m'avoir aidée, encouragée.

À mes sœurs :

Ikram : merci pour votre accompagnement, votre aide précieuse dans la réalisation de ce mémoire et votre présence rassurante.

Zoulikha : merci pour votre soutien et votre présence constante. Merci pour chacun de vos conseils et pour toutes les informations que vous m'avez généreusement partagées

À ma nièce ou plutôt ma petite sœur Roudaina : pour son énergie joyeuse qui a illuminé mes journées.

À mes collègues de route :

Katia et Rokia : merci pour les moments merveilleux que nous avons partagés, pour les fous rires incontrôlables, et pour les instants de stress que nous avons traversés, à l'université et à l'hôpital. Merci d'avoir été des collègues exceptionnelles et toujours prêtes à aider.

À tous mes amis :

Plus précisément aux internes en médecine dentaire du service de prothèse : Fatima, Bouchra, Nesrine et Nadja et Hadil interne en parodontologie. Merci pour les rires, le soutien, et même les moments de frustration que nous avons traversés ensemble.

À mon amie de lycée,

Fatima, future médecin merci pour ton soutien constant et ton amitié sincère.

Ichrak

Dédicace

Je tiens à remercier Dieu de m'avoir donné la force, le courage et la santé afin de pouvoir accomplir ce travail.

Je dédie cet humble et modeste travail avec grand amour, sincérité et fierté :

A ma chère maman : Naima, aucun remerciement, ni dédicace n'est à la hauteur de tes sacrifices. Tu as été mon premier soutien, mon refuge dans les moments de doute et la première à croire en moi, même lorsque je n'en avais plus la force. Tes prières silencieuses, tes mots réconfortants, tes encouragements constants ont accompagné chacune de mes étapes. Je t'aime énormément et que dieu te garde pour moi.

A mon cher papa : Bounouar, Papa, tu es pour moi un exemple de droiture, d'engagement et de persévérance. Tu as toujours cru en mes capacités, même dans les moments où moi-même je doutais. Par ton travail, tes sacrifices et tes valeurs, tu m'as appris que rien ne s'obtient sans effort, mais que tout est possible avec volonté. Merci pour ta patience, tes conseils, ton regard rassurant, et ta discrète mais constante présence à mes côtés. Je t'aime de tout mon cœur.

A mon petit frère : Abdelhadi, Tu es mon confident et mon ami le plus proche, tu ne m'as jamais manqué de soutien moral. Je souhaite que tu réussisses dans tout ce que tu entreprends dans ta vie inchallah.

À toi, ma sœur, ma confidente, ma meilleure amie: Aya, tu as été à mes côtés à chaque étape de ce parcours, dans les moments d'euphorie comme dans les instants de doute. Toujours présente, toujours à l'écoute, toujours prête à m'encourager quand je perdais pied. Merci d'être là je t'aime.

Mes chères cousines : Asma, Wafaa, Aicha, Chaimaa, Feriel et Fatima, Vous avez été bien plus que de simples cousines : des sœurs de cœur, des amies fidèles, des complices dans les rires comme dans les moments difficiles. Merci pour votre présence constante, vos encouragements, vos messages motivants et votre écoute bienveillante. Je vous aime fort, et je vous remercie du fond du cœur.

A mes précieuses amies : Narimane et Wardachane, merci pour tous les moments partagés, vous avez été ma seconde famille durant ces années d'étude. Merci d'avoir été là, je suis fier d'avoir partagé ce chemin avec vous, et je garderai toujours ces souvenirs dans mon cœur. Je vous aime.

A mon premier binôme : Katia, Tu as été la première personne avec qui j'ai vraiment partagé cette aventure universitaire, et tu resteras toujours spéciale pour moi. Travailler avec toi a été un vrai plaisir. Que Dieu t'accorde beaucoup de succès et vieillesse de joie et de bonheur inchallah.

A ma binôme : Ichrak, Merci pour ton soutien, ta patience et ta précieuse collaboration tout au long de cette aventure. Travailler avec toi a été un vrai plaisir, et je te souhaite tout le bonheur et réussite dans ta vie inchallah.

Rokia

Dédicace

﴿وَأَخِرْ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ﴾

À mes chers parents ; aucune dédicace ne peut exprimer mon profond amour et mon immense gratitude envers vous :

À ma douce maman, merci pour ton soutien inestimable et tes encouragements tout au long de mes études, pour ton amour inconditionnel et pour tes conseils en or qui m'ont toujours aidé à avancer avec des pas sûrs. Tu as été ma source d'inspiration ainsi que mon refuge contre toute difficulté et stress. Que Dieu te garde pour moi heureuse et en bonne santé.

À mon cher père, merci pour tous tes sacrifices, tes conseils et ta présence qui m'ont aidé à surmonter les obstacles et les moments difficiles. Merci pour toute l'affection, patience et encouragements qui m'ont accompagné tout au long de cette route. Que Dieu te protège.

À ma sœur Linda et à mon frère Amine, qui n'ont cessé de croire en moi depuis le début, et qui étaient présents dans chaque étape de ce long travail. Merci d'être là avec votre énergie et joie de vivre. Je vous souhaite tout le bonheur du monde ainsi qu'un chemin jalonné de succès.

À ma cousine Sarah, ma deuxième sœur et ma confidente, ton amour et ta présence m'ont grandement aidé à avancer de l'avant. Merci pour tous nos bons moments de complicité, de rire et d'aventures qu'on a passés ensemble. Je t'aime fort, que notre amitié dure jusqu'à la fin.

À ma première amie de ces six longues années : Rokia, celle qui a toujours été là pour moi avec son sourire, ses conseils et sa bonne personne. Ma première et la meilleure patiente, ma partenaire de travail depuis le début. Ce fut un plaisir de te connaître et de travailler à tes côtés. Je te souhaite que du bonheur et d'excellence dans ton travail.

À ma chère Ichrak, l'amitié ne s'estime pas par la durée mais par les bons moments et les gestes qui prouvent la bonté de la personne. Tu étais une amie formidable et toujours là pour moi quand j'en avais le plus besoin. Merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans ta vie.

À Wardachane, ma meilleure amie, à tous nos moments de bonheur et de rire, à ta précieuse présence et bonne humeur. Je suis très reconnaissante de t'avoir croisé dans mon chemin et je suis impatiente de savoir ce que la vie nous cache de beaux à vivre ensemble.

À nos enseignant(e)s, ce qui nous ont tout appris avec sagesse et dévouement, en particulier **Dr GUELLIL**, vous étiez la meilleure je n'oublierai jamais votre gentillesse et votre professionnalisme. Une pensée à notre enseignante **Dr HADDOU Marwa**, partie trop tôt de ce monde, que Dieu vous accueille dans son vaste paradis.

« To every star that found her way into my life, keep on shining in the sky of my heart »

Katia

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES FIGURES	x
LISTE DES ABREVIATIONS	xii
LISTE DES ANNEXES	xiii
INTRODUCTION	1
Chapitre 1 : Revue de littérature	3
1.1 Rappel anatomique	4
1.1.1 Le massif facial	4
1.1.2 La mandibule	5
1.1.3 L'os alvéolaire	5
1.1.4 Vascularisation et innervation.....	6
1.1.5 Histologie du tissu osseux	7
1.1.6 Remodelage osseux.....	11
1.2 L'ostéochimionécrose des mâchoires induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse	14
1.2.1 Historique.....	14
1.2.2 Les bisphosphonates	14
1.2.3 Le dénosumab	25
1.2.4 Les molécules anti angiogéniques	32
1.2.5 Nomenclature et définition	36
1.2.6 Epidémiologie.....	36
1.2.7 Physiopathologie de l'OCNM	37
1.2.8 Facteurs de risque de survenue de l'OCNM	39
1.2.9 Classification de l'OCNM	40
1.2.10 Diagnostic des OCNM.....	43
1.2.11 Les examens complémentaires	47
1.3 Les recommandations	50
1.3.1 Classification des patients selon le risque.....	50
1.3.2 Prévention de l'OCNM chez les patients à risque faible et risque élevé	51
1.3.3 Recommandations actuelles.....	56
1.3.4 Stratégies thérapeutiques de l'OCNM	60
Chapitre 2 : Matériel et méthodes.....	68
2.1 Type d'étude :	69
2.2 Objectifs de l'étude.....	69
2.2.1 Objectif principale	69
2.2.2 Objectif secondaire	69
2.3 Population de l'étude	69
2.3.1 Critères d'inclusion.....	69
2.3.2 Critères de non inclusion	69

2.4 Collecte des données.....	69
2.5 Saisie et analyse des données.....	70
2.6 Critiques :.....	70
Chapitre 3:Résultats et interpretation.....	71
3.1 Résultats et interpretation :	72
3.1.1 Répartition des patients selon le sexe :	72
3.1.2 Répartition des patients selon l'âge :	72
3.1.3 Répartition des patients selon l'âge et le sexe :	73
3.1.4 Répartition des patients selon la profession :.....	73
3.1.5 Répartition des patients selon le lieu de résidence :.....	74
3.1.6 Répartition des patients selon le niveau socioéconomique :	74
3.1.7 Répartition des patients selon les antécédents généraux :.....	75
3.1.6 Répartition des patients selon Les médicaments:	75
3.2 Répartition des patients selon la consommation de tabac et d'alcool :.....	76
3.3 Répartition des patients selon le motif de consultation stomatologique:.....	76
3.4 Répartition des patients selon les antécédents stomatologiques :	76
3.5 Répartition des patients selon l'examen exo buccal :	77
3.5.1 Répartition des patients selon le jeu condylien et la symétrie faciale :.....	77
3.5.2 Répartition des patients selon l'ouverture buccale :	77
3.5.3 Répartition des patients selon la coloration des téguments :	78
3.5.4 Répartition des patients selon les bruits et les douleurs articulaires :	79
3.6 Répartition des patients selon l'examen endobuccale :	79
3.6.1 Répartition des patients selon l'hygiène buccale et l'indice de plaque :.....	79
3.6.2 Répartition des patients selon l'état des muqueuses et état de la muqueuse gingivale :....	80
3.6.3 Répartition des patients selon la sécheresse buccale :	81
3.6.4 Répartition des patients selon la prothèse dentaire :	81
3.6.5 Répartition des patients selon la mobilité dentaire et l'occlusion :.....	81
3.7 Répartition des patients selon l'examen dentaire :	82
3.7.1 Répartition des patients selon les dents cariées, restaurées et obturées:.....	82
3.7.2 Répartition des patients selon la remise en état de la cavité buccale et la nature de l'acte :	83
3.8 Répartition des patients selon la néoplasie :	84
3.8.1 Répartition des patients selon le type du néoplasie :	84
3.8.2 Répartition des patients selon la date d'apparition de la néoplasie:.....	84
3.8.3 Répartition des patients selon les molécules et leurs voies d'administrations :.....	84
3.8.4 Répartition des patients selon la durée du traitement :	85
3.8.5 Répartition des patients selon la méthode de traitement :.....	86
3.8.6 Répartition des patients selon l'ancienneté du traitement :.....	87
3.9 Répartition des patients selon l'OCNM :.....	88
3.9.1 Répartition des patients selon le mode ; Délai ;site et stade d'apparition de l'OCNM : ...	88

3.9.2 Répartition des patients selon la date d'apparition de l'OCNM :	89
3.10 Répartitions des patients selon les facteurs associés à l'OCNM :	90
3.10.1 Répartition des patients selon le geste pratiqué :	90
3.10.2 Répartition des patients selon la cicatrisation d'alvéole après l'extraction :	90
3.10.3 Répartition des patients selon la cicatrisation de l'alvéole et les signes associés :	91
3.11 Répartition des patients selon les examens complémentaires :	91
3.11.1 Répartition des patients selon l'imagerie médicale :	91
3.11.2 Répartition des patients selon les examens biologiques :	91
3.11.3 Répartition des patients selon les examens anatomopathologiques :	92
3.12 Répartition des patients selon le diagnostic :	92
3.12.1 Répartition des patients selon l'OCNM et le stade de l'OCNM :	92
3.13 Répartition des patients selon l'âge et la pathologie :	93
3.14 Répartition des patients selon l'âge et l'OCNM :	94
3.15 Répartition des patients sous traitement avec OCNM en fonction de l'âge :	94
3.16 Répartition des patients selon La profession et l'OCNM :	95
3.17 Répartition des patients selon le sexe et l'OCNM :	95
3.18 Répartition des patients selon l'état général et l'OCNM :	96
3.19 Répartition des patients selon le type de néoplasie et l'OCNM :	97
3.20 Répartition des patients selon la molécule administrée et l'OCNM :	97
3.21 Répartition des patients selon la durée de traitement et l'OCNM:	98
3.22 Répartition des patients selon l'OCNM et la remise en état de la cavité buccale:	99
3.23 Répartition des patients selon la nature de l'acte dentaire et l'OCNM :	99
3.24 Répartition des patients selon les facteurs dentaires et l'OCNM.....	100
3.25 Répartition des patients selon L'OCNM et son stade :	101
Chapitre 4 :Discussion	102
4.1 Discussion :	103
CONCLUSION :	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Structure moléculaire et puissance des BP commercialisés.....	16
Tableau 2 : Principaux BP utilisés en thérapeutique (Labelle et Lauterbach)	17
Tableau 3 : Récapitulatif des indications et des effets secondaires	35
Tableau 4 : Epidémiologie des MRONJ	37
Tableau 5 : Facteurs de risque de survenue de l'OCNM	40
Tableau 6 : Classification de Ruggiero Et Al 2006	41
Tableau 7 : Classification de l'AAOMS 2009 In Ruggiero.....	41
Tableau 8 : Système de stadification de l'Association Américaine Des Maladies Bucco dentaires et Maxillo-Faciales (AAOMS) Pour la MRONJ	42
Tableau 9 : Classification des patients selon le risque.....	51
Tableau 10 : Recommandations de l'AAOMS 2014 chez les patients à risque faible	56
Tableau 11 : Protocole de Marx et all chez les patients à risque faible	57
Tableau 12 : Recommandations de l'AAOMS 2014 chez les patients à risque élevé.....	58
Tableau 13 : Recommandation de l'AAOMS 2014	59
Tableau 14 : Recommandation de Rosella 2016	60
Tableau 15 : Les antibiotiques recommandés par l'AAOMS 2014.....	61
Tableau 16 : Recommandations de Rodrigues-Lozano 2016	62
Tableau 17 : Répartition des patients selon l'âge.	72
Tableau 18: Répartition des patients selon le lieu de résidence.....	74
Tableau 19 : Répartition des patients selon le bruit et douleurs articulaire.	79
Tableau 20 :Répartition des patients selon mobilité dentaire et l'occlusion.....	81
Tableau 21:Répartition des patients selon les dents cariées, restaurées	82
Tableau 22: Répartition des patients le mode; délai ;site et stade d'apparition de L'OCNM	88
Tableau 23 : Répartition des patients selon la date d'apparition	89
Tableau 24: Répartition des patients selon selon la cicatrisation de l'alvéole et les signes associes..	91
Tableau 25 :Répartition des patients selon l'OCNM et stade de l'OCNM.....	93
Tableau 26 :Répartition des pathologies en fonction de l'âge.	93
Tableau 27 : Test de khi-carré selon l'âge et la pathologie	94
Tableau 28 : Test de khi-carré selon le sexe et l'OCNM	96

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de la mandibule et du maxillaire.....	4
Figure 2 : Vue latérale et antérieure de la mandibule.....	5
Figure 3 : Anatomie de l'os alvéolaire.....	6
Figure 4 : Structure microscopique de l'os compact.....	8
Figure 5 : Le tissu osseux spongieux.....	8
Figure 6 : Schémas des différents types de cellules osseuses.....	10
Figure 7 : Schémas physiologique de la triade RANK/RANKL/OPG.....	11
Figure 8 : Différentes phases du remodelage osseux.....	13
Figure 9 : Analogie de la structure des pyrophosphates et de celle des BP.....	16
Figure 10 : Deux types de liaisons des BPs au calcium.....	18
Figure 11 : Mécanisme d'action cellulaire et biochimique des BP.....	19
Figure 12 : Mécanismes d'action moléculaires des BP.....	22
Figure 13 : Le Prolia®.....	25
Figure 14 : Le Xgeva®.....	26
Figure 15 : Historique du développement du dénosumab.....	26
Figure 16 : Mécanisme d'action du dénosumab.....	29
Figure 17 : Sites d'action des antiangiogéniques.....	35
Figure 18 : Mécanismes possibles dans l'apparition de BRONJ.....	39
Figure 19 : Ulcération avec exposition d'os nécrosé dans la région de 16 et 17 absentes.....	43
Figure 20 : L'OPG montre une atteinte osseuse étendue et une fracture mandibulaire (non déplacée)	44
Figure 21 : Site de prédilection de l'OCNM.....	45
Figure 22 : Une perte de cortication du côté droit par rapport au côté gauche (flèches noires).....	47
Figure 23 : CBCT montrant une OCNM de grande étendue de stade 3 chez une patiente avec antécédent de myélome multiple traité par zolédronate pendant 8mois.....	48
Figure 24 : IRM OCNM mandibulaire (la flèche indique la région affectée par l'OCNM 3cm).....	49
Figure 25 : Histopathologie, nécrose osseuse, avec infiltrats inflammatoires.....	50
Figure 26 : Schéma représentant l'antibioprophylaxie de l'OCNM.....	55
Figure 27 : TDM de reconstruction mandibulaire avec lambeau de Fibula.....	63
Figure 28 : Fixation d'une plaque d'ostéosynthèse après résection de la partie.....	63
Figure 29 : Chirurgie par fluorescence pour une OCNM mandibulaire.....	64
Figure 30 : Appareil de chirurgie ultrasonique.....	64
Figure 31 : Patient en chambre hyperbare.....	65
Figure 32 : Les différentes étapes de la mise en place d'une PRF.....	66
Figure 33 : Schémas représentant la prise en charge des patients candidats et ou sous antirésorbeurs avec ou sans OCNM avérée.....	67
Figure 34 : Répartition des patients selon le sexe.....	72
Figure 35 : Répartition des patients selon l'âge.....	72
Figure 36 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	73
Figure 37 : Répartition des patients selon la profession.....	73
Figure 38 : Répartition des patients selon leurs niveau socioéconomique.....	74
Figure 39 : Répartition des patients selon leurs antécédents généraux.....	75
Figure 40 : Répartition des patients selon leur médicaments.....	75
Figure 41 et 42 : Répartition des patients selon consommation de tabac et l'alcool.....	76
Figure 43 : Répartition des patients selon le motif de consultation.....	76
Figure 44 : Répartition des patients selon les antécédents stomatologiques.....	77
Figure 45 : Répartition des patients selon l'examen exo buccal.....	77
Figure 46 : Répartition des patients selon l'ouverture buccale.....	78
Figure 47 : Répartition des patients selon la coloration des téguments.....	78
Figure 48 et 49 : Répartition des patients selon l'hygiène buccale et l'indice de plaque.....	79

Figure 50 : Répartition des patients selon l'état des muqueuses.....	80
Figure 51 : Répartition des patients selon l'état des muqueuses gingivale.....	80
Figure 52 : Répartition des patients selon la xérostomie	81
Figure 53 : Répartition des patients selon type de prothèses	81
Figure 54: Répartition des patients selon les dents présentes.	82
Figure 55 : Répartition des patients selon la remise en état de la cavité buccale	83
Figure 56 : Répartition des patients selon les actes dentaires	83
Figure 57: Répartition des patients selon la pathologie et son type.....	84
Figure 58 :Répartition des patients selon la date d'apparition de la maladie	84
Figure 59 : Répartition des patients selon les molécules	85
Figure 60 : Répartition des patients selon la voie d'administration.....	85
Figure 61 : Répartition des patients selon la durée du traitement.....	86
Figure 62: Répartition des patients selon la méthode de traitement	86
Figure 63 : Répartition des patients selon la date de début de traitement.....	87
Figure 64 : Répartition des patients selon la date de fin de traitement	87
Figure 65: Répartition des patients selon le siège de la lésion.....	89
Figure 66 : Répartition des patients selon le geste pratiqué.....	90
Figure 67 : Répartition des patients selon l'alvéole non cicatrisé.....	90
Figure 68 : Répartition des patients selon l'imagerie médicale	91
Figure 69 : Répartition des patients selon les examens biologiques.....	92
Figure 70: Répartition des patients selon l'examen anatomopathologique	92
Figure 71 :Répartition de l'OCNM en fonction de l'âge.....	94
Figure 72 : Répartition des patients sous traitement avec OCNM en fonction de l'âge.....	95
Figure 73 :Répartition de l'OCNM en fonction de la profession.	95
Figure 74: Répartition de l'OCNM en fonction du sexe.....	96
Figure 75 : Répartition de l'OCNM en fonction de l'état général	97
Figure 76 : Répartition de l'OCNM en fonction de la néoplasie.	97
Figure 77 : Répartition de l'OCNM en fonction des molécules.	98
Figure 78 : Répartition de l'OCNM en fonction de la molécule.	98
Figure 79 : Répartition de l'OCNM en fonction de la durée du traitement	99
Figure 80 :Répartition de l'OCNM en fonction de la remise en état de la cavité buccale.....	99
Figure 81: Répartition de l'OCNM en fonction de la nature de l'acte..	100
Figure 82:Répartition de l'OCNM en fonction des facteurs dentaires..	100
Figure 83: Répartition de l'OCNM en fonction de son stade.	101

LISTE DES ABREVIATIONS

AACE	Association Américaine d'Endocrinologie Clinique
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ADA	American Dental Association
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Articulation temporo-mandibulaire.
BP	Bisphosphonates.
BRONJ	Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws.
CBCT	Tomographie Informatisée à Faisceau Conique
CT	Tomographie Informatisée
CTX	Télopeptide C – terminal
FDA	Food and Drug Administration
IA	Infra orbitaire.
IgG1	Immunoglobulines type G1
IgG2	Immunoglobulines type G2
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITK	Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase
IV	Intraveineuse.
MRONJ	Medication Related Osteonecrosis of the Jaw
ONJ	Osteonecrosis of the Jaw
OCNM	Ostéo chimio nécrose des mâchoires
OPG	Ostéoprotégérine
OPG	Orthopantomogramme
OS	Os alvéolaire.
PPi	Le pyrophosphate inorganique.
RANK	Récepteur Activateur de NF Kappa B
RANKL	Récepteur Activateur de NF kappa B ligand
SAPHO	Syndrome de synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite.
TNF	Facteur de Nécrose Tumorale
TO	Tissu osseux.
VEGF	Facteur de Croissance Vasculaire

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Le courrier de collaboration entre les 02 services.....	109
Annexe II : La fiche d'enquête	110
Annexe III : Les cas cliniques.....	114
Annexe IV : La fiche de liaison entre médecin dentiste et l'oncologue	118
Annexe V : La brochure de prévention destinée aux patients.....	119

INTRODUCTION

Un déséquilibre dans le renouvellement osseux, marqué par une hausse relative du taux de résorption osseuse provoquée par les ostéoclastes, désigne une variété d'affections osseuses. Ces affections vont de l'ostéoporose et d'autres affections osseuses bénignes jusqu'à la résorption osseuse causée par la prise en charge du cancer et jusqu'aux métastases osseuses dans les tumeurs cancéreuses avancées. Dans tous ces cas, le traitement de la pathologie osseuse en question consiste au ciblage des ostéoclastes par le biais d'agents antirésorptifs. Les bisphosphonates (BP) et le dénosumab sont les traitements les plus efficaces et les plus couramment employés dans la routine clinique quotidienne[16].

Les BP sont des homologues structurels des pyrophosphates inorganiques, identifiés dans les années 1960. Ils servent au traitement de maladies accompagnées d'un taux de résorption osseuse exceptionnel. Les BP sont une catégorie de médicaments très efficaces dans la résorption osseuse, en agissant directement sur les ostéoclastes par action. Il existe deux catégories de BP : les BP dépourvus d'amine, appelés de première génération, et les aminobisphosphonates, qui symbolisent les BP de seconde et troisième génération. Historiquement, l'etidronate (BP) a reçu son agrément par la Food and Drug Administration (FDA) en 1977. La première autorisation de commercialisation (AMM) pour l'etidronate en France remonte à 1981. Depuis lors, sept BP supplémentaires, dont le zolédronate en 2003, ont reçu une approbation pour la mise sur marché[14].

L'ostéo chimio nécrose des mâchoires (OCNM) associée aux médicaments (MRONJ) est un état potentiellement sévère qui découle de l'usage de substances particulières, comme les traitements antirésorptifs ou antiangiogéniques. Depuis la première recherche clinique sur l'OCNM associée aux BP (BRONJ) en 2003, de plus en plus d'études scientifiques ont révélé des complications similaires associées à d'autres traitements médicamenteux tels que le dénosumab, un inhibiteur du ligand RANK et les anticorps monoclonaux. On a prouvé que les anticorps monoclonaux ont joué un rôle dans la formation de lésions similaires par le biais de leur liaison et d'une inhibition sélective du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A[17].

L'OCNM, qu'elle soit d'origine infectieuse, post radique ou médicamenteuse, se caractérise généralement par la présence d'un os nécrotique non recouvert de tissus mucogingivaux dans l'espace oral ou la présence d'un os nécrotique sondable via une fistule intra-ou extra-orale. En introduisant les BP dans le traitement de la fragilité osseuse et en le contrôle métastatique, Marx et al. (2003) ont découvert les premiers cas d'ostéochimionécrose. Au bout de vingt ans, le lien entre les avantages des inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO) et le danger d'apparition d'effets secondaires, notamment dento-maxillaires, demeure un enjeu clinique majeur qui nécessite une coordination totale entre les différentes disciplines médicales impliquées. Suite aux BP, au dénosumab, aux antiangiogéniques et à l'apparition des biothérapies, de nouvelles observations d'ostéochimionécroses des mâchoires ont vu le jour.

L'incidence varie d'une molécule à une autre, en fonction du traitement prescrit et des facteurs de risque liés. Chaque jour, ces médicaments provoquent une préoccupation croissante chez nos patients, poussant parfois certains d'arrêter ou même de renoncer aux traitements mentionnés. Il est donc crucial de communiquer de manière neutre et surtout cohérente entre professionnels de la santé[18].

Introduction

L'ostéochimionécrose des mâchoires (OCNM) est une complication significative, qui se caractérise par un os exposé non cicatrisé au niveau de la cavité buccale particulièrement chez les patients qui suivent un traitement à base d'antirésorbeurs tels que les bisphosphonates.

Les facteurs de risque identifiés incluent :

- Des antécédents de chirurgie dentaire.
- Une mauvaise hygiène buccale.
- Des maladies systémiques comme le cancer ou l'ostéoporose.
- La molécule administrée, la dose cumulée et la voie d'administration joue un rôle prépondérant dans le développement de l'OCNM.

D'un point de vue épidémiologique, l'incidence de l'OCNM est variable. Une étude a montré une incidence de 1,5% à 6% chez les patients ayant une pathologie maligne (métastases osseux) que bénignes, ainsi que 25% des patients ont développé une OCNM spontanée alors que 75% des cas suite à une manœuvre dentaire. Selon le sexe l'incidence de l'OCNM est nettement haute chez le sexe féminin que chez les hommes.

Il est souvent complexe de décider d'intervenir ou de s'abstenir, en effet la progression rapide et indésirable des lésions peut gravement compromettre le pronostic vital. Cette situation nécessite une évaluation minutieuse des risques associés à chaque option, rendant la décision d'autant plus délicate.

Pas assez de données épidémiologiques sur l'incidence de l'OCNM en Algérie dans les revues sur Pub Med et Google Scholar.

Dans le cadre des formations universitaires réalisés au niveau du service de pathologie et chirurgie buccale CHU TLEMCEM et en raison de la fréquence élevée de l'OCNM nous avons jugé de mener une étude sur ce sujet qui a pour but principal de déterminer la fréquence de survenue de l'OCNM des mâchoires induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse.

L'étude vise dans un deuxième temps la description du profil épidémiologique de l'OCNM, d'identifier les facteurs de risques qui prédisposent certains patients à sa survenue et enfin déterminer les différentes modalités de la prise en charge de l'OCNM.

***Chapitre 1 : Revue De
Littérature***

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.1 Rappel Anatomique

1.1.1 Le massif facial

Le massif osseux facial est situé, en avant et au-dessous du massif osseux crânien auquel il est partiellement soudé (figure 1). Il comprend deux parties distinctes :

Le massif facial supérieur (la mâchoire supérieure) fixe, il est formé de 13 os soudés entre eux et au crâne, dont :

- 06 os pairs : Le maxillaire (le maxillaire supérieur),
- Le zygomatique (malaire),
- L'os nasal (l'os propre du nez),
- L'os lacrymal (unguis),
- Le cornet nasal inférieure,
- Le palatin.
- 01 os impair : Le vomer.

Le massif facial inférieur (la mâchoire inférieure) mobile, constitué d'un seul os : la mandibule (le maxillaire inférieur). Il est attaché au massif facial supérieur par l'articulation temporo-mandibulaire (ATM)[19].

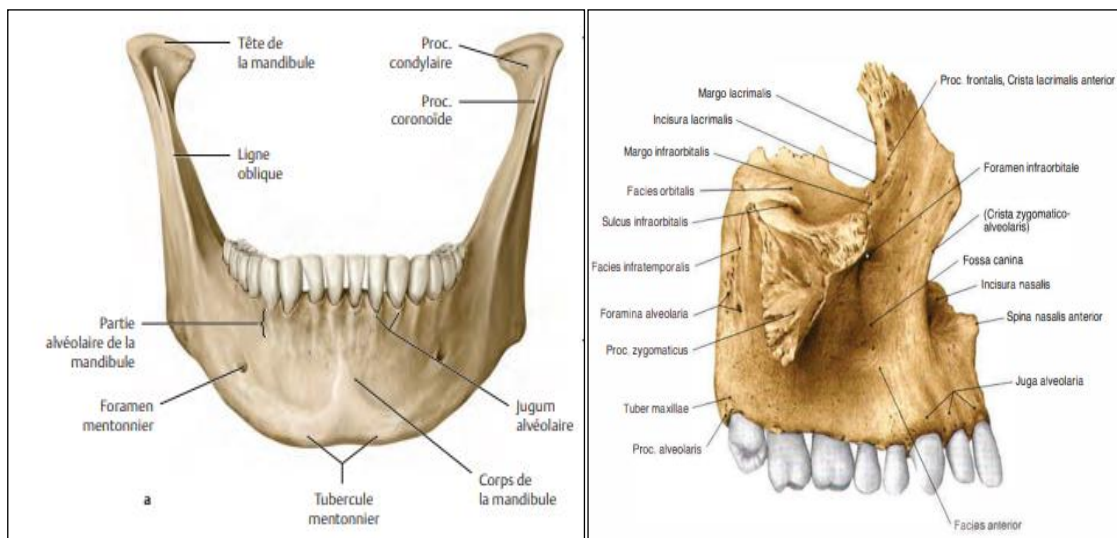


Figure 1 :Anatomie de la mandibule et du maxillaire [1, 15].

https://books.google.dz/books?hl=en&lr=&id=SyW7DQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Schulte,+E.,+U.+Schumacher,+and+M.+Sch%C3%BCnke,+Atlas+d%27anatomie+Prom%C3%A9th%C3%A9e:+T%C3%AAt,+cou+et+neuroanatomie.+Vol.+2.+2016:+De+Boeck+Sup%C3%A9rieur.&ots=c67SnSmudi&sig=0xJ27toTDOZM5PbZeTiEPp4GHw&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.1.2 La mandibule

Est un os impair, symétrique, et le seul os mobile de la face. Elle comprend [20] :

Le corps qui présente :

- Deux faces (une face externe qui contient les trous mentonniers et une face interne où s'étalent les apophyses géni ainsi que la ligne mylohyoïdienne).
- Deux bords (un bord supérieur siège des alvéoles dentaires et un bord inférieur très corticalisé).

Les branches montantes qui présentent deux faces :(externe, où se situe l'insertion du muscle masséter, et interne, qui contient l'orifice d'entrée du canal dentaire ainsi que les insertions du muscle ptérygoïdien médial) et quatre bords (figure 2).

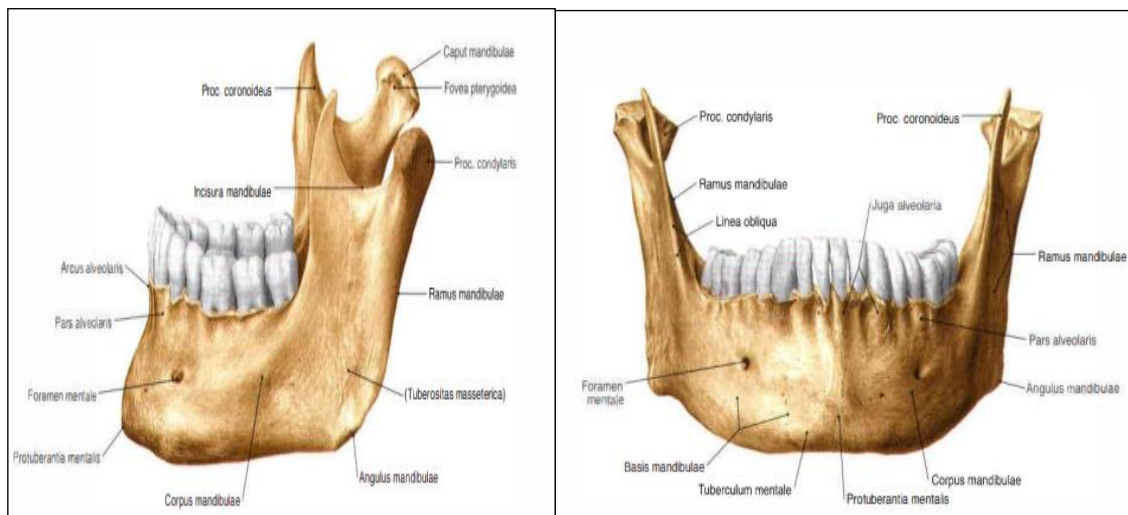


Figure 2 : Vue latérale et antérieure de la mandibule [1].

<https://dea.lib.unideb.hu/items/8d6960a9-e096-4f06-b5e3-8eaab9f3ec9f>

1.1.3 L'os alvéolaire

L'os alvéolaire (OA) fait partie intégrante du système parodontal, c'est à dire du complexe d'ancrage péri radiculaire de la dent ; constitué par l'os, cément et le desmodonte. On désigne sous le nom de l'Os Alvéolaire, Procès Alvéolaire ou Os Parodontal la portion des maxillaires qui entoure les racines des dents. Les procès Alvéolaires se constituent conjointement avec le développement et l'éruption des dents et se résorbent progressivement avec leur chute [19].

L'OA est constitué de (figure 3) :

- Une couche externe d'os compact (les corticales externes et internes).
- La paroi alvéolaire proprement dite ou la lame cribliforme.
- Et entre les deux une couche intermédiaire d'os spongieux.
- La limite cervicale de l'OA constitue la crête alvéolaire ou la crête marginale.

Il présente à décrire en outre, des alvéoles compris entre les septasinter dentaires et inter-radicaux [19].

Chapitre 1 : Revue de littérature

L'OA est en contact intime avec l'os basal et ne peut pas se différencier de ce dernier, il est constitué d'un os cortical qui limite son volume externe, d'un os spongieux situé à l'intérieur de ce volume et d'une portion située entre les racines des deux dents adjacentes dites septum inter dentaires ou située entre les racines d'une même dent pluriradiculées dites septum inter radiculaires[4].

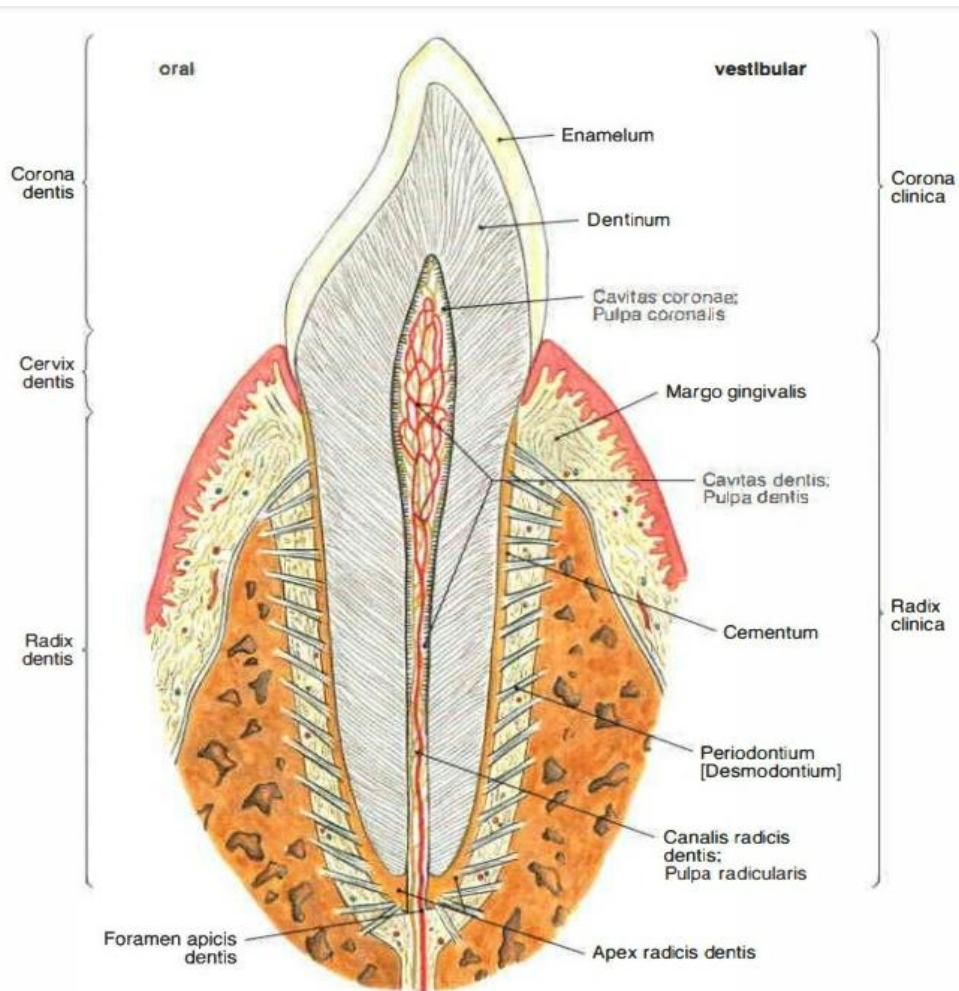


Figure 3 : Anatomie de l'os alvéolaire [1].

<https://dea.lib.unideb.hu/communities/d6d164f3-c72e-4ae8-8643-5fc199d0d042>

1.1.4 Vascularisation et innervation

1.1.4.1 La mandibule

La vascularisation de la mandibule est assurée par un réseau externe périosté et un réseau interne endo-osseux.

Le réseau vasculaire externe est formé par :

- Artère faciale qui assure la vascularisation dans les zones submandibulaire et la joue.

Chapitre 1 : Revue de littérature

- L'artère submentale assure la vascularisation de la face inférieure de la mandibule dans la région antérieure.
- L'artère sublinguale vascularise la partie antérieure du plancher buccal.
- Les artères massétérides et ptérygoïdiennes sont des branches de l'artère maxillaire.

Le réseau vasculaire interne est assuré par l'artère alvéolaire inférieure qui est une branche de l'artère maxillaire. L'artère alvéolaire inférieure située dans le canal mandibulaire va donner des rameaux destinés à chaque apex dentaire. L'artère se divise ensuite en artère incisive qui assure la vascularisation des canines et incisives inférieures, et en artère mentonnière qui sort par le foramen mentonnier pour vasculariser la zone submentale[20].

L'innervation de la mandibule est issue du nerf dentaire inférieur pour la face antéro-vestibulaire et la face linguale, et le nerf buccal pour la face postéro-vestibulaire[4].

1.1.4.2 Le maxillaire

La vascularisation du maxillaire dépend de plusieurs branches de l'artère maxillaire à savoir :

- L'artère infra-orbitaire (IA) est responsable de la vascularisation de la face supérieure et de la face antérieure du maxillaire et des dents antérieures.
- L'artère alvéolaire postérieure et supérieure, qui assure la vascularisation de la face postérieure du maxillaire ainsi que les dents postérieures.
- L'artère grande palatine qui assure la vascularisation de la partie postérieure de la muqueuse palatine.
- L'artère naso-palatine qui assure la vascularisation de la partie antérieure de la muqueuse palatine [20].

Le nerf sous-orbitaire assure l'innervation du maxillaire pour la surface antéro-vestibulaire, le nerf dentaire postérieur pour la surface postéro-vestibulaire, le nerf naso-palatin pour la surface antéro-palatine et le nerf buccal pour la surface postéro-palatine, et il provient également du parodonte[4].

1.1.5 Histologie du tissu osseux :

1.1.5.1 Structure histologique :

Le TO est constitué de périoste, d'os cortical, d'os spongieux, et d'un canal médullaire.

- **Le périoste :**
Le périoste recouvre la partie externe du cortical. Il s'agit d'une structure fibreuse, conjonctive, dotée de vaisseaux sanguins et de nerfs. Il renferme des cellules souches mésenchymateuses. Le périoste assure l'entretien des couches osseuses sous-jacentes, le remodelage osseux et la réparation en cas de fracture[4].
- **L'os cortical ou l'os compact (figure 4) :**
Le TO est constitué d'unités structurales ou BSU (Bone Structure Unit) appelé système de Havers ou ostéon. Un ostéon mature est une structure en forme cylindrique, disposée selon le grand axe de la corticale de l'os, disposée de manière concentrique autour d'un canal central, le canal de Havers.
Les canaux d'havers contiennent un tissu conjonctif lâche qui est à la fois vascularisé et innervé. Ils sont reliés les uns aux autres par des canaux de Volkman. On trouve

Chapitre 1 : Revue de littérature

aussi des cellules précurseurs des ostéoblastes, et des ostéoclastes qui seront à la base du remodelage osseux[4].

- **L'os trabéculaire ou l'os spongieux** (figure 5)
Dans le TO trabéculaire ; les lamelles osseuses se superpose en forme d'arc, elles sont en liaison avec les espaces médullaires aux contours irréguliers. Il comprend deux types de travées : les plaques et les piliers, qui vont subir les contraintes mécaniques soumise à l'os[4].

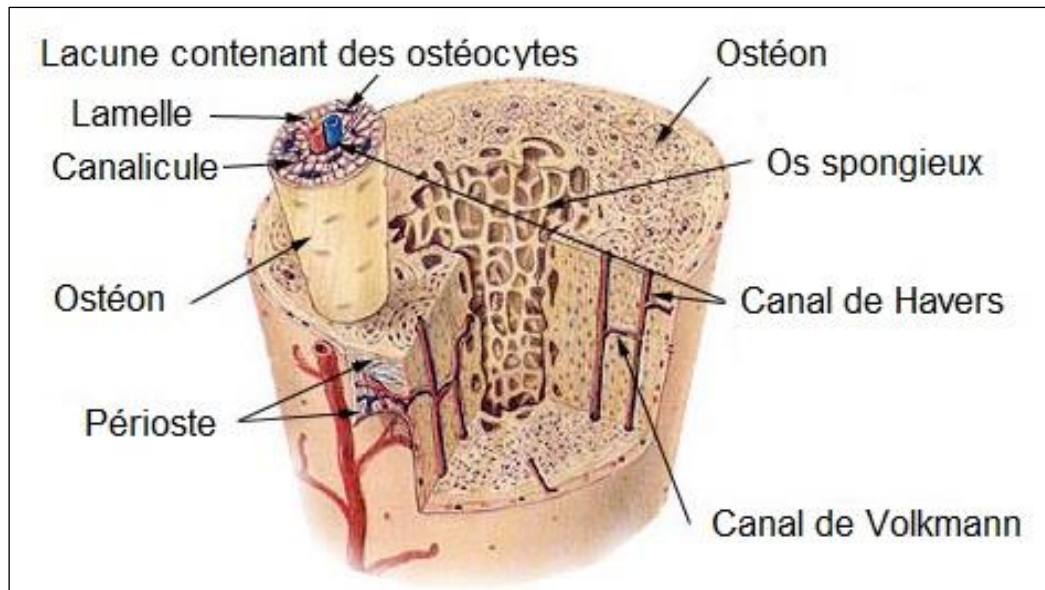


Figure 4 : Structure microscopique de l'os compact [4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

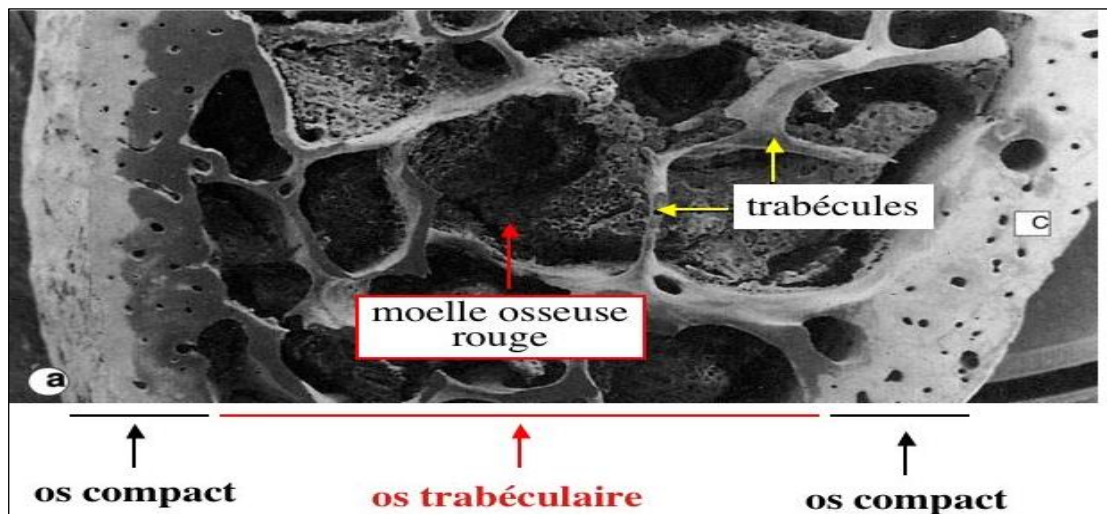


Figure 5 : Le tissu osseux spongieux [4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.1.5.2 Composition du tissu osseux

Il présente à décrire une substance fondamentale, des cellules et des fibres [19].

1.1.5.2.1 Substance fondamentale

Le TO est constitué de :

- 21% de trame organique.
- 70% de minéraux.
- 9% d'eau.

- **Trame organique**

Elle est composée de :

- Collagène type I : qui forme 90% des composants protéique, synthétisés et sécrétés par les ostéoblastes.
- L'Ostéocalcine qui intervient dans la liaison entre le calcium et les protéines.
- Des complexes phosphoprotéines et phospholipides.
- De l'ostéonectine présente dans l'os fœtal.
- Glycosaminoglycanes et les glycoprotéines.

- **Trame minérale**

Principalement constitué de cristaux de phosphate de calcium sous forme d'hydroxyapatites, tandis qu'une fraction se trouve sous forme cristalline en particulier du phosphate tricalcique. Et d'autres composants comme le carbonate de calcium, phosphate de magnésium, sodium et certains éléments sous forme de traces tels : le zinc et le fer.

1.1.5.2.2 Les cellules

- **Les ostéoblastes** (figure 6)

Ce sont des cellules mésenchymateuses grossièrement prismatiques qui ont une durée de vie comprise entre 3 et 4 mois. Pendant de leur activation osseuse, leur pôle sécrétoire peut s'inverser, dans ce cas la cellule se situe dans le tissu osseux qu'elle a contribué à former et devient ostéocyte [19].

- **Les ostéocytes**

Ce sont des ostéoblastes incorporés dans la substance calcifiée qu'ils ont édifiés. Chaque ostéocyte se dépose dans une lacune. Entre la membrane cellulaire et la paroi lacunaire de l'ostéocyte, on trouve une fine couche de substance amorphe, riche en mucopolysaccharides (gaine de Rougeot-Neumann) [19].

- **Les ostéoclastes**

Ils se forment à partir des monocytes sanguins. Ce sont des cellules multi nucléées, à dimensions variées, avec un grand nombre de mitochondries. Ils contribuent à la résorption (destruction) osseuse qui sert à la formation de géodes appelées : lacunes de HOWSHIP [19].

Chapitre 1 : Revue de littérature

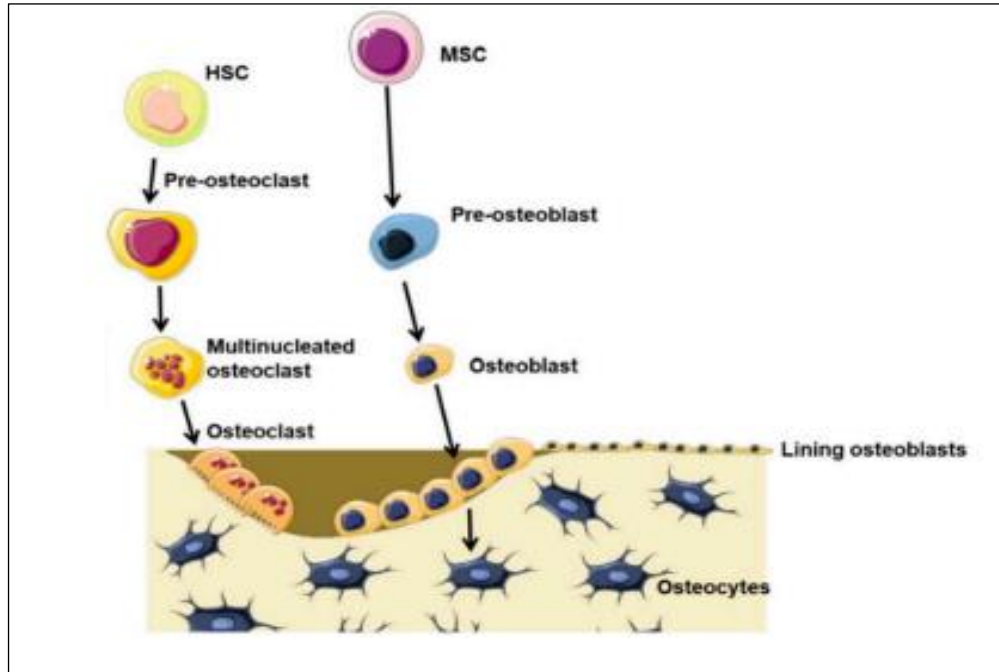


Figure 6 : Schémas des différents types de cellules osseuses [3].

<https://theses.hal.science/tel-03905954/>

1.1.5.2.3 Les fibres

- **Les fibres intrinsèques**

Formant la trame constitutive du tissu osseux, élaborés par les ostéoblastes qui bordent la paroi de l'alvéole. Ces fibres intrinsèques sont orientées à peu près parallèlement de la surface osseuse. Ces fibres contiennent exclusivement du collagène de type I.

- **Les fibres extrinsèques**

Constituées par les faisceaux desmodontaux qui s'en infiltrant dans le tissu osseux prennent le nom de fibres de SCHARPEY. Les fibroblastes desmodontaux produisent ces faisceaux de collagène qui sont de type I et III [19].

1.1.5.3 Texture

On distingue deux types de tissu osseux :

1.1.5.3.1 Tissu osseux non lamellaire : Tissu fibreux (Wovenbone)

Ce tissu fibreux est un tissu de transition qui sera remplacé par un tissu lamellaire. Il est composé de fibres de collagène organisées de façon désordonnée. On l'observe chez le fœtus, et lors de certaines maladies osseuses (comme la maladie de Paget), dysplasie fibreuse des os, ou les métastases osseuses [4].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.1.5.3.2 Tissu osseux lamellaire : Os mature (Lamellarbone)

Chaque système lamellaire se compose de deux types de lamelles distinctes. Les lamelles fibrillaires contiennent une abondance de fibres de collagène tandis que les lamelles cémentaires sont particulièrement riches en ciment. Ce type d'os possède une résistance mécanique [4].

1.1.6 Remodelage osseux

L'élimination de l'os le plus ancien et la formation d'un os jeune de remplacement constituent un processus important du remodelage osseux.

1.1.6.1 Le système RANK /RANKL/OPG

Le remodelage osseux est régulé par le système RANK/RANKL/OPG.

Les différents acteurs de ce système sont :

- Le récepteur RANK : un récepteur membranaire des ostéoclastes et leurs précurseurs.
- Le récepteur RANKL (RANK ligand) : est une protéine principalement sécrétée par les ostéoblastes.
- L'ostéoprotégérine (OPG) : est une protéine soluble produite par les ostéoblastes, qui se lie à RANKL et empêche l'interaction RANK/RANKL [2].

L'équilibre entre RANKL et OPG régule l'activité des ostéoclastes et les ostéoblastes, facilitant par conséquent la résorption et la formation osseuse.

Sous l'effet de différents facteurs (cytokines, hormones et facteurs de croissance), les ostéoblastes vont sécréter soit l'OPG ou le RANKL. Alors OPG et le RANKL rentrent en compétition (figure 7) :

- La liaison RANK/RANKL stimule la différenciation, la prolifération et la survie des ostéoclastes. Cette liaison active donc le phénomène de la résorption osseuse.
- La liaison RANKL/OPG empêche l'activation des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Cette liaison va stopper le processus de la résorption osseuse.

L'alternance entre les phases de résorptions et d'appositions osseuses permet donc le processus du remodelage osseux[2].

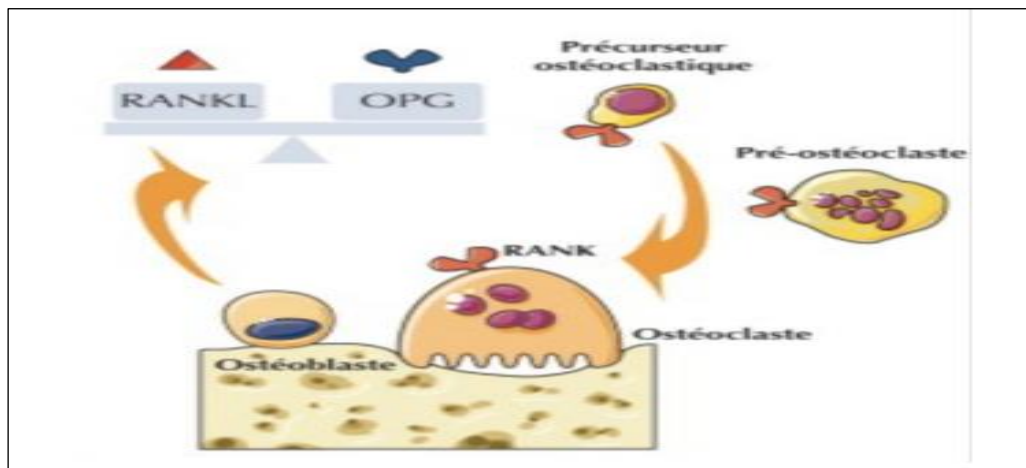


Figure 7 : Schémas physiologique de la triade RANK/RANKL/OPG [2].

https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Chirident/2019/2019LILUC098.pdf

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.1.6.2 Les étapes du remodelage osseux

Le cycle de remodelage osseux comporte plusieurs phases qui se déroulent sur environ 150 jours [13] :

- **Phase de repos**

La surface de l'os est recouverte de cellules bordantes qui servent de couche de protection pour l'os sous-jacent [13].

- **Phase d'activation des ostéoclastes**

Sous l'action des facteurs ostéorésorbants (PTH, vitamine D3, PGE2), les cellules bordantes libèrent l'accès aux ostéoclastes qui rentrent en contact avec la matrice osseuse. Les ostéoblastes sont indispensables à la mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en pré-ostéoclastes puis en ostéoclastes et enfin en ostéoclastes actifs et suite à l'action du M-CSF et deux autres molécules, l'OPG et le RANKL vient se fixer sur son récepteur ostéoclastique le RANK [13].

- **Phase de résorption ostéoclastique**

La résorption osseuse ostéoclastique comprend plusieurs étapes : la prolifération des précurseurs des ostéoclastes, la différenciation des précurseurs en ostéoclastes mononucléés, leurs fusions pour donner les ostéoclastes multi nucléés, la formation de la zone claire et de la bordure plissée lors de leur activation [13].

- **Phase de transition**

Lorsque l'ostéoclaste a creusé une lacune, il disparaît par apoptose et il est remplacé par des macrophages qui régularisent le fond de la lacune [13].

- **Phase de synthèse**

Quand la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentent à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune (ou ligne cémentante), se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice non minéralisée (tissu ostéoïde) qui comble la lacune. Plusieurs hormones (œstrogènes, androgènes et vitamine D) et nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoclastes (FGF2, TGF β , IGF et BMPs) stimulent la production de la matrice osseuse et jouent un rôle essentiel dans l'ostéogénèse. A la fin de la phase de formation, les ostéoblastes disparaissent par apoptose ou se retrouvent inclus dans la matrice ostéoïde sous forme d'ostéocytes [13].

Chapitre 1 : Revue de littérature

- **Phase de minéralisation**

La minéralisation commence par les phosphatases alcalines osseuse qui vont initier la minéralisation du tissu ostéoïde en influençant la concentration locale en ions calcium et phosphates. L'ostéocalcine augmente la concentration locale du calcium extracellulaire et de la vitamine D3, cette dernière sert à l'absorption intestinale du calcium et favorise sa fixation sur l'os [13].

- **Phase de repos** : Les ostéoblastes qui n'ont pas disparu par apoptose, se transforment en cellules bordantes (figure 8). A la fin de la croissance, l'os continue à subir un remodelage permanent. la masse de l'os spongieux représente 20% du squelette avec un turnover 80%, et l'os cortical 80% avec un turnover de 20%. On considère que environ 10% du squelette se renouvelle chaque année, ce qui signifie que la totalité du squelette est renouvelées chaque dix ans [13].

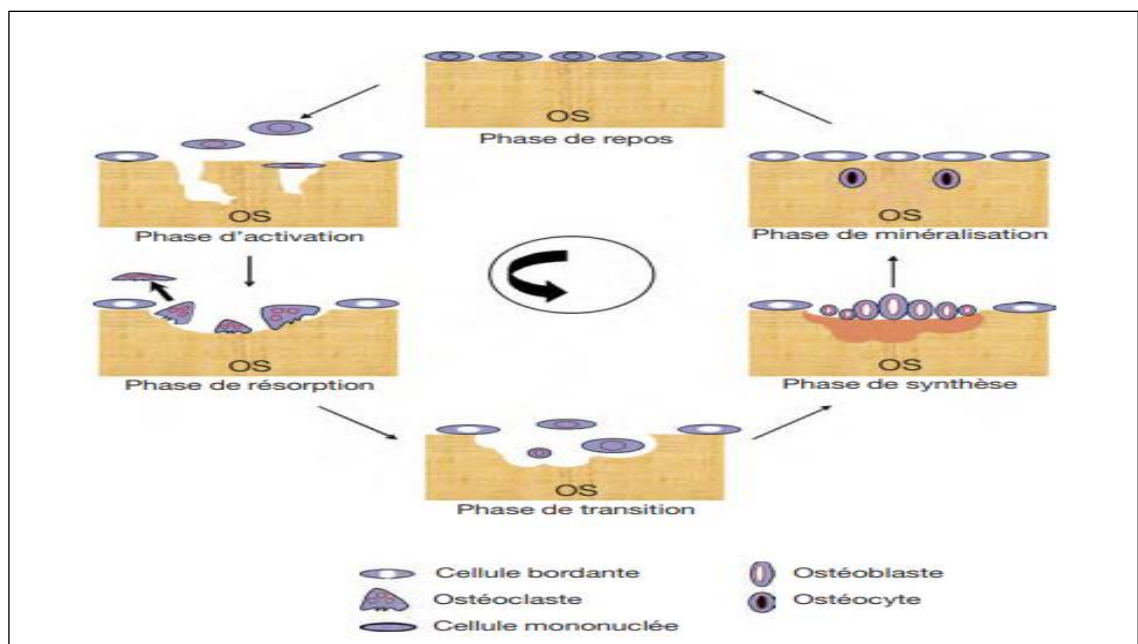


Figure 8 : Différentes phases du remodelage osseux [13].

<https://www.jomos.org/articles/mcbcb/abs/2008/01/mcbcb2008141p5/mcbcb2008141p5.html>

1.1.6.3 Le remodelage de l'os cortical et de l'os spongieux

Dans l'os cortical le BMU (Basic Multi cellular Unit) se déplace le long d'un apex parallèle aux canaux de Havers des autres ostéons, tandis que les ostéoclastes effectuent une résorption centrifuge créant ainsi un cône de résorption. Par contre les ostéoblastes produisent la nouvelle matrice de manière centripète.

Concernant l'os spongieux, le remodelage osseux est un processus de surface au cours duquel les ostéoclastes résorbent l'os formant ainsi une lacune de résorption qui sera ensuite remplie par les ostéoblastes pour former une nouvelle matrice osseuse[4].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2 L'osteochemionécrose des mâchoires induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse

1.2.1 Historique

Le premier cas d'OCNM a été signalé en 1839. À l'époque, cette maladie était sous le nom de « Phossyjaw » chez les anglophones. Cette nécrose phosphorée des maxillaires était rapportée à la fin du XIXe siècle chez les employeurs qui utilisaient du phosphore blanc dans les manufactures d'allumettes. Ce terme a été employé pour caractériser une exposition osseuse non guérissante, se limitant à la cavité buccale, induite par l'exposition au phosphore blanc. La description clinique de cette affection du Phossy-jaw correspond à celle actuellement documentée pour l'OCNM associée aux BP. L'évolution à la fois locale et à distance de cette complication peut causer des déformations faciales graves, voire la mort[4].

Il en va de même pendant la période 1939-1945 avec l'emploi du phosphore blanc dans l'industrie de l'armement, ce qui donne lieu à de nombreux cas nouvelles OCNM[4]. En 2003, l'OCNM est de retour après que Marx ait décrit la lésion chez les patients atteints de BP [14]. En 2003, Marx a exposé 36 cas de patients souffrant d'une nouvelle forme d'ostéonécrose des mâchoires très agressive.

Chaque patient avait été administré des BP pour traiter une maladie osseuse métastatique ou une ostéoporose. Il en a donc déduit une relation entre le traitement par BP et l'apparition d'OCNM. De nos jours, l'apparition d'OCNM est perçue comme un effet secondaire du traitement par BP. Hellenstein et Marek ont introduit le concept de « mâchoire bis-phosphorée du 21e siècle », en faisant une comparaison avec la nécrose phosphorée des mâchoires des travailleurs des usines d'allumettes au 19e siècle[21, 22].

Les médicaments liés à la MRONJ peuvent être des médicaments antirésorptifs ou antiangiogéniques. Les BP et les inhibiteurs du récepteur activateur du ligand nucléaire kappa-bêta (RANKL) sont des médicaments antirésorptifs. On peut distinguer les BP en fonction de leur teneur en azote (acide zolédronique, pamidronate, alendronate) ou en azote non présent (étidronate, clodronate, tiludronate). Le dénosumab et le romosozumab sont des inhibiteurs de RANKL. Le bévacizumab, l'imatinib et le sunitinib sont des médicaments antiangiogéniques[23].

1.2.2 Les bisphosphonates

1.2.2.1 Définition

Les bisphosphonates (BP) sont des substituts structurels des pyrophosphates inorganiques, principalement prescrits pour réduire la résorption osseuse et ainsi prévenir l'ostéopénie, qui se manifeste dans certaines affections telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, les dysplasies fibreuses, la nécrose aseptique de la hanche, l'ostéogenèse imparfaite ou les processus ostéolytiques observés dans certaines maladies malignes telles que le myélome multiple ou les métastases osseuses des tumeurs malignes solides (sein, prostate...) [4]

Les BP sont également utilisés pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose (fractures de fragilité). Chez les patients atteints d'ostéoporose et d'ostéopénie[24].

Chapitre 1 : Revue de littérature

On peut administrer les BP à la fois intra veineuse et orale. L'utilisation de la voie intra veineuse est souvent recommandée pour le traitement des métastases ostéolytiques des tumeurs malignes, en particulier lorsque celles-ci peuvent causer une grande souffrance liée aux douleurs osseuses, aux fractures osseuses pathologiques, à la compression spinale ou à l'hypercalcémie. On utilise principalement le pamidronate et le zolendronate par cette méthode.

Il est recommandé de prendre des BP oraux comme l'alendronate et le risendronate pour prévenir les fractures osseuses causées par l'ostéoporose [25].

1.2.2.2 Historique

Les BP, autrefois connus sous le nom erroné de diphosphonates, ont été fabriqués pour la première fois en Allemagne en 1865. Ils ont principalement été employés comme agents anticalcaires dans les secteurs des engrais et du pétrole en raison de leurs propriétés d'inhiber la formation de carbonate de calcium. Cependant, le premier BP utilisé en thérapeutique a été l'étidronate[4]. Ensuite, Fleish et Neumann ont démontré en 1960 que le plasma et les urines humains contiennent un composé qui peut empêcher la précipitation et la dissolution du phosphate de calcium [5].

Fleisch a observé que l'hydrolyse des pyrophosphates se produit rapidement grâce à une enzyme nommée la pyrophosphatase, qui est largement présente dans divers tissus de l'organisme. Cette découverte a dirigé les efforts de recherche vers des substances ayant des caractéristiques physico-chimiques comparables aux pyrophosphates, mais qui résistent à l'hydrolyse enzymatique, ce qui a conduit à l'identification des BP.

Tout comme les pyrophosphates, les BP ont une forte affinité pour la composante minérale de l'os [13].

1.2.2.3 Structure chimique

Les BP sont des composés dont la structure chimique est similaire à celle du pyrophosphate inorganique (PPi), un régulateur endogène de la minéralisation osseuse. Alors que le PPi est composé de deux groupes phosphonates liés par des liaisons phosphoanhydride (une structure P-O-P), les bisphosphonates sont composés de deux groupes phosphonates liés par des liaisons phosphoéther à un atome de carbone central (géminal) (structure P-C-P).

Contrairement à la nature instable des liaisons P-O-P, la structure P-C-P est très résistante à l'hydrolyse en milieu acide ou par les pyrophosphatases. Deux liaisons covalentes supplémentaires avec l'atome de carbone géminé des bisphosphonates peuvent être formées avec du carbone, d'oxygène, d'halogène, du soufre ou d'azote ce qui donne lieu à une énorme gamme de structures possibles (figure 9, tableau 1).

Les deux groupes liés par covalente (chaînes latérales) attachés à l'atome de carbone géminé sont généralement désignés par les lettres R1 et R2 [26, 27].

- **La chaîne latérale R1** est composée d'un atome d'hydrogène (H) ou un atome de chlore (Cl). L'introduction d'un groupe OH sur l'axe P-C-P augmente la réactivité des BP envers l'hydroxyapatite.

Chapitre 1 : Revue de littérature

- La chaîne latérale R2 Exerce un effet anti-résorptif[4].

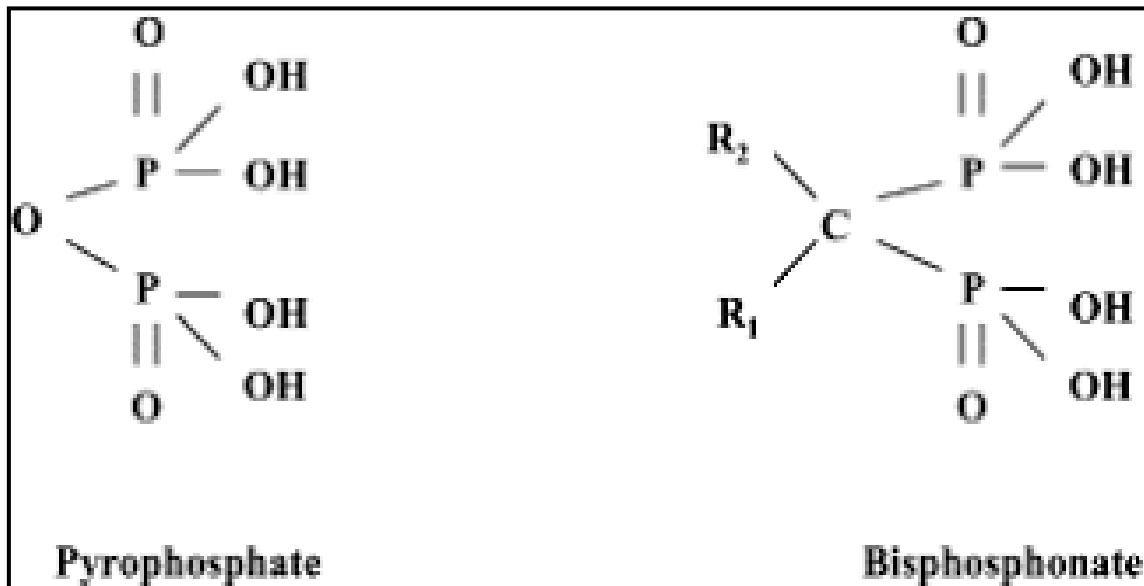


Figure 9 : Analogie de la structure des pyrophosphates et de celle des BP [4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

Tableau 1 : Structure moléculaire et puissance des BP commercialisés [13].

<https://www.jomos.org/articles/mcb/abs/2008/01/mcb2008141p5/mcb2008141p5.html>

DCI	Nom commercial	R1	R2	Puissance
Etidronate	Didronel®	OH	CH ₃	1
Clodronate	Clastoban®	Cl	Cl	10
Tiludronate	Skélid®	H	S-Cl	10
Pamitronate	Arédia®	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronate	Fosamax®	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1 000
Risédrionate	Actonel®	OH	CH ₂ - N	5 000
Ibandronate	Bondronat® Boniva®	OH	CH ₂ -CH ₂ -N-C ₅ H ₁₁	10 000
Zoledronate	Zometa®	OH	CH ₂ -N - N	20 000

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.2.4 Classification (tableau 2)

- Les bisphosphonates dépourvus de fonction amine (BP) de première génération) : étidronate, clodronate et tiludronate.
- Les amino-bisphosphonates possédant une chaîne latérale aliphatique (de deuxième génération) : pamidronate et alendronate.
- Les amino-bisphosphonates à chaîne latérale cyclique (bisphosphonates de troisième génération) : l'ibandronate, le risédronate et le zolédronate[5].

Tableau 2 : Principaux BP utilisés en thérapeutique (Labelle et Lauterbach)[4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

DCI	Nom	Posologie	Voied'adm -inistration	R1	R2	Puissance	Indications
1^{ère} génération sans fonction amine							
Etidronate	Didronel	400mg/j pendant 14j/ mois	Orale	OH	CH3	1	Ostéoporose Paget Hypercalcémie
Clodronate	Clastoban	1600m/j	Oral/IV	CL	CL	10	Cancérologie
Tiludronate	Skelid	400mg/j	Orale	H	S-CL	10	Paget
Aminobisphosphonates 2^{ème} génération							
Pamidronate	Aredia	90mg	IV	OH	CH2	100	Cancérologie Paget
Alendronate	Fosamax Fosavance	10mg/j 70mg/sem aine	Orale O rale	OH	CH2 CH2 NH2	1000	Ostéoporose
Aminobisphosphonates 3^{ème} génération							
Risedronate	Actonel	5mg/j 35mg/sem aine	Orale	OH	CH- N	5000	Ostéoporose
Ibandronate	Bondront Bonviva	150mg/m ois	IV Orale,IV	OH	CH2 CH2 N- C5H 11	10000	Ostéoporose
Zolédronate	Zométa Aclasta	4mg/mois	IV(1inj/mois IV(1inj/an)	OH	CH2- N N	20000	Cancérologie

1.2.2.5 Pharmacologie

1.2.2.5.1 Relation structure / activité

Les BP possèdent une structure chimique en P-C-P qui leur confère une forte résistance à l'hydrolyse enzymatique. Chaque groupe phosphate se lie avec des ions divalents, comme le calcium (Ca^{2+}) par l'intermédiaire de ses atomes d'oxygène, de manière bidentée (par exemple, dans le cas du Clodronate). Dans les bisphosphonates de deuxième génération, un des atomes d'oxygène du groupe phosphate peut également se lier à un atome de calcium via un radical hydroxyle du carbone central (figure 10).

Chapitre 1 : Revue de littérature

- **La chaîne latérale R1** : l'existence d'un groupe hydroxyle (OH) sur l'axe P-C-P augmente la préférence des bisphosphonates pour l'hydroxyapatite en facilitant la chélation du calcium.
- **La chaîne latérale R2** : elle joue un rôle clé dans l'activité anti-résorptive et la puissance des bisphosphonates. Tous les bisphosphonates de nouvelle génération renferment un atome d'azote au sein du groupe R2, ce qui leur confère une plus grande puissance. On trouve parmi ces médicaments le Pamidronate, l'Alendronate, le Risédronate, l'Ibandronate et l'acide Zolédronique[4, 28].

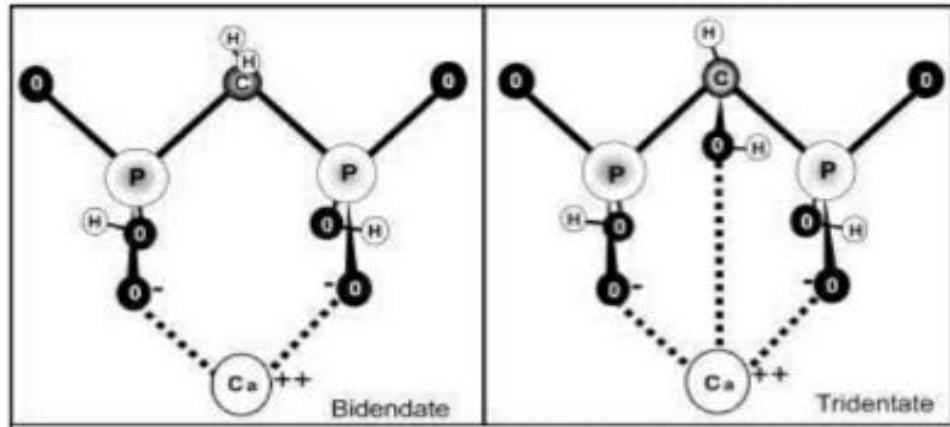


Figure 10 : Deux types de liaisons des BPs au calcium [5].

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734191>

1.2.2.5.2 Pharmacocinétique

Les BP, classés comme agents inhibiteurs de la résorption osseuse, peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse. Leur absorption, distribution, métabolisme et élimination présentent des caractéristiques particulières qui influencent leur efficacité et leur profil de sécurité. Cette section explore les principales propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates, en mettant l'accent sur leur absorption intestinale, leur fixation osseuse, et leur élimination.

- **Absorption** : L'absorption orale des BP est généralement faible et dépendante de la dose. La biodisponibilité varie entre 0,5 % et 10 %, selon la molécule spécifique (par exemple, risédronate 0,6 %, alendronate 0,7 %, pamidronate 0,3 %, étidronate 3-7 %). Ce faible taux d'absorption est en partie dû à la faible lipophilie des bisphosphonates, ce qui entrave leur passage transcellulaire à travers les cellules épithéliales de l'intestin grêle. Néanmoins, une petite fraction des BP est absorbée par diffusion passive au niveau des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Le processus d'absorption est également influencé par le pH intestinal, la taille moléculaire des BP, ainsi que par leur charge négative. L'absorption des BP est réduite en présence de certains aliments, notamment le calcium et le fer, qui forment des complexes insolubles avec ces médicaments. Par exemple, l'absorption de l'alendronate est quatre à cinq fois plus élevée lorsqu'il est pris à jeun. Chez l'homme, la biodisponibilité orale

Chapitre 1 : Revue de littérature

de l'alendronate est également affectée par l'intervalle entre la prise du médicament et le premier repas de la journée.

Il est donc recommandé de prendre les bisphosphonates au moins 30 minutes avant le petit déjeuner ou deux heures avant le déjeuner, avec un grand verre d'eau, pour optimiser l'absorption.

- **Distribution :** Une fois absorbés, les BP présentent une demi-vie d'élimination plasmatique courte (30 minutes à 2 heures) et se lient en faible proportion aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Leur distribution dans l'organisme est marquée par une forte affinité pour le tissu osseux, où ils se lient principalement à l'hydroxyapatite, la principale forme de calcium présente dans les os. La fixation osseuse est favorisée dans les zones de résorption osseuse active, comme l'os spongieux des épiphyses et métaphyses des os longs, et est plus importante dans les os jeunes, en raison de leur taux de résorption plus élevé (figure 11).
- **Métabolisme :** Les BP ne subissent pas de métabolisme significatif et restent inchangés dans le corps.
- **Fixation Osseuse Et Stockage :** Les BP se fixent à l'hydroxyapatite de l'os par une liaison bidentée ou tridentée. La liaison tridentée, qui implique un atome d'oxygène supplémentaire provenant du radical hydroxyle, est plus forte et plus stable que la liaison bidentée. Cette fixation est saturable à des doses élevées, et les BP restent stockés dans l'os pour des périodes prolongées, leur demi-vie osseuse pouvant dépasser 10 ans pour des molécules comme l'alendronate. Les BP sont libérés lentement lorsque l'os est remodelé par des processus de résorption.
- **Exposition des autres tissus et élimination :** L'exposition des tissus mous aux BP est de courte durée, avec des concentrations observées principalement dans l'estomac, le foie et la rate, surtout à des doses élevées administrées par voie intraveineuse. Cette accumulation est due à la formation de complexes avec le fer et le calcium, qui sont ensuite phagocytés par le système réticulo-endothélial. Une perfusion trop rapide de BP peut provoquer des agrégats insolubles avec le calcium sanguin, entraînant une insuffisance rénale. Les BP non fixés à l'os sont éliminés principalement par les urines sous forme inchangée, tandis que l'excrétion biliaire est négligeable [5, 27, 29, 30].

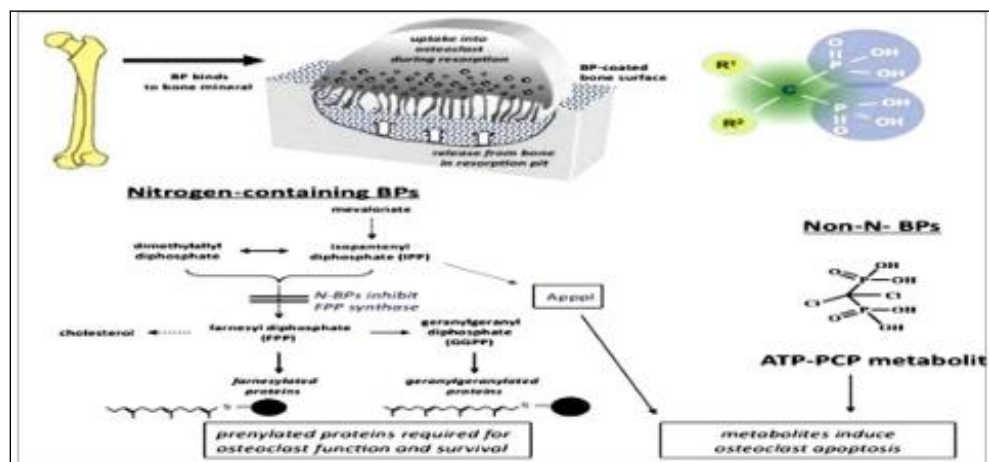


Figure 11 : Mécanisme d'action cellulaire et biochimique des BP[4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.2.5.3 Formes moléculaires

Les BP sont des composés chimiques caractérisés par deux groupes phosphonates ($-P-O-P$) liés à un atome de carbone central. Leur structure moléculaire générale est la suivante :

Structure de base des BP :

Groupes phosphonates ($P-O-P$) : Chaque BP contient deux groupes phosphonates, reliés à un atome de carbone central par une liaison simple. Ces groupes phosphonates sont responsables de leur affinité pour l'hydroxyapatite, la principale composante minérale de l'os.

Atome de carbone central (C) : Le carbone central de la structure est lié à deux groupes phosphonates et à une chaîne latérale variable (R1 et R2).

La structure des bisphosphonates peut être divisée en deux classes principales, selon la présence ou non d'un atome d'azote dans leur structure :

- **Bisphosphonates non azotés (1ère génération) :** Ces BP n'ont pas d'azote dans leur structure. Ils inhibent la résorption osseuse par un mécanisme indirect via l'activation de l'ATP dans les ostéoclastes.

Exemple : **Étidronate, Clodronate, Tiludronate.**

Forme générale :

Structure : $R-C-P-O-P-C-R$

Ces bisphosphonates possèdent une structure simple avec des groupes phosphonates attachés à un carbone central.

- **Bisphosphonates azotés (2ème et 3ème génération) :** Ces BP contiennent un atome d'azote dans la chaîne latérale (groupe R2). Cet atome d'azote intervient dans la voie du mévalonate, inhibant la synthèse des stérols nécessaires à l'activité des ostéoclastes.

Exemple : **Alendronate, Pamidronate, Zolédronate, Risedronate.**

Forme générale :

Structure : $R-C-P-O-P-C-R$, où le groupe R2 contient un atome d'azote (généralement un groupe amine).

Le groupe amine ($-NH_2$) dans le groupe R2 interfère avec la voie du mévalonate et joue un rôle clé dans la réduction de la résorption osseuse.

Exemples de structures moléculaires :

1.Étidronate (BP non azoté) : $C_6H_{22}O_7P_2$

-Structure : Les deux groupes phosphonates sont attachés au carbone central.

2. Alendronate (BP azoté) : $C_4H_{12}N_2O_7P_2$

-Structure : La chaîne R2 contient un atome d'azote, ce qui le distingue des BP non azotés.

3. Zolédronate (BP azoté) : $C_5H_{10}N_2O_7P_2$

-Structure : Contient un groupe amine, essentiel pour son action sur la voie du mévalonate[4, 27].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.2.5.4 Mécanisme d'action

Les BP semblent agir à trois niveaux : tissulaire, cellulaire et moléculaire[4, 31].

1.2.2.2.5.4.1 Mécanisme d'action tissulaire

❖ **Inhibition de la minéralisation osseuse :**

Les BP inhibent la décomposition des cristaux d'hydroxyapatite dans l'os et la calcification anormale dans différents tissus mous (reins, artères, peau).

À des niveaux de dosage plus importants, certains BP tels que l'Étidronate peuvent inhiber la minéralisation de l'os, du cartilage, de la dentine, de l'émail dentaire et du cément. Cependant, cet effet ne se produit qu'une fois le traitement terminé.

❖ **Inhibition de la résorption osseuse :**

Les bisphosphonates empêchent la dissolution des cristaux de calcium in vitro, indiquant un effet sur la résorption osseuse in vivo.

Leur principal mécanisme est le ralentissement du remaniement osseux, en induisant l'apoptose des ostéoclastes, ce qui bloque leur activité.

❖ **Effet sur la formation osseuse :**

Selon certaines recherches, les BP stimulent in vitro la prolifération des ostéoblastes et des cellules cartilagineuses, de même que la biosynthèse du collagène et de l'ostéocalcine.

❖ **Effet sur l'angiogenèse :**

Les BP, tels que le **Zolédronate**, inhibent la prolifération des cellules endothéliales, augmentent l'apoptose et réduisent la formation de tubes capillaires, ce qui bloque la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse).

❖ **Propriété anti tumorale :**

Les BP possèdent une activité anti tumorale en réduisant la masse tumorale de certaines tumeurs et en bloquant les processus nécessaires à la formation de métastases osseuses.

1.2.2.5.4.2 Mécanisme d'action cellulaire

❖ **Effet des BP sur les ostéoclastes :** Les BP ciblent principalement les ostéoclastes et agissent de quatre manières principales :

- ✓ Inhibition de la prolifération et du recrutement des ostéoclastes.
- ✓ Diminution de l'adhésion des ostéoclastes à la matrice minéralisée, ce mécanisme étant encore mal compris.
- ✓ Induction de l'apoptose des ostéoclastes.
- ✓ Inhibition de l'activité ostéoclastique, ce qui peut se traduire par une augmentation initiale du nombre d'ostéoclastes suivie de leur réduction à long terme.

❖ **Effet des BP sur les ostéocytes :** Les ostéoclastes internalisent les BP, ce qui perturbe certains processus biochimiques et déclenche l'apoptose. Ils sont également libérés sur place après avoir été fixés à l'os.

Chapitre 1 : Revue de littérature

- ❖ **Effet des BP sur les ostéoblastes :** Les BP n'ont pas d'effet direct sur les ostéoblastes, mais peuvent indirectement influencer leur activité via leur effet sur les ostéoclastes.

1.2.2.5.4.3 Mécanisme d'action moléculaire (figure 12)

- ❖ **Inhibition de l'activité des ostéoclastes par les BP non-azotés :** Les bisphosphonates de première génération ou non-azotés (tels que l'Étidronate, le Clodronate, le Tiludronate) sont absorbés par les ostéoclastes lors du processus de résorption osseuse. Ils entravent l'ATP, produisant des métabolites non hydrolysables qui bloquent la fonction cellulaire et provoquent l'apoptose des ostéoclastes.
- ❖ **Inhibition de la voie du mévalonate par les BPs azotés :** Les aminobisphosphonates (BP azotés) inhibent la voie du mévalonate, essentielle à la synthèse des stérols et des lipides isoprénoïdes comme le farnésyl pyrophosphate et le géranylgeranyl pyrophosphate.

Cela perturbe le transport intracellulaire, l'organisation du cytosquelette et la fonction des ostéoclastes, en bloquant la prélation post-traductionnelle des protéines nécessaires à leur activité [4, 5].

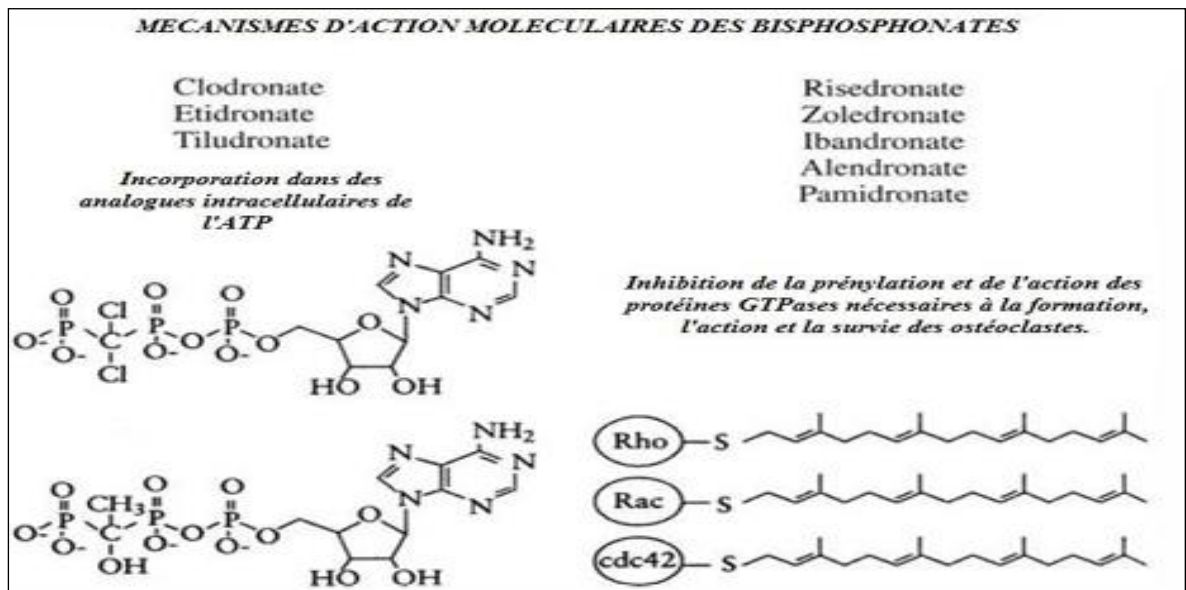


Figure 12 : Mécanismes d'action moléculaires des BP [5].

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734191>

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.2.5.5 Indication et effets indésirables

1.2.2.5.5.1 Indication : [4, 5, 13, 14]

- ❖ **Ostéoporose** : L'ostéoporose est une affection caractérisée par une diminution de la masse osseuse, entraînant une fragilité osseuse accrue et un risque élevé de fractures. Les BP sont couramment prescrits pour traiter l'ostéoporose, notamment chez les femmes ménopausées, les hommes, et les personnes âgées, afin de réduire le risque de fractures vertébrales et non vertébrales.
- ❖ **Maladie de Paget des os** : La maladie de Paget est une affection osseuse chronique qui provoque un remodelage anormal des os, rendant ceux-ci plus fragiles et susceptibles de se fracturer. Les BP sont efficaces pour réguler ce remodelage anormal et réduire les douleurs associées à cette pathologie.
- ❖ **Hypercalcémie maligne** : L'hypercalcémie est un excès de calcium dans le sang, souvent associé à des cancers (notamment les cancers du sein, du poumon ou des lymphomes). Les BP sont utilisés pour réduire les niveaux de calcium sanguin chez les patients atteints de cet état pathologique, en inhibant la résorption osseuse excessive.
- ❖ **Métastases osseuses** : Les BP sont également utilisés pour traiter les métastases osseuses, qui sont des cancers qui se propagent aux os. Ces médicaments peuvent aider à réduire la douleur osseuse et à prévenir les fractures pathologiques chez les patients atteints de cancers solides (par exemple, cancer du sein, prostate, poumon) avec métastases osseuses.
- ❖ **Fractures vertébrales aiguës (due à l'ostéoporose)** : Les BP, sont utilisés dans le traitement des fractures vertébrales aiguës causées par l'ostéoporose, afin de réduire le risque de nouvelles fractures et d'améliorer la densité osseuse.
- ❖ **Prévention des fractures après une première fracture de fragilité** : Chez les patients ayant déjà subi une fracture de fragilité (fracture osseuse due à un traumatisme minimal), les BP sont utilisés pour prévenir la survenue de fractures supplémentaires, en améliorant la solidité des os.
- ❖ **Ostéonécrose de la mâchoire** : Bien que l'ostéonécrose de la mâchoire soit un effet indésirable potentiellement associé aux BP, certains BP peuvent aussi être utilisés dans le cadre de la gestion de ce phénomène pathologique dans des situations spécifiques où l'ostéonécrose est déjà présente.

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.2.5.2 Effets indésirables [4, 5, 13, 31] :

Les BP sont utilisés depuis plus de 40 ans dans le traitement des troubles osseux. Bien qu'ils soient généralement peu toxiques en raison de leur action ciblée sur le tissu osseux et de leur brève présence dans la circulation sanguine, leur utilisation peut entraîner divers effets indésirables. Ces effets peuvent être bien connus et maîtrisés, tels que les troubles gastro-intestinaux ou le risque d'insuffisance rénale aiguë lié à une perfusion IV trop rapide. Cependant, certains effets, plus récemment identifiés, suscitent davantage de préoccupations, notamment les ostéonécroses de la mâchoire et les fractures fémorales atypiques.

- ❖ **Effets indésirables gastro-intestinaux :** Les BP administrés par voie orale peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux fréquents, tels que des douleurs abdominales, des dyspepsies, des brûlures d'estomac, des nausées et un reflux gastro-œsophagien. Des œsophagites, gastrites et duodénites peuvent également survenir. La survenue de ces effets est similaire pour l'alendronate et le risédronate. Les érosions œsophagiennes et gastriques sont suspectées d'être dues à une inhibition de la voie du mévalonate, perturbant la cicatrisation des muqueuses. Pour limiter ces risques, il est recommandé de prendre les comprimés avec un grand verre d'eau et de ne pas s'allonger pendant 30 minutes après la prise.
- ❖ **Syndrome pseudo-grippal :** L'administration parentérale de BP, notamment le pamidronate, le clodronate et le zolédronate, peut entraîner un syndrome pseudo-grippal caractérisé par de la fièvre, des douleurs musculaires, de l'asthénie et des douleurs osseuses, généralement résolutif en quelques jours. Un traitement symptomatique avec des analgésiques est souvent nécessaire.
- ❖ **Hypocalcémie :** L'hypocalcémie est une complication rare mais grave, qui peut entraîner des troubles cardiaques. Elle survient généralement après l'administration de BP puissants chez des patients présentant un fort remodelage osseux ou des prédispositions à l'hypocalcémie. Les symptômes incluent des crampes musculaires et des tétanies.
- ❖ **Manifestations oculaires :** Des effets indésirables oculaires, bien que rares, peuvent se produire, tels que l'uvéite, la conjonctivite et plus rarement la sclérite. Leur fréquence semble augmenter en cas de syndrome pseudo-grippal post-injection.
- ❖ **Perturbations de la formule sanguine :** L'administration IV de BP peut provoquer des perturbations de la formule sanguine, telles que des anémies, thrombocytopénies et leucopénies, parfois des pancytopénies.
- ❖ **Effets neurologiques :** Des effets neurologiques, notamment des céphalées, des vertiges, des hypoesthésies, des hyperesthésies et des dysgueusies, peuvent survenir après le traitement par bisphosphonates.
- ❖ **Perturbations du système immunitaire :** De rares cas d'hypersensibilité immédiate et d'érythème polymorphe ont été rapportés. L'administration d'etidronate peut entraîner une réactivation de l'herpès secondaire ou du zona.
- ❖ **Ostéomalacie :** L'ostéomalacie peut survenir à très fortes doses (par exemple, l'etidronate ou le pamidronate) et se caractérise par une inhibition de la minéralisation osseuse. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.
- ❖ **Néphrotoxicité :** Les BP administrés par voie orale ne semblent pas provoquer de problèmes rénaux. Cependant, leur utilisation est déconseillée chez les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 30-35 ml/min. L'injection IV de BP à haute

Chapitre 1 : Revue de littérature

dose et trop rapidement peut provoquer une insuffisance rénale aiguë en raison de la formation d'agrégats insolubles avec le calcium.

- ❖ **Fibrillation auriculaire** : Des études ont suggéré que l'injection annuelle de zolédronate pourrait augmenter le risque d'arythmies cardiaques chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, bien que cette hypothèse nécessite davantage de recherches pour établir un lien de cause à effet.
- ❖ **Fracture fémorale atypique** : Les fractures fémorales atypiques, souvent observées après plusieurs années de traitement par BP, présentent des caractéristiques particulières, telles que l'absence de traumatisme, une radiographie atypique et un retard de cicatrisation. Bien que rares, ces fractures ont conduit à des interrogations sur la physiopathologie de ces événements, qui pourraient résulter de l'inhibition excessive du remodelage osseux.
- ❖ **Ostéonécrose de la mâchoire** : L'ostéonécrose de la mâchoire, un effet indésirable tardif, survient principalement chez les patients traités par BP par voie intraveineuse. Bien que le nombre de cas recensés augmente, cet effet reste relativement rare.

1.2.3 Le DénoSUMab

1.2.3.1 Définition

Le dénoSUMab est un médicament qui fait partie de la famille des inhibiteurs de la résorption osseuse. C'est un anticorps monoclonal (IgG2) [32, 33] qui s'accroche de façon compétitive sur le récepteur RANK et empêche ainsi la maturation des ostéoclastes, inhibant ainsi leur activité[32].

En France, deux médicaments comprennent le dénoSUMab comme composant activé : le Prolia® et le Xgeva®. Ils sont tous les deux disponibles sous forme d'injection sous-cutanée[32] :

- Le Prolia® est employé en seconde intention pour traiter des affections osseuses bénignes telles que la maladie de Paget ou l'ostéoporose (figure 13). La dose habituelle consiste en une injection de 60 mg chaque six mois[32].



Figure 13 : Le Prolia® [34].

https://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_TD_2017_GALLOIS_AURELIE.pdf

Chapitre 1 : Revue de littérature

- Le Xgeva® est employé dans le traitement des affections osseuses cancéreuses (comme les métastases de l'os), résultant de tumeurs solide comme les cancers du sein, de la prostate ou des poumons (figure 14). Dans le domaine de l'oncologie, on recommande généralement une dose mensuelle de 120mg[32].



Figure 14 : Le Xgeva®[34]

https://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_TD_2017_GALLOIS_AURELIE.pdf

Il serait plus efficace que l'acide zolédronique (ZOMETA®) pour le traitement de la progression des métastases osseuses associées à un cancer de poumon, du sein et de la prostate[33].

1.2.3.2 Historique

Les protéines de fusion, constituées en partie d'IgG1 et d'OPG, puis d'IgG1 et du domaine extracellulaire du récepteur RANK, ont été les premières substances créées. Ensuite, les laboratoires ont fabriqué un anticorps humain monoclonal complet qui peut inhiber le ligand du RANK : le dénosumab (figure 15). Il s'agit d'une immunoglobuline de type IgG2 offrant plusieurs bénéfices en comparaison aux protéines fusionnelles.

D'abord, le dénosumab présente une affinité et une spécificité accrues pour le RANKL par rapport aux protéines de fusion qui se lient également aux ligands du TNF. Le second bénéfice concerne sa masse moléculaire, ce qui lui donne une demi-vie nettement supérieure à celle des protéines de fusion. Par ailleurs, il n'y a pas d'anticorps circulant neutralisant dirigés contre le dénosumab dans l'organisme contrairement au cas des autres molécules de fusion[6]. En juin 2010, la FDA a d'abord autorisé le dénosumab pour traiter l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées qui présentaient un fort risque de fracture ou qui ont échoué ou sont intolérantes au traitement par BP[35].

En septembre 2011, une indication additionnelle a été accordée par la FDA pour le traitement d'une augmentation de la masse osseuse chez les individus à haut risque de fracture et soumis à une privation androgénique dans le contexte d'un cancer de la prostate non métastatique.

En septembre 2012, l'utilisation du dénosumab pour augmenter la masse osseuse a été permise chez les hommes souffrant d'ostéoporose et qui ont un haut risque de fracture[36].

Chapitre 1 : Revue de littérature

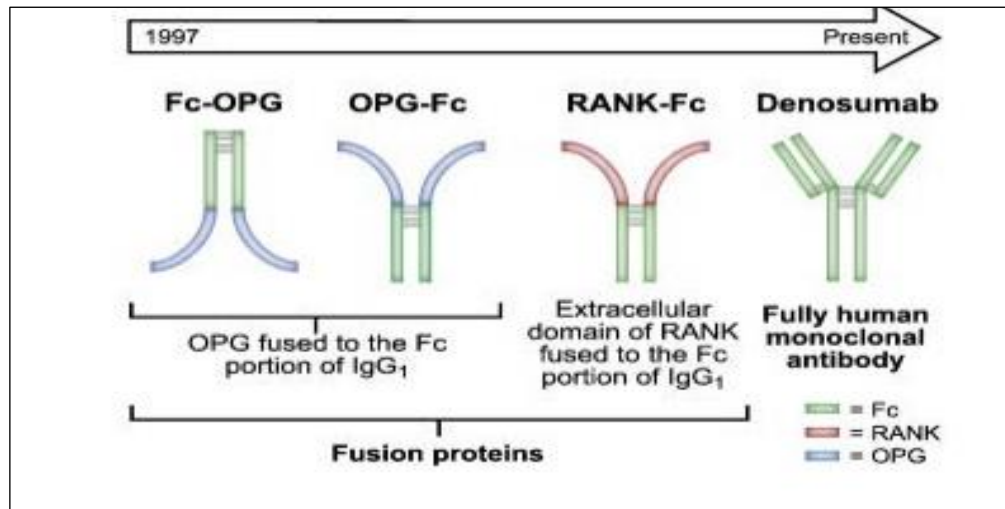


Figure 15 : Historique du développement du dénosumab [6].

https://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_TD_2015_RETORNAZ_CEDRIC.pdf

1.2.3.3 Structure chimique

Le dénosumab est constitué d'acides aminés et d'hydrates de carbone semblables à ceux de l'immunoglobuline naturelle. Sa structure stéréotaxique se rapproche de celle de l'IgG2[37].

Sur le plan chimique, il comprend 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères. Chaque chaîne légère contient 215 acides aminés et chaque chaîne lourde 448 acides aminés et 4 disulfures au sein des molécules[36].

Le dénosumab se présente comme un liquide limpide, de couleur incolore à jaunâtre, qui renferme des particules protéiniques translucides jusqu'à blanches [34].

1.2.3.4 Pharmacologie

1.2.3.4.1 Pharmacocinétique

- **Absorption** : La durée moyenne nécessaire pour atteindre la dose maximale de dénosumab est de 10 jours (intervalle : entre 3 et 21 jours). La baisse de ces niveaux sériques se produit entre 4 et 5 mois. L'injection sous-cutanée du dénosumab présente une biodisponibilité d'environ 61 % [38].
- **Métabolisme** : Comme il est exclusivement constitué d'acides aminés et de carbohydrates, le dénosumab est métabolisé et éliminé par les voies de clairance de l'immunoglobuline, suite à sa décomposition en petits peptides et en différents acides aminés[34].
- **Élimination** : En se basant sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, il est fort probable que le dénosumab soit éliminé par le mécanisme réticulo-endothélial en minimisant sa filtration et son excrétion rénale[39]. La demi-vie d'élimination du dénosumab est d'environ 32 jours[38].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.3.4.2 Formes moléculaires

- ❖ **Prolia®** : La biothérapie la plus recommandée pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique est le dénosumab 60 mg (Prolia®). Elle est administrée par voie sous cutanée chaque 6 mois dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras[33]. Il a démontré son efficacité pour diminuer le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, incluant celle du col fémur. Prolia® vise principalement les femmes souffrant d'ostéoporose post ménopausique, présentant un fort risque de fractures, et qui ont reçu une prise en charge par BP et pour lesquelles ce traitement ne peut continuer[40].
- ❖ **Xgeva®** : Dans le traitement préventif des complications osseuses, le denosumab 120 mg (Xgeva®) est recommandé pour les patients atteints d'une tumeur solide avec métastase osseuse. Les complications liées à l'os (fracture pathologique, irradiation osseuse, compression médullaire ou intervention chirurgicale sur l'os) se manifestent souvent chez ces patients, en particulier dans le contexte du cancer du sein et du cancer prostatique à des stades avancés.

Ces complications peuvent considérablement nuire à la qualité de vie des patients et compromettre leur survie. Xgeva® se présente comme un substitut aux BP, toutefois, il a démontré une plus grande efficacité pour les complications osseuses liées aux métastases de cancer du sein et de la prostate[40].

- ✓ **NB** : Dans le cadre de leurs recommandations, il est nécessaire d'établir un traitement conjoint de calcium et de vitamine D, sauf en présence d'hypercalcémie. Les patients doivent bénéficier quotidiennement de 500mg de calcium et 400 UI de vitamine D[33].

1.2.3.4.3 Mécanisme d'action (figure 16)

Le dénosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain total qui se lie au récepteur activateur de NF kappa B ligand (RANKL) et inhibe de manière compétitive sa liaison au récepteur activateur de NF kappa B (RANK). Le RANKL soluble est un trimère et un membre de la famille des ligands du facteur de nécrose tumorale (TNF)[38].

Chaque trimère de RANKL est capable d'associer et d'oligomériser jusqu'à trois récepteurs. Quand il est associé au RANK, le RANKL favorise la différenciation des ostéoclastes à partir des cellules hématopoïétiques et stimule et prolonge la durée de vie des ostéoclastes matures. L'inhibition du RANKL entrave la distinction des pré-ostéoclastes et stimule l'apoptose. L'objectif principal des ostéoclastes est de promouvoir la résorption osseuse. Le dénosumab établit une forte liaison avec RANKL empêchant ainsi son interaction avec son récepteur RANK, ce qui empêche son oligomérisation et la maturation des ostéoclastes, tout en entravant la résorption osseuse[38].

Donc le dénosumab opère de la même manière que l'OPG. Son affinité élevée pour le récepteur RANK empêche l'interaction entre RANK et RANKL, entravant donc l'activation des ostéoclastes et par conséquent la phase de résorption osseuse[32].

Il agit de manière semblable dans le contexte des tumeurs osseuses de cellules géantes.

Chapitre 1 : Revue de littérature

Cependant, l'expression de RANK ne se limite pas aux ostéoclastes, mais englobe aussi les cellules géantes. L'évolution des cellules tumorales nécessite leur liaison aux cellules ostéoblastiques qui expriment le RANK-L.

Le dénosumab assure la saturation des récepteurs en agissant comme un leurre. Il se fixe sur les ostéoblastes, ce qui empêche le ligand occupé de se fixer sur les récepteurs des cellules géantes. Cela conduit à une réduction de l'ostéolyse et substitue le stroma prolifératif de la tumeur par un tissu osseux distinct et compact[34].

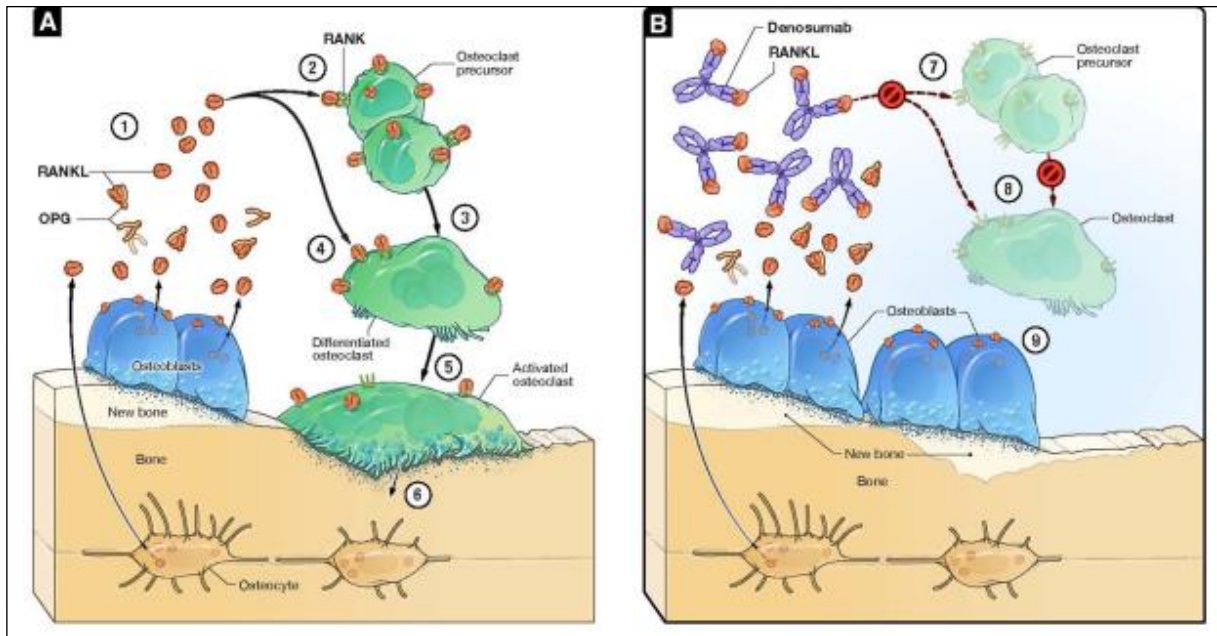


Figure 16 : Mécanisme d'action du dénosumab [41].

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-021-01936-y>

A : **RANKL**, libéré par les ostéoblastes et les ostéocytes en réponse à des facteurs pro-résorptifs comme une baisse d'œstrogènes suite à la ménopause, provoque la formation (2, 3) et l'activation (4, 5) des ostéoclastes. En activant les ostéoclastes, des enzymes participent à la décomposition de collagènes et d'autres protéines, à la création de cavités et à la réduction de la masse osseuse (6). Afin de supprimer la résorption osseuse de manière physiologique, les ostéoblastes génèrent une protéine soluble appelée ostéoprotégérine (OPG). Elle se fixe au RANKL et le neutralise (1). Par conséquent, elle empêche le RANKL de se fixer au RANK sur les cellules précurseurs ou matures des ostéoclastes.

B : L'action du dénosumab est comparable à celle de l'OPG, ce qui empêche la formation des ostéoclastes à partir des cellules précurseurs (7) et la fonction et la survie des ostéoclastes différenciés (8). Ceci conduit à une diminution des enzymes dégradant les protéines, stimule le comblement des cavités de résorption par les ostéoblastes et préserve la constitution osseuse (9).

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.3.5 Indications et contre-indications:

1.2.3.5.1 Indications:

- ❖ **Prévention des incidents associés au squelette** : Le dénosumab est recommandé pour traiter les douleurs osseuses et les fractures causées par un myélome multiple ou des métastases de tumeurs solides dans les os. D'après les directives de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), le dénosumab est recommandé pour les patients souffrant de myélome multiple qui ont subi des lésions osseuses lytiques ou des fractures causées par la compression de la colonne vertébrale en raison d'une ostéopénie[38].
- ❖ **Tumeur à cellules géantes de l'os** : Adultes et adolescents ayant atteint la maturité du squelette et présentant une tumeur non résécable ou dont la résection chirurgicale entraînerait une morbidité sévère[38].
- ❖ **Hypercalcémie d'origine maligne** : Le dénosumab est recommandé lorsque la prise en charge par bisphosphonates se révèle réfractaire[38].
- ❖ **Ostéoporose** : Proposée en tant que soin aux femmes (post ménopause) et aux hommes atteints de l'ostéoporose, présentant un haut risque de fractures. Le risque de fracture peut augmenter si plusieurs facteurs de risque existent, si des antécédents de fractures osseuses ont existé ou si un traitement précédent de l'ostéoporose, comme les bisphosphonates, a échoué. D'après les directives établies par l'Association américaine d'endocrinologie clinique (AACE), on pourrait considérer le dénosumab comme un premier traitement chez les femmes seniors qui ont connu plusieurs fractures vertébrales ou la hanche, et qui rencontrent des soucis gastro-intestinaux, notamment une malabsorption ou une intolérance[38].
- ❖ **Perte osseuse** : Les recommandations incluent la prise en charge de la perte osseuse causée par une carence en androgènes et celle provoquée par les inhibiteurs de l'aromatase. L'objectif du traitement est d'accroître la masse osseuse chez les hommes souffrant de cancer prostatique et bénéficiant d'une prise en charge androgénique. Le traitement pour un cancer du sein chez les femmes vise à augmenter la masse osseuse lorsqu'elles subissent un traitement par inhibiteur d'aromatase[38].
- ❖ **Métastases osseuses** : Les métastases osseuses sont des tumeurs secondaires issues d'une tumeur maligne initiale et qui se trouvent à distance dans le tissu osseux. Les cellules cancéreuses peuvent se déplacer et proliférer loin de leur origine, ce qui permet de fuir le système immunitaire. Les métastases osseuses sont généralement formées par les cancers des poumons, du sein, de la prostate, du rein ou de la thyroïde.

Le dénosumab, en empêchant la liaison entre RANK et RANKL, empêche l'ostéoclastogénèse pathologique, entravant par conséquent le cercle vicieux qui se produit entre les cellules tumorales et l'os[33].

- **L'utilisation à court terme du dénosumab chez des enfants souffrant de différentes pathologies** : Ostéogénèse imparfaite, maladie de Paget juvénile, dysplasie fibreuse, granulome central à cellules géantes, tumeur métastatique à cellules géantes et kystes osseux anévrismaux de la colonne vertébrale. Il a été utilisé pour diminuer le renouvellement des os et prévenir la croissance de certaines tumeurs osseuses chez les enfants[35].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.3.5.2 Contre-indications : [33]

- Si une hypersensibilité est présente à la substance active ou à l'un des excipients
- PROLIA® et XGEVA® ne peuvent pas être administrés simultanément ou en association avec un BP.
- L'initiation ou la continuation du traitement par dénosumab seront interdites pour les femmes enceintes, car l'innocuité de ce médicament n'a pas pu être prouvée jusqu'à présent.
- Lorsqu'une lésion non cicatrisée découle d'une intervention chirurgicale bucco-dentaire, cas d'OCNM, il est nécessaire d'interrompre le traitement.
- Lorsqu'il y a une hypocalcémie : il sera crucial de repérer les patients comportant des facteurs de risques. Avant d'instaurer le traitement, il est nécessaire de corriger une hypocalcémie en fournissant un apport approprié en calcium et en vitamine D. Avant chaque administration, il est conseillé de suivre cliniquement le niveau du calcium, en particulier chez les patients susceptibles d'être atteints d'hypocalcémie, bien qu'il soit possible de l'appliquer à tous les patients dans les deux semaines qui suivent la dose préliminaire. Au cours du traitement, si un patient présente des signes d'hypocalcémie, il est nécessaire de vérifier son taux de calcium. On encourage les patients à indiquer tout symptôme (comme des tremblements, des crampes musculaires ou de la tétanie)

1.2.3.6 Effets indésirables :[33]

- **Très fréquents (>10%)** : l'essoufflement, la diarrhée[33, 38], l'hypocalcémie[33, 35, 38] et les douleurs musculo squelettiques[33, 38].
- **Fréquents (<10% ;>1%)** : l'hypophosphorémie, l'hyperhidrose, l'ostéonécrose de la mâchoire (OCNM)[33, 38], l'éruption cutanée transitoire, le développement d'un nouveau cancer primitif[33, 38].
- **Rares (<0.1% ;>0.01%)** : Il existe un effet secondaire rare, d'incidence supérieure à 0,01% mais inférieure à 0,1%, mais non négligeable : la fracture atypique du fémur.
- **D'incidence non déterminée** : Le traitement par dénosumab, tout comme le traitement aux BP, accroît le risque d'ostéonécrose du canal auditif externe. Néanmoins, l'incidence demeure incertaine. Il est présumé que les facteurs de risque incluent un traitement continu par corticoïdes, une chimiothérapie, un traumatisme ou une infection locale. On conseille aux patients de signaler toute douleur, écoulement ou infection de la joue au cours du traitement par dénosumab.

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.4 Les molécules anti angiogéniques

1.2.4.1 Définition

Les médicaments anti angiogéniques appartiennent à la famille des anticorps monoclonaux qui ont pour cible les récepteurs du VEGF. L'angiogenèse représente le mécanisme de formation des vaisseaux sanguins suite à la différenciation des cellules endothéliales. Elle favorise la croissance tumorale et provoque une invasion des vaisseaux et de la lymphe environnante, ce qui conduit à des métastases. On prescrit des médicaments antiangiogéniques lors de cas de cancer afin d'empêcher les métastases via le sang et les ganglions lymphatiques. Ces traitements perturbent la création de nouveaux vaisseaux sanguins, occasionnant une ischémie qui peut finalement conduire à une OCNM. L'OCNM est perçue comme une nécrose avasculaire de la mâchoire, ce qui justifie l'établissement d'un lien entre les inhibiteurs de l'angiogenèse et l'OCNM. Néanmoins, quelques recherches ont indiqué que la compréhension de la physiopathologie de l'OCNM induite par les inhibiteurs de l'angiogenèse était lacunaire [7, 42].

1.2.4.2 Historique

En 1971, Folkman a proposé l'idée que la thérapie anti-angiogénique pourrait être utile dans le combat contre le cancer, étant donné qu'elle pourrait interférer avec les vaisseaux sanguins existants et empêcher la création de nouveaux vaisseaux. Cela réduirait l'approvisionnement en oxygène et en nutriments pour les cellules cancéreuses, ce qui aurait pour effet de freiner leur développement tumoral. Des décennies après la proclamation de Folkman, des anticorps comme le bévacizumab, premier médicament ciblant le VEGF autorisé par la FDA pour soigner le cancer, ont été rendus disponibles pour la thérapie du cancer [43].

Depuis l'approbation du bévacizumab pour la commercialisation en France en 2005, les antiangiogéniques ont été déployés avec succès dans le traitement de diverses formes de cancers localement avancés et métastatiques (tels que ceux du sein, du colon, du rein, de l'ovaire, etc.). Cette avancée en matière de traitement a entraîné une élévation de la survie globale et de la survie sans progression pour ces différentes manifestations tumorales [44].

1.2.4.3 Classification

Les traitements antiangiogéniques ciblant les VEGF et leurs récepteurs ont été largement déployés dans la lutte contre les tumeurs malignes, tels que le cancer métastatique du rein, le cancer du poumon, le cancer du sein, etc[45].

Selon leur mode d'action, on peut classer les agents antiangiogéniques en trois catégories : les anticorps monoclonaux (comme le bevacizumab), les molécules pièges VEGF (à l'instar de l'aflibercept) et les inhibiteurs de la tyrosine kinase (tels que le sunitinib, le cabozantinib et le sorafenib) [46].

1.2.4.4 Pharmacologie

1.2.4.4.1 Pharmacocinétique :[47]

Nous avons pris l'exemple de deux molécules :

Chapitre 1 : Revue de littérature

❖ **Le bevacizumab** : un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF

- **Administration** : Le bevacizumab est disponible en tant que solution à diluer pour administration par perfusion intraveineuse. On administre ce médicament en doses de 5 ou 10mg/kg toutes les deux semaines, ou de 7,5 ou 15 mg/kg tous les trois semaines, en association avec une ou plusieurs chimiothérapies, selon la nature du cancer.
- **Distribution** : Le volume de distribution diffère entre les hommes et les femmes ; en moyenne, chez la femme, il est de 2,66l tandis que chez l'homme, il s'élève à 3,25l. Cela témoigne d'une distribution tissulaire faible due à un poids moléculaire élevé.
- **Métabolisme et élimination** : La dégradation du bevacizumab dans l'organisme se fait de manière similaire à celle des IgG endogènes, principalement par un catabolisme protéolytique à travers le corps, y compris au niveau des cellules endothéliales. Il n'y a donc pas d'élimination hépatique ou rénale. La demi-vie d'élimination se situe entre 18 et 20 jours.

Chez les patients présentant un faible niveau d'albumine, la vitesse d'élimination du bevacizumab est augmentée d'environ 30 %, tandis que chez ceux ayant une importante charge tumorale, elle s'accroît de 7 %.

❖ **Sunitinib** : un ITK

- **Administration** : Le traitement standard consiste en une prise quotidienne de 50 mg de sunitinib par voie orale pendant 4 semaines, suivie de 2 semaines d'arrêt, formant un cycle de 6 semaines. Pour les tumeurs endocrines, la dose recommandée est de 37,5 mg par jour sans fenêtre thérapeutique.
- **Absorption**: La biodisponibilité relative du sunitinib est d'environ 70 %. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement atteintes entre 6 et 12 heures après l'administration (T_{max}). L'absorption n'est pas influencée par la prise alimentaire. Avec une administration répétée, le sunitinib montre une accumulation, avec des concentrations multipliées par 3 à 4 pour le sunitinib et par 7 à 10 pour son métabolite principal. L'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 10 à 14 jours.
- **Distribution**: Le sunitinib et son métabolite se lient aux protéines plasmatiques à 95 % et 90 %, respectivement, indépendamment de la concentration. Le volume de distribution apparent (V_d) est considérable, à 2230 litres, indiquant une distribution tissulaire extensive.
- **Métabolisme** : Le sunitinib est métabolisé principalement par l'enzyme CYP3A4. Les inhibiteurs puissants de cette enzyme (comme le kétoconazole et l'érythromycine) peuvent augmenter la C_{max} et l'aire sous la courbe (AUC), tandis que les inducteurs comme la rifampicine et la dexaméthasone peuvent induire une diminution de ces paramètres.
- **Élimination** : L'excrétion se fait principalement par voie fécale (61 %), alors que seulement 16 % de la dose est éliminée par voie rénale. La demi-vie d'élimination du sunitinib est comprise entre 40 et 60 heures, tandis que celle de son métabolite actif est de 80 à 110 heures. Bien que le métabolisme se fasse principalement au niveau hépatique, aucune modification significative des concentrations plasmatiques n'est observée chez les patients âgés ou ceux présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Toutefois, chez les patients en insuffisance rénale terminale, les concentrations plasmatiques totales sont inférieures à celles observées chez des sujets ayant une fonction rénale normale, probablement en raison de modifications de l'absorption intestinale et des déséquilibres hydriques.

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.4.4.2 Formes moléculaires : [6]

❖ **Bévacizumab** : En France, on connaît le bévacizumab sous l'appellation AVASTIN®. On l'utilise pour traiter les cancers métastatiques du côlon, du rectum, du pancréas, du sein, du poumon et du rein en raison de ses capacités antiangiogéniques. Il prend la forme d'une solution à administrer en perfusion intraveineuse. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant le VEGF. Il se lie au VEGF, empêchant ainsi son interaction avec son récepteur sur les cellules endothéliales et freinant par conséquent l'angiogenèse. Le blocage de l'activité biologique du VEGF entraîne la régression des vaisseaux tumoraux, la normalisation des vaisseaux tumoraux persistants et l'arrêt de la création de nouveaux vaisseaux tumoraux, ce qui freine la progression tumorale. Les doses diffèrent d'un cancer métastatique à l'autre et sont modifiées selon la progression de la maladie.

❖ **Sunitinib**: En France, le sunitinib est autorisé à la vente et commercialisé sous le nom de SUTENT®. Il s'agit d'un inhibiteur de divers récepteurs tyrosine kinase associés à la croissance tumorale, la néo-angiogenèse pathologique et l'évolution métastatique du cancer. Il bloque en particulier le récepteur des VEGF. On l'utilise pour le traitement des cancers avancés qui ne peuvent pas être opérés chirurgicalement. On utilise fréquemment cette substance pour le traitement des cancers avancés ou métastatiques du rein. Il est administré par voie orale.

❖ **Mécanisme d'action** :[44]Les antiangiogéniques se caractérisent par leur action indirecte sur les cellules cancéreuses. En effet, ils n'agissent pas directement sur la cellule cancéreuse, mais plutôt sur un groupe de cellules saines : Les cellules endothéliales (figure 17).

Le rôle du VEGF dans l'angiogenèse tumorale indique que la majorité des traitements antiangiogéniques élaborés pour la lutte contre le cancer ont pour objectif d'interrompre cette voie de signalisation. L'entrave de cette voie de signalisation cellulaire induit un arrêt de la croissance, une apoptose des cellules endothéliales, ce qui conduit à une diminution de l'angiogenèse tumorale. On trouve divers types de médicaments antiangiogéniques ciblant la voie du VEGF:

Le bévacizumab ainsi que d'autres anticorps monoclonaux agissent directement en se liant spécifiquement à un antigène. L'anticorps se fixe au VEGF en circulation et le rend inactif. Aflibercept, aussi appelé VEGF-trap, est une protéine de fusion recombinante qui combine les domaines extracellulaires du VEGFR-1 et du VEGFR-2 avec le fragment FC d'une immunoglobuline humaine. 1.

Il agit comme un récepteur, ayant une affinité plus grande pour les récepteurs naturels, ce qui empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs respectifs et, de ce fait, entrave la signalisation cellulaire de la voie du VEGF. Les ITK, sont des molécules de petite taille qui ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses en s'attaquant à leurs récepteurs situés à l'intérieur des cellules, ainsi qu'à ceux localisés dans les cellules endothéliales vasculaires. Les ITK s'attachent de manière concurrentielle aux sites de liaison à l'ATP, ce qui bloque le passage d'un groupement phosphate de l'ATP à une protéine effectrice impliquée dans la transduction du signal.

Chapitre 1 : Revue de littérature

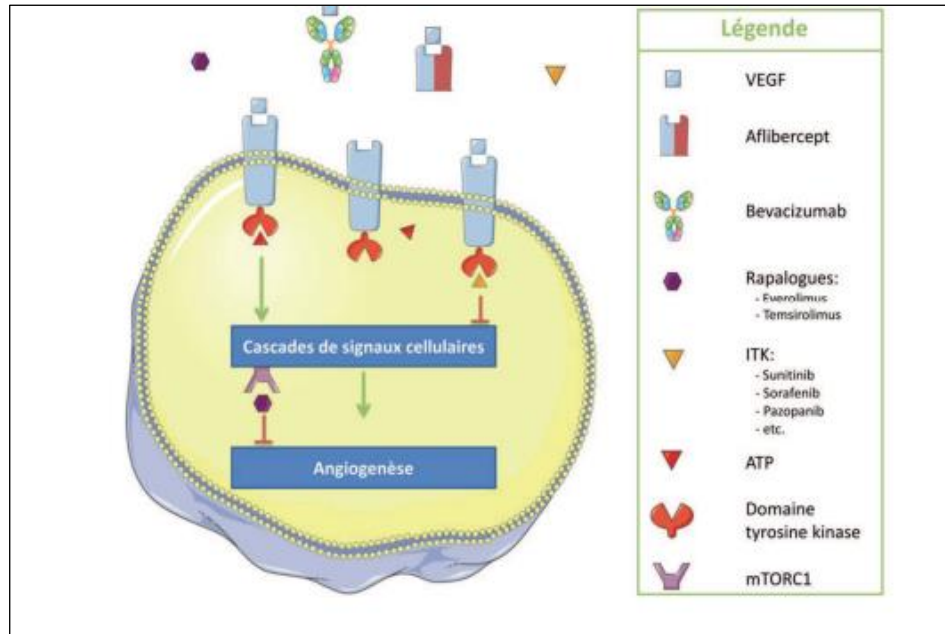


Figure 17 : Sites d'action des antiangiogéniques[48].

<https://theses.hal.science/tel-01496174/>

1.2.4.5 Indications et effets indésirables

Tableau 3 : Récapitulatif des indications et des effets secondaires[49].

<https://dspace.centre-univ-mila.dz/jspui/handle/123456789/1136>

Médicament antiangiogénique	Son indication	Ses effets secondaires
Bevacizumab	- Glioblastome du cancer colorectal.	-Hypertension. Protéinurie gastro-intestinale. -Perforations et saignements gastro-intestinaux.
Sunitinib	-Carcinome a cellules rénales. -Tumeurs gastro-intestinales.	-La diarrhée. -Hypertension. -Décoloration de la peau. -Mucite. -Fatigue. -Hypothyroïdie.
Pazopanib	-Cancer du rein. -Cancer épithélial de l'ovaire. -Sarcome des tissus mous.	-Hypertension. - Repolarisation ventriculaire anormale.

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.5 Nomenclature et définition

Le concept de « ostéonécrose des maxillaires » a été introduit par Marx en 2003, suivi par Ruggiero et al. en 2004. Autrefois connue sous le nom de BRONJ, l'OCNM a été dénommée MRONJ par l'AAOMS en 2014 [4].

On a initialement associé l'OCNM à l'administration de BP et l'a appelée ONM liée aux bisphosphonates (BRONJ). L'OCNM a par la suite été attribuée au Dénosumab (DRONJ), et a été appelée OCNM liée aux agents antirésorptifs (ARONJ), puis aux médicaments antiangiogéniques et aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK), ce qui a donné lieu à l'OCNM liée aux médicaments (MRONJ) qui est actuellement utilisée. Jusqu'à présent, de nombreux autres médicaments, principalement employés en oncologie, ont également été liés au risque de MRONJ [16].

La définition maintenant adoptée est celle qui a été révisée par l'AAOMS en 2014 [4] :

L'OCNM est une conséquence indésirable des traitements anti-résorptifs ou antiangiogéniques antérieur ou en cours[4] qui affectent négativement le métabolisme osseux et/ou l'angiogenèse, ce qui entraîne une nécrose osseuse du maxillaire et/ou de la mandibule qui se manifeste en bouche. La présence prolongée de cet os nécrotique depuis plus de 8 semaines[14], sans aucun antécédent de radiothérapie[4, 14, 23] dans la région avec absence de localisation métastatique dans la zone de l'OCNM confirmée par un examen histopathologique systématique, est caractéristique de cette OCNM, qui est classée en 4 stades selon la classification de l'AAOMS 2014, qui est actuellement utilisée [18].

1.2.6 Epidémiologie

Il est complexe d'établir l'incidence réelle du MRONJ, car le diagnostic de BRONJ a été précédé par diverses interprétations jusqu'en 2007[16](tableau 4).

1.2.6.1 Incidence de l'OCNM dans les pathologies malignes

L'analyse systématique de la littérature effectuée par Woo et son équipe en 2006 aux États-Unis a révélé que les patients traités pour une maladie maligne présentaient entre 6 % et 10% d'incidence de l'OCNM[50]. Il a indiqué qu'une association avec le myélome multiple a été observée chez 171 des 368 patients atteints d'OCNM, soit 46,5%. En outre, 143 cas (soit 38,8%) sont liés au cancer du sein, tandis que 13 cas concernent une autre maladie métastatique. Toutefois, la prévalence a grimpé pour atteindre 21 % après un traitement à base de BP sur une durée prolongée de trois ans ou plus [4].

Comme le souligne le rapport de l'American Society of Bone and Mineral Research, publié dans le « Journal of Bone and Mineral Research » par Kholsa et al. En 2007 aux États-Unis, la prévalence de l'OCNM chez les patients atteints d'une tumeur maligne varie entre 1 % et 10% [4].

L'ADA, dans son rapport de 2011 publié par Hellstein et al., estimait que 1,4% des patients souffrant de tumeurs malignes et recevant BP IV présentaient une prévalence d'OCNM [4].

En 2019, en partenariat avec 8 nations mondiales (Grèce, Portugal, Danemark, Belgique, Italie, États-Unis, Royaume-Uni), Nicolatous-Galitis rapporte une prévalence de 0,5 à 1,4% chez les patients souffrant de maladies malignes[4].

En 2020, 16 patients sur 242 ont développé une OCNM après 77 mois de suivi. L'incidence rapportée était de 4,1% patients sous acide zolédronique et de 13,6 % patients traités par le dénosumab[4].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.6.2 Incidence de l'OCNM dans les pathologies bénignes :[4]

L'ADA a estimé en 2006 que la prévalence de l'OCNM oraux se situe autour de 0,7 pour 100 000 patients par an.

Yarom et al ont rapporté en 2007 un taux de prévalence variant entre 2,5% et 17,3% chez les patients sous traitement par BP oral.

Eugenio Chamizo Carmona et son équipe ont, en 2013, décidé de recourir à des méta-analyses, des revues systématiques et des essais cliniques afin de déterminer la fréquence de l'OCNM chez les patients sous BP oraux. Ils ont constaté que cette fréquence était faible, se chiffrant respectivement à 0,001% -0,10%. D'après une étude réalisée par Rogers et son équipe en 2015 au Royaume-Uni, le taux de BRONJ chez les femmes ménopausées sous traitement aux Bisphosphonates fluctue entre 1 pour 1000 et 1 pour 10000. D'après les travaux de Nicolatous-Galitis et al. (2019), l'incidence fluctue entre 0,01% et 0,001%.

Tableau 4 : Epidémiologie des MRONJ [11].

<https://link.springer.com/article/10.1186/s40729-021-00323-0>

MRONJ-inducing drugs	Prevalence	Incidence
Oral bisphosphonates Intravenous bisphosphonates	<0.001% (0% to 0.04%) 1.0% to 2.3% for 3-year administration	1.04 to 69 per 100,000 patient-years 0 to 12,222 per 100,000 patient-years
Anti-RANKL antibody Osteoporosis Cancer	1.3% to 3.2% for 3-year administration	0 to 30.2 per 100,000 patient-years 0 to 2,316 per 100,000 patient-years
Angiogenic inhibitors	0.3% to 0.4%	
Anti-sclerostin antibody	Unknown	Unknown
Anti-TNF α antibody		
Anti-CD20 antibody		
Other monoclonal antibodies		
Tyrosine kinase inhibitors		
mTOR inhibitors		

1.2.7 Physiopathologie de l'OCNM

La compréhension de la physiopathologie de la maladie a considérablement progressé depuis l'apparition des premiers cas de MRONJ. Toutefois, la question reste en discussion entre les cliniciens et les chercheurs, avec de nombreuses suppositions avancées. Il est peu probable que la maladie soit due à une seule cause, elle est plutôt multifactorielle [22] :

1.2.7.1 Première théorie inhibition ostéoclastique et diminution du remodelage osseux

La voie de signalisation RANK/RANKL/OPG régule rigoureusement les ostéoclastes et joue un rôle crucial dans la cicatrisation et le renouvellement osseux. Des traitements antirésorptifs comme les BP et le dénosumab diminuent l'activité des ostéoclastes en entravant la différenciation, la fonction et l'apoptose. Cela conduit à une réduction de la résorption et du renouvellement osseux. Même si les ostéoclastes exercent leur fonction dans toutes les zones du squelette, il est important de souligner que l'ostéonécrose ne se manifeste que dans les régions avec le plus grand nombre d'ostéoclastes, notamment dans l'OA du maxillaire et de la mandibule.

Des études animales ont démontré que l'OA affiche un taux de renouvellement supérieur par rapport aux autres os du squelette, ce qui pourrait justifier la prédisposition à l'OCNM.

Bien que les dénosumab et les BP inhibent la fonction des ostéoclastes de manière différente, une altération du processus de renouvellement osseux serait un facteur déterminant dans l'apparition de l'OCNM [22].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.7.2 Deuxième théorie anti angiogénique

L'angiogenèse exige la connexion de molécules de signalisation, comme le VEGF, aux récepteurs présents sur les cellules endothéliales. Elle est perçue comme essentielle pour la formation des tumeurs et des métastases. Des inhibiteurs du VEGF sont employés par les oncologues afin de bloquer la progression des tumeurs.

L'ostéonécrose, une nécrose avasculaire, provoque un arrêt de la circulation sanguine dans le site affecté. L'administration d'agents antiangiogéniques, comme des anticorps visant le VEGF et les ITK, a été liée au développement de l'ONJ. De plus, les glucocorticoïdes, surtout lorsqu'ils sont administrés en oncologie à des doses importantes, ont des effets antiangiogéniques [16].

L'effet antiangiogénique de certains BP, notamment le zolédronate, pourrait réduire la vascularisation osseuse, conduisant ainsi à une ostéonécrose avasculaire[14].

1.2.7.3 Troisième théorie infectieuse et /ou inflammatoire

Dans les premiers cas signalés, les maladies parodontales ou péri apicales étaient courantes. Des modèles animaux ont ensuite démontré que l'inflammation ou une infection bactérienne associée à des antirésorptifs pourrait provoquer une ONJ. Des échantillons d'os nécrosé issus de lésions de l'ONJ ont révélé un biofilm complexe qui regroupe des bactéries, notamment des espèces d'Actinomyces, ainsi que des champignons et des virus. L'accroissement des infections locales et la détérioration de la cicatrisation buccale suite aux BP indiquent une synergie entre les antirésorptifs et l'inflammation. L'administration de BP a été liée à la multiplication et l'adhérence des bactéries buccales à l'hydroxyapatite [16].

1.2.7.4 Quatrième théorie toxicité des tissus mous

Une autre supposition laisse entendre que l'ostéonécrose pourrait émerger de la muqueuse. La réduction du turnover osseux par les BP aurait un impact « toxique » sur la muqueuse buccale: cela pourrait provoquer une déhiscence de la muqueuse, une contamination bactérienne de l'os provenant du milieu qui conduit à l'apparition d'une ostéonécrose et un manque de progression positive dans le processus de cicatrisation [50].

Finalement, les BP pourraient provoquer des effets cytotoxiques sur les macrophages, notamment en inhibant la production de cholestérol et en provoquant une apoptose lorsqu'ils sont assimilés par les macrophages. En cas d'effraction de la muqueuse sous-jacente, cela entraînerait une réduction de l'immunité locale qui favoriserait l'infection et la nécrose[18].

Chapitre 1 : Revue de littérature

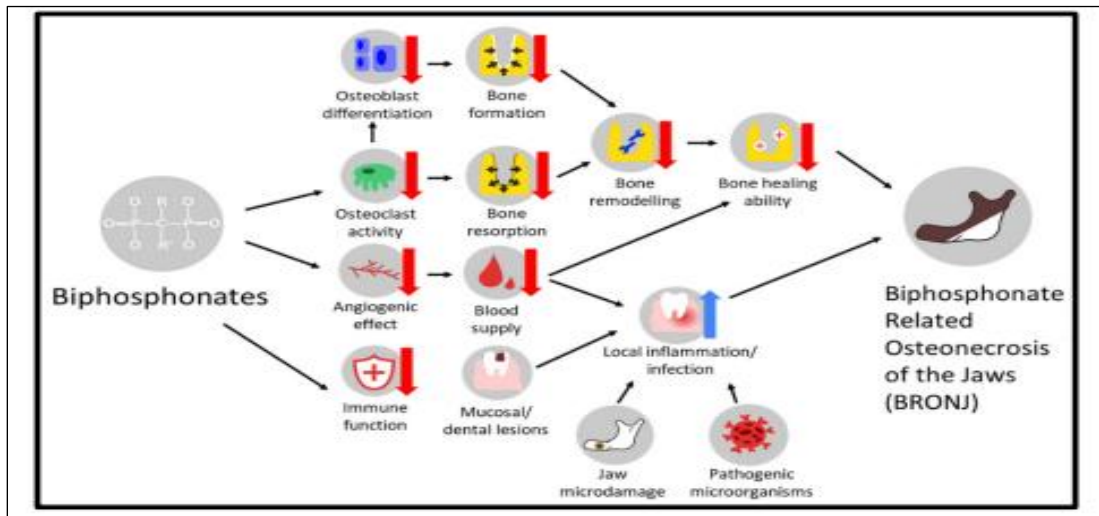


Figure 18 : Mécanismes possibles dans l'apparition de BRONJ[9].

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6982985/>

1.2.8 Facteurs de risque de survenue de l'OCNM

L'indication thérapeutique des médicaments constitue le facteur primordial évalué dans le risque de survenue d'une MRONJ. Le risque de développer une OCNM chez les patients sous ces traitements pour des raisons oncologiques, comme le cancer du sein métastatique, est plus important que chez ceux qui les utilisent pour traiter l'ostéoporose. Des facteurs locaux tels que les caries, la parodontite, les extractions dentaires, les chirurgies parodontales et implantaire ainsi qu'une hygiène buccodentaire déficiente augmentent le risque de développer une MRONJ.

Une étude réalisée au Japon a démontré que l'extraction de dents après le début du traitement à l'acide zolédronique ou au dénosumab constituait un facteur de risque significatif. De plus, un âge avancé (>65 ans) est aussi un facteur de risque reconnu. On observe plus fréquemment la MRONJ dans la mandibule que dans le maxillaire, bien qu'elle puisse survenir simultanément dans les deux sites [23].

Chapitre 1 : Revue de littérature

Tableau 5 : Facteurs de risque de survenue de l'OCNM[14].

<https://www.jomos.org/articles/mcbcb/abs/2013/01/mcbcb120049/mcbcb120049.html>

Facteurs patients	<ul style="list-style-type: none"> - âge (> 65 ans) - sexe (femmes) - obésité - origine caucasienne - tabac - alcool - facteurs anatomiques (torus, reliefs osseux) - facteur génétique
Pathologie primaire	<ul style="list-style-type: none"> - myélome multiple (+++) - métastase osseuse de tumeur solide (sein +, prostate ++, etc.) - hypercalcémie maligne
Autres pathologies	<ul style="list-style-type: none"> - diabète de type 2 - hypertension artérielle - hypercholestérolémie - anémie - thrombocytopénie - ostéoporose - ostéopénie - leucopénie
Bisphosphonates	<ul style="list-style-type: none"> - type de molécule (zolédronate +++, pamidronate ++) - nombre de perfusions - nombre d'heures de perfusion - durée d'exposition - dose totale délivrée
Autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> - corticoïdes - œstrogènes - hormonothérapie - traitement anti-angiogénique - immuno-suppresseurs - chimiothérapie cytotoxique
Facteurs dentaires	<ul style="list-style-type: none"> - soins invasifs récents ou en cours +++ - foyers infectieux (périapical, parodontal, etc.) - carie dentaire - parodontopathie - faible niveau d'hygiène bucco-dentaire - prothèse amovible inadaptée

1.2.9 Classification de l'OCNM

La majorité des recherches reposent sur la classification de l'AAOMS 2006, révisée en 2009 et en 2014, qui est en accord avec d'autres catégorisations telles que celle proposée par Ruggiero et al. en 2009, Bedogni et al. en 2012, Patel et al. En 2012 et Schiodt et al. en 2014. En 2006, l'AAOMS a établi trois stades de la maladie basée sur les symptômes cliniques. Cependant, en 2009, une seconde catégorisation a été introduite qui intègre le stade 0. Selon l'évolution de l'OCNM, les symptômes cliniques et radiologiques détectés permettent de déterminer des stratégies de traitement, actualisées en 2014 [4].

Plusieurs suggestions ont été formulées concernant la stadification de l'OCNM :

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.9.1 Classification de Ruggiero et al 2006 :

Tableau 6 : Classification De Ruggiero Et Al 2006 [4].
<https://dSPACE.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

Stades	Classification de Ruggiero 2006
Stade 1	Nécrose aseptique de l'os, et exposition asymptomatique
Stade 2	Infection secondaire de l'os nécrotique exposé ,avec l'apparition de douleurs ,d'une inflammation des parties molles ,d'écoulements purulents ,et d'abcès dentaires de proximité aboutissant à la mobilité ,voir à la perte de ces dents.
Stade 3	Extension de l'infection aux parties molles périmaxillaires et périmaxillaires, par la formation de séquestres étendus ,s'éliminant spontanément .Ce stade inclut la formation de fistules cutanées ,voir de fistules oro-antrales responsables de sinusite maxillaire ,et parfois d'abcès orbitaire ,ou l'infection atteint le nerf alvéolaire inférieur et le patient peut se plaindre d'hypoesthésie labio-mentonnaire.

1.2.9.2 Classification de l'AAOMS 2009 in Ruggiero :

Tableau 7 : Classification De l'AAOMS 2009 In Ruggiero [9]
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6982985/>

Patient à risque	Patient traité avec des agents anti-résorptifs et dépourvu de nécrose osseuse manifeste.
Stade 0	Il n'y a pas de signe clinique évident de nécrose osseuse, cependant, on observe la présence de symptômes et signes cliniques non spécifiques : - Déplacement dentaire ou perte de dentition sans implication parodontale, fistule sans origine dentaire. - De modifications radiographiques non spécifiques (diminution de la densité osseuse sans implication parodontale associée, -Variation de la densité osseuse - Douleurs non dentaires, fonction neurologique modifiée, douleurs qui se propagent à la mâchoire et à la région temporo-mandibulaire
Stade 1	Os nécrotique exposé chez des patients asymptomatiques ne présentant aucun signe d'infection.
Stade 2	Os nécrotique exposé associé à une infection, avec douleur et érythème dans la zone osseuse exposée, avec ou sans écoulement purulent.

Chapitre 1 : Revue de littérature

Stade 3	Os nécrotique exposé chez les patients présentant une douleur, une infection et un ou plusieurs des éléments suivants : os nécrotique exposé s'étendant au-delà de la région de l'os alvéolaire (c'est-à-dire le bord inférieur et la branche de la mandibule, le sinus maxillaire et le zygoma maxillaire) Fracture pathologique, fistule extra-orale, communication orale antrale / orale nasale ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule ou au plancher sinusal.
----------------	--

1.2.9.3 Classification de l'AAOMS2014 :

Tableau 8 : Système de stadification de l'Association Américaine des Maladies Bucco dentaires et Maxillo-Faciales (AAOMS) pour la MRONJ[51].

<https://link.springer.com/article/10.1186/s40001-024-01912-6>

Stade	Symptômes	Description clinique	Radiographiquement
Stade 0	-Douleur non spécifique associée aux dents, à la mandibule/maxillaire ou aux sinus -Dysfonctionnement neurosensoriel	-Pas d'os exposé -Dents mobiles à l'exclusion de la maladie parodontale -Tuméfaction intra- ou extra-orale	-Perte d'os alvéolaire non spécifique -Ostéosclérose -Épaississement de la lamina dura
Stade 1	Asymptomatique	-Os exposé sondable à travers une fistule -Pas d'inflammation ni d'infection	-Modifications osseuses localisées au niveau de l'alvéole (perte osseuse, ostéosclérose)
Stade 2	Symptomatique	-Os exposé ou sondable à travers une fistule -Présence d'inflammation ou d'infection	-Modifications osseuses localisées au niveau de l'alvéole (perte osseuse, ostéosclérose)
Stade 3	Symptomatique	-Os exposé ou sondable à travers une fistule, au-delà de l'os alvéolaire -Preuve d'infection -Fistule extra-orale, communication oro-antrale/oro-nasale, ostéolyse du bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusal.	-Modifications osseuses localisées au-delà de l'alvéole jusqu'au bord inférieur de la mandibule/plancher du sinus, fracture pathologique

Chapitre 1 : Revue de littérature

Patient à risque (Administration des antirésorptifs)	Asymptomatique	Pas d'os exposé	/
---	----------------	-----------------	---

1.2.10 Diagnostic des OCNM

Le diagnostic des OCNM est essentiellement clinique et uniquement quand ces 3 conditions sont présentes : [52]

- Antécédents de traitement avec des BP ou du dénosumab.
- Pas d'antécédents de radiothérapie de la mâchoire.
- L'exposition de l'os alvéolaire dans la cavité buccale, la mâchoire et/ou le visage est observée de manière continue pendant plus de 8 semaines après la première détection par un expert médical ou dentaire, ou l'os est palpable dans la fistule intrabuccale ou extrabuccale pendant plus de 8 semaines

1.2.10.1 Caractéristiques cliniques, radiologiques et localisation des OCNM

- **Cliniquement (figure19) :** La MRONJ peut avoir différentes manifestations:[51]
 - os exposé dans la bouche
 - douleur diffuse à la mâchoire
 - gonflement et purulence
 - dents mobiles
 - fistule (intra ou extra-orale)
 - sinusite
 - fracture pathologique
 - altération des sens et déformation maxillo-faciale.

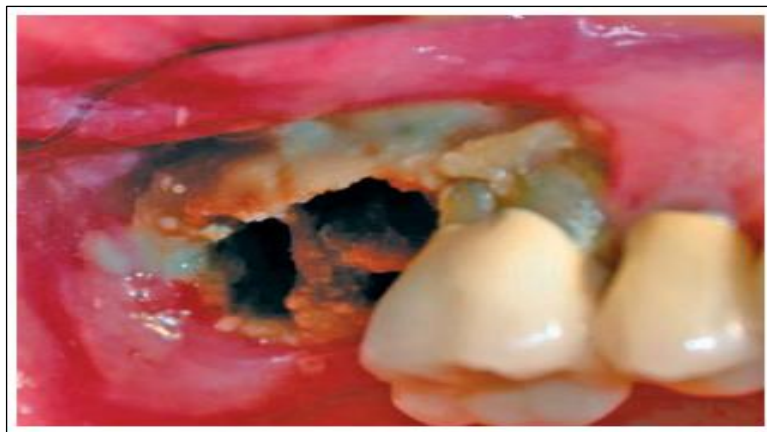


Figure 19 : Ulcération avec exposition d'os nécrosé dans la région de 16 et 17 absentes [10].

<https://www.jomos.org/articles/mcb/abs/2007/03/mcb200713p153/mcb200713p153.html>

Chapitre 1 : Revue de littérature

- **Radiologiquement (figure20)**; les signes sont fréquemment négligés au début de l'évolution : l'ostéonécrose est cliniquement apparente alors qu'il n'y a pas de signe d'atteinte osseuse sur les radiographies classiques (radiographie rétro-alvéolaire, orthopantomogramme).

En réalité, les BP, en réduisant le processus de remodelage osseux, augmentent la densité radiologique de l'os.

En général, cet aspect persiste plusieurs mois dans les maxillaires malgré l'apparition d'une ostéonécrose, et ce n'est qu'après une longue évolution que l'on peut observer une imageostéolytique mal définie, avec parfois l'apparition d'un séquestre qui se déminéralise lentement [50].

La photo ci-dessous montre : Femme de 92 ans, traitée au risédronate depuis cinq ans en raison d'une compression vertébrale. Antécédents d'extraction dentaire sur le côté gauche de la mandibule 4 mois plus tôt. Os exposé sur la face linguale des prémolaires inférieures gauches, suppuration à ce niveau (B) et fistule cutanée (A), ainsi qu'une fracture non déplacée sur la radiographie panoramique (C) :



Figure 20 : L'OPG montre une atteinte osseuse étendue et une fracture mandibulaire (non déplacée) [9].

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6982985/>

Chapitre 1 : Revue de littérature

- **Localisation** ; Les structures buccales sont exposées à divers facteurs de stress physiologiques (comme la mastication), iatrogènes (comme les interventions dentaires invasives) et inflammatoires (comme les maladies parodontales, les lésions péri apicales). Il est probable que cette combinaison de stress constants ne prédispose pas seulement la fine muqueuse aux traumatismes, mais nécessite également une augmentation de la compensation métabolique pour le remodelage osseux [52].

La mandibule présente une incidence plus élevée d'ostéonécrose que le maxillaire (figure 21). Dans la plupart des cas, elle débute dans l'OA en raison de son taux de renouvellement osseux plus élevé, qui est influencé par le remodelage des ostéoclastes en raison de l'occlusion et des forces de pression et de tension exercées par le port de prothèses dentaires. Les sites qui sont les plus souvent affectés sont les sites dentoalvéolaires qui ne se guérissent pas, les tori palatins et mandibulaires blessés et les parties exposées de la crête mylohyoïdienne[53].

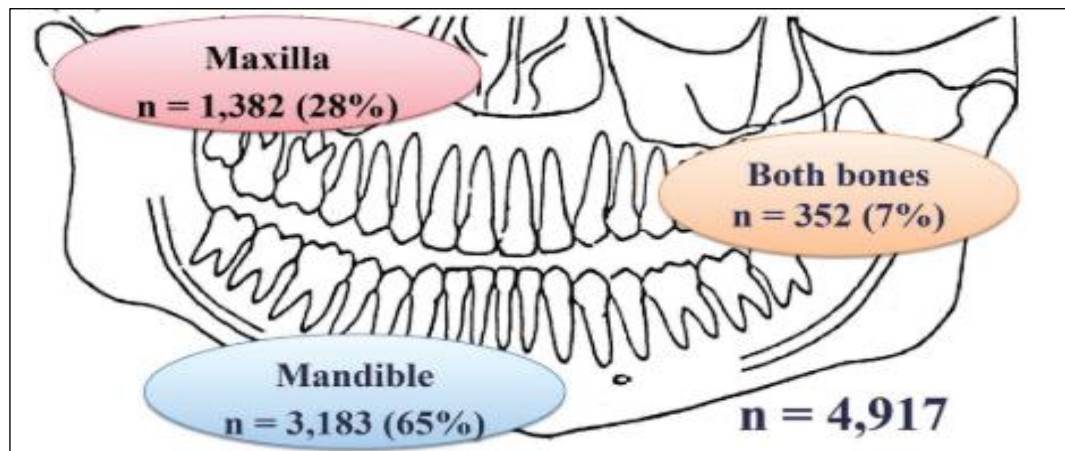


Figure 21 : Site de prédilection de l'OCNM[8].

https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/247/2/247_75/_article/-char/ja/

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.10.2 Evolution et complication majeure des OCNM

Quand l'OCNM n'est pas traitée à temps, plusieurs complications peuvent survenir :[4, 53]

- l'ulcération des tissus, les voies sinusiennes intra- et extra-orales
- les fistules muqueuses ou cutanées
- une sinusite maxillaire chronique chez les patients présentant une atteinte de l'os maxillaire
- une fracture chez les patients édentés porteurs d'implants oraux a également été signalée
- cellulite
- une altération de la sensibilité ou dysesthésie de la mâchoire

1.2.10.3 Diagnostic différentiel

La MRONJ est caractérisé par l'exposition d'os. Lorsqu'il n'y a pas d'os exposé, il est nécessaire de distinguer la MRONJ des autres cas:[53]

- Pathologie parodontale et péri apicale
- Sinusite
- Gingivite ou mucosite
- Troubles temporo-mandibulaires
- Ostéomyélite
- Tumeurs osseuses métastatiques
- Ostéonécrose induite par une névralgie
- Ostéoradionécrose

D'autres affections peuvent présenter un os exposé mais ne sont pas liées à l'utilisation de BP :

- Dysplasie osseuse du ciment avec séquestration secondaire
- Traumatisme
- Ostéomyélite infectieuse
- Ostéonécrose consécutive à une infection par le virus du zona
- Parodontite ulcéreuse nécrosante associée au VIH

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.2.11 Les examens complémentaires

1.2.11.1 Les examens radiographiques

L'examen radiographique est crucial pour diagnostiquer et déterminer le degré de la MRONJ. Par exemple, des signes précoces de la MRONJ peuvent inclure une sclérose diffuse, et un manque de cicatrisation dans les alvéoles d'extraction.

Les étapes évolutives de la maladie, comme la détérioration de la lamina dura, l'ostéolyse, la création de séquestres osseux et les fractures pathologiques, peuvent présenter un aspect similaire à une ostéomyélite chronique. On a besoin de méthodes d'imagerie comme l'orthopantomogramme (OPG)(figure 22) , la tomographie informatisée à faisceau conique (CBCT) ou la tomographie informatisée (CT) pour déterminer les régions touchées afin de planifier l'opération [23].

La radiographie panoramique ci-dessous montre une réaction de l'os alvéolaire dans la zone de l'alvéole vide des dents précédemment extraites (tête de flèche et flèche blanche).

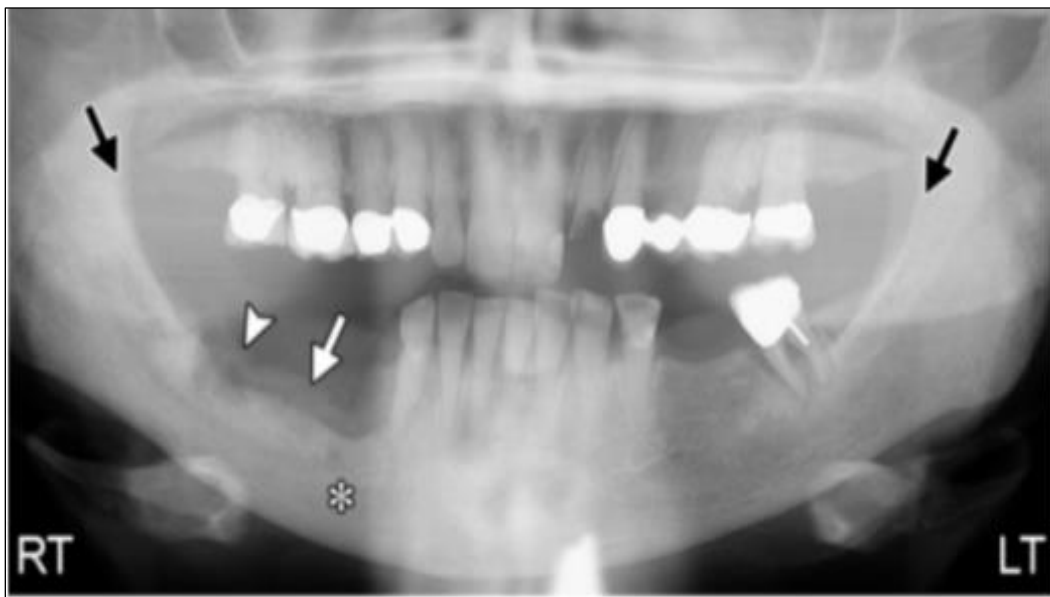


Figure 22 : Une perte de cortication du côté droit par rapport au côté gauche (flèches noires)[7].

https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/27094/1612429693-1612429687-20210204-18203-1mmjm8m.pdf

Chapitre 1 : Revue de littérature

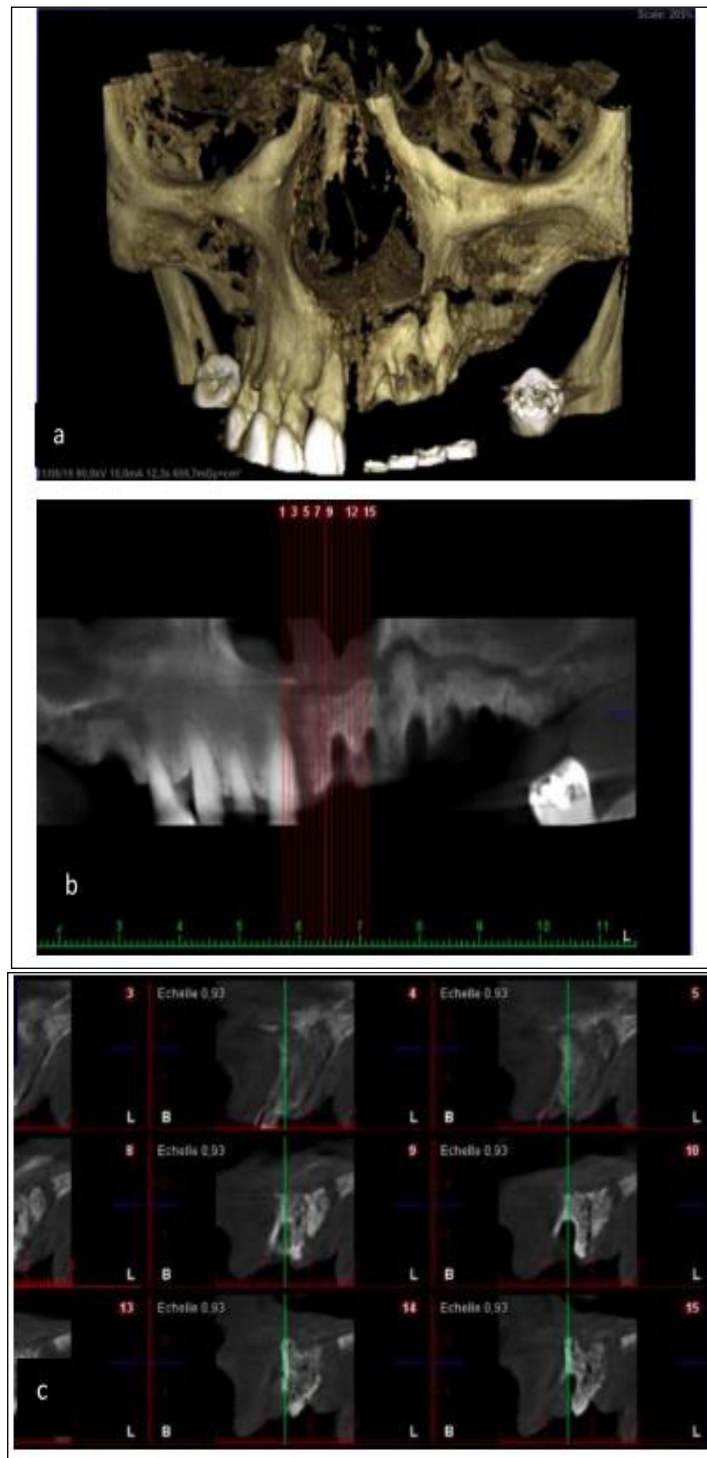


Figure 23 : CBCT montrant une OCNM de grande étendue de stade 3 chez une patiente avec antécédent de myélome multiple traité par zolédronate pendant 8mois [30].

<https://policycommons.net/artifacts/15502752/prise-en-charge-des-patients-traites-par-bisphosphonates-en-medecine-bucco-dentaire/16396108/>

Chapitre 1 : Revue de littérature

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) (figure24) et la tomodensitométrie présentent une sensibilité nettement supérieure à celle de l'OPG. En dépit de leur faible précision, ces techniques peuvent simplifier le diagnostic et offrir un examen qualitatif. La norme de référence est la tomodensitométrie au faisceau conique, tandis que l'imagerie par résonance magnétique à temps d'écho ultracourt a récemment montré son utilité. Il serait possible d'identifier précocement la MRONJ chez les individus présentant un haut risque grâce à la scintigraphie osseuse [16].

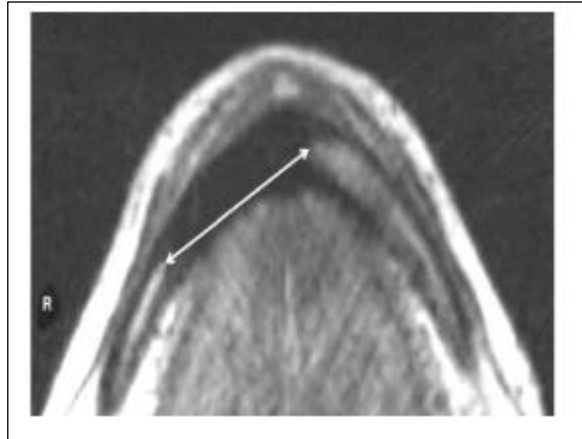


Figure 24 : IRM OCNM mandibulaire (la flèche indique la région affectée par l'OCNM 3cm)[4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

1.2.11.2 Les examens histopathologiques et microbiologiques

Suite à une opération chirurgicale, l'os réséqué est analysé. Nous effectuons aussi une biopsie de l'os cliniquement sain à proximité de l'os nécrosé. On identifie trois étapes du développement de la nécrose osseuse : la phase pré-inflammatoire durant laquelle l'os est encore vivant, marquée par un infiltrat inflammatoire modéré. La phase inflammatoire ou intermédiaire, durant laquelle coexistent des régions d'os vivant et des zones de nécrose accompagnées d'une infiltration inflammatoire généreuse. Une étape de nécrose durant laquelle les logettes ostéocytaires sont entièrement vides, les ostéoclastes absents et les espaces médullaires vides de moelle osseuse, remplis de bactéries saprophytes (cocci et filaments liés à des grains d'actinomyces). Il doit être effectué de manière systématique pour éliminer la possibilité d'une croissance tumorale.

Chapitre 1 : Revue de littérature

Toutefois, l'analyse histopathologique (figure25) de la lésion par biopsie osseuse pourrait aussi détériorer la situation en provoquant une propagation de la nécrose. Lors d'une surinfection sévère, on peut effectuer un échantillonnage microbiologique dans le but de déterminer les micro-organismes à l'origine de l'infection et choisir ainsi une thérapie antibiotique appropriée basée sur le résultat de l'antibiogramme obtenu [30].

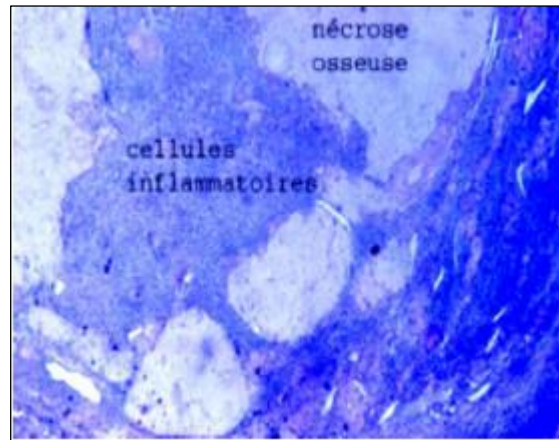


Figure25 : Histopathologie, nécrose osseuse, avec infiltrats inflammatoires[4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

1.2.11.3 Les examens biologiques, les biomarqueurs

A partir d'un prélèvement de sang, on va évaluer la valeur du télopeptide C-terminal (CTX), représentant le taux d'octapeptide libéré par l'action résorbanteostéoclastique du collagène osseux de type I.

Ces niveaux dépendent du nombre de lésions ostéonécrotiques, de la phase de la maladie et de l'indice de régénération osseuse. Une valeur inférieure indique un patient à risque élevé dont la régénération osseuse est entravée et la faculté de guérison diminuée. Un taux de moins de 100 pg/ml de Tépéptide C-terminal est synonyme d'un risque élevé, entre 100 et 150 pg/ml indique un risque modéré, tandis qu'un niveau supérieur à 150 pg/ml représente un risque négligeable ou inexistant [53].

1.3 Les recommandations

1.3.1 Classification des patients selon le risque

En 2017, le The Scottish Dental ClinicalEffectiveness Programme (SDCEP) a classé les patients en deux catégories : à risque faible et à risque élevé [4].

Chapitre 1 : Revue de littérature

Tableau 9 : Classification des patients selon le risque [4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

Risque faible	Risque élevé
<ul style="list-style-type: none">• Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes (par exemple la maladie de Paget) avec des BP oraux depuis moins de 05ans et qui ne sont pas traités simultanément par des glucocorticoïdes systémiques.• Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes avec des perfusions intraveineuses trimestrielles ou annuelles des BP depuis moins de 05ans et qui ne sont pas traités simultanément par les glucocorticoïdes systémiques.• Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes par le DénoSumab et qui ne sont pas traités simultanément par les glucocorticoïdes systémiques.	<ul style="list-style-type: none">• Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes (par exemple la maladie de Paget) avec les BP oraux ou des perfusions trimestrielles ou annuelles de BP IV plus de 05ans.• Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes avec des BP ou DénoSumab et durée du traitement concomitant par des glucocorticoïdes systémiques.• Patients traités par des médicaments antirésorptifs ou antiangiogéniques ou les deux dans le cadre de la prise en charge des cancers.• Patients avec un diagnostic antérieur de l'OCNM.

1.3.2 Prévention de l'OCNM chez les patients à risque faible et risque élevé

1.3.2.1 Prévention chez les patients à risque faible avant et pendant le traitement par les antirésorbeurs

Avant de commencer le traitement par les molécules antirésorptifs, il est recommandé que :

- ❖ L'information des patients sur le risque de l'OCNM liées aux BP, ainsi son consentement éclairé avant de commencer le traitement [25].
- ❖ Il est conseillé d'effectuer un suivi clinique et radiologique de manière régulière pour identifier tout foyer infectieux chronique[54].
- ❖ L'éducation des patients aux mesures d'hygiène buccales ainsi qu'au sevrage tabagique [25].
- ❖ Pour une prévention optimale de l'OCNM chez les patients destinés aux thérapies par BP, il est préférable que toutes les interventions chirurgicales et parodontales, qu'elles soient invasives ou conservatrices, soient effectuées avant le commencement du traitement [4].
- ❖ L'implantation est possible, mais avec une approche prudente afin d'éviter toute exposition osseuse [54].

Chapitre 1 : Revue de littérature

Pendant le traitement par les molécules antirésorptifs oral moins de 05ans, il est préconisé de :

- ❖ Aucune modification ou retard pour les actes dentaires chirurgicaux impliquant la pose d'implant.
- ❖ L'importance de l'hygiène bucco-dentaire et de la santé dentaire doit être soulignée.
- ❖ Un document d'information et d'éducation sur les connaissances actuelles de l'OCNM et sur les directives pour rapporter rapidement tout signe et symptôme doit être donné au patient [54].

Pendant le traitement par les molécules antirésorptifs par voie IV moins de 05ans, avec absence de facteur de risque clinique :

- ❖ La motivation du patient pour maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire [4].
- ❖ Une radiographie panoramique doit être effectuée tous les 06 à 12 mois afin de chercher tous signes radiographiques précoces d'OCNM [54].
- ❖ On peut envisager de consulter le médecin soignant afin d'ajuster son traitement [4].
- ❖ Toute procédure invasive impliquant une lésion osseuse doit être évitée [54].
- ❖ Les dents non restaurables doivent être traitées par retrait de couronne et traitement endodontiques des racines restantes [54].
- ❖ Les dents mobiles de grades 1 ou 2 doivent être retenues par des mesures de contention, à condition qu'il n'y ait pas de lésions dentaires ou parodontales [54].
- ❖ Les dents très mobiles ou atteinte d'une lésion dentaire ou parodontale non restaurables doivent être extraite [4].
- ❖ La procédure endodontique est préférée à l'extraction dentaire [4].
- ❖ La procédure conservatrice est préférable afin d'éviter tous traumatisme osseux dentaire [54].
- ❖ Une antibioprofylaxie avant chaque acte chirurgical est nécessaire, la pénicilline reste la molécule du premier choix, mais en cas d'allergie a la pénicilline, association quinolones métronidazole ou l'érythromycines métronidazole constitue une alternative intéressante [54].
- ❖ Il est nécessaire de modifiées, rebasées ou remplacées les prothèses inadéquates et en cas de prothèse fixée, il faut respecter l'espace biologique [4].
- ❖ Chaque acte chirurgicale dentaire doit être envisager secteur par secteur tout en respectant le délai de cicatrisation [4].

1.3.2.2 Prévention chez les patients à risque élevé avant et pendant le traitement par les antirésorbeurs

- ❖ **Avant d'instaurer un traitement par les molécules antirésorptifs par voie IV :** Un dépistage dentaire et un traitement adéquat sont fondamentaux pour réduire le risque de l'OCNM chez les patients traités par les antirésorptifs et les molécules antiangiogéniques. Le traitement de l'OCNM est difficile et la stratégie reste à établir, pour cette raison la prévention reste la meilleure solution pour prévenir l'OCNM [54]. Il est recommandé que :
 - Le début du traitement par les antirésorptifs ou les antiangiogéniques doivent être différé tant que le site chirurgical n'est pas cicatrisé (attendre environ 21 jours pour les sites muqueux et 120 jours pour les sites osseux) [54].
 - Informer les patients sur le risque potentiel de survenue de l'OCNM [54].

Chapitre 1 : Revue de littérature

- Un bilan clinique compléter par une radiographie orthopantomogramme afin de déceler toute pathologies dentaires ou foyers infectieux doit être réalisées[54].
 - Avulsions des dents parodontopathiques avec une mobilité dentaire marquées (grades 3,4), qui seront probablement avulsées dans les 24 prochains mois [55].
 - Correction des affections parodontales traitables [55].
 - La gestion de toutes affections pathogènes méritant un traitement conservateur ou endodontique [55].
 - Les actes invasives (chirurgie osseuse ou parodontale) doivent être réalisés avant le début de traitement [54].
 - Les dents atteintes des affections en stade avancées ou des réactions péri-apicales devrait être extraites avant le début du traitement [54].
 - Les prothèses inadéquates doivent être changées ou modifiées afin de réduire tous traumatisme sur la crête[54].
 - Les antibiotiques sont réservés dans les cas ou acte réalisé implique une importance significative, recommande antibiotique 02 jours avant et 14 jours après en fonction de la présence des facteurs de risques et le type de chirurgie planifiée [56].
- ❖ **Pendant le traitement par les molécules antisportifs par voie IV :** Les patients doivent bénéficier des bilans bucco-dentaires et des programmes de dentisterie préventives de manières réguliers. Une fois que le patient a reçu 04 à 06 doses de traitements en IV, le remodelage osseux au niveau de l'os alvéolaire est inhibé ce qui favorise le risque de développer une OCNM [4].
- On recommande de :
- Les médecins dentistes et le médecin traitant doivent être en contact pour savoir les informations nécessaires sur la maladie et le traitement instauré [4].
 - La sensibilisation des patients a une bonne hygiène buccale [57].
 - Les bilans buccodentaires et radiologiques qui sert à la détection des foyers infectieux et les signes d'ostéolyse et l'ostéosclérose et qui peuvent être traites par les gestes moins agressifs[54].
 - La fréquence de ces examens peut se fait tous les 03 mois mais aussi en fonction des facteurs de risques et l'état général du patient[54].
 - Pour la dentisterie restauratrice et prothétique tels que les prothèses amovibles et conjointes sont recommandées et ne présentent aucun risque direct. En effet, les prothèses doivent être bien adaptés et ajustés afin d'éviter une irritation muqueuse et contact osseux. (NICOLATOU)
 - Pour les actes parodontaux, un détartrage et un surfaçage peuvent être réalisés contrairement à la chirurgie parodontale (à ciel ouvert) qui est contre indiquée, sauf en cas de besoin peut se faire sous couverture d'antibiotique. La contention peut être envisagé pour les dents mobiles grades 01 et 02[54, 58].
 - Leurs contre indiqué le traitement orthodontique [58].
 - Pour les traitements endodontiques peut être réalise sur les dents trop délabrées mieux que l'extraction, ainsi que les soins de caries peut se faire sans interruption du traitement [59, 60].

Chapitre 1 : Revue de littérature

- Pour les chirurgies buccales (chirurgie osseuse, parodontale ou ose d'implant) sont contre indiqué, mais en cas de nécessité elles peuvent être réalisées avec certaines précautions [12].

Les précautions à prendre vis-à-vis les actes invasifs : [4, 12, 13]

Les procédures chirurgicales invasives comme l'extraction dentaire, l'implantation, chirurgie parodontale et chirurgie osseuse sont contre indiqué chez les patients au risque élevé. Toutefois, si des procédures invasives s'avèrent nécessaire telle qu'une extraction dentaire, il convient de respecter le protocole suivant :

- Anesthésie locale ou locorégionale sans vasoconstricteur, anesthésie intra-septale, intra-osseuse et intra-ligamentaire sont à éviter.
- Il est conseillé de consulter le médecin traitant pour discuter de l'éventualité d'interrompre la thérapeutique à base de BP. Pour ces patients, une équipe pluridisciplinaire permet d'évaluer la balance risque/bénéfice liée à la poursuite ou la cessation du traitement.
- La réalisation des extractions dentaires se fait sous antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique) qui reste le traitement de choix, commencé une semaine avant l'acte et poursuivie une a deux semaines après jusqu'à la cicatrisation muqueuse (en cas d'allergie, on prescrit l'érythromycine et le métronidazole).
- Application des bains de bouche à base de Chlorhexidine 0.2% avant et après l'acte pour favoriser la cicatrisation.
- Extraction atraumatique avec régularisation osseuse.
- Stabilisation du caillot alvéolaire avec des sutures hermétiques sans tension et l'utilisation de la colle de fibrine.

Chapitre 1 : Revue de littérature

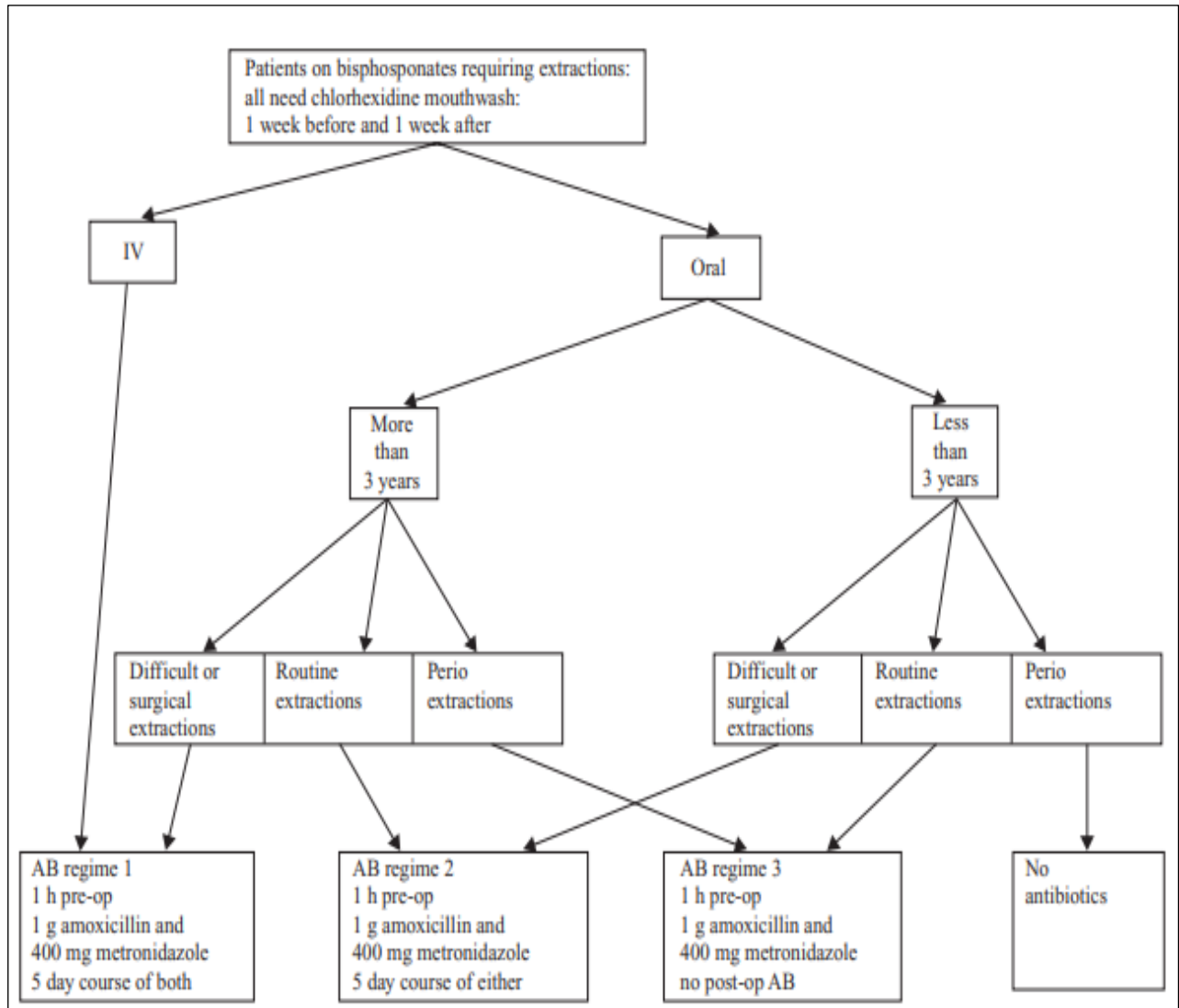


Figure 26 : Schéma représentant l'antibioprophylaxie de l'OCNM [12].

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1752-248X.2010.01085.x>

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.3 Recommandations actuelles

1.3.3.1 Recommandations actuelles pour les patients à risque faible [61].

Tableau 10 : Recommandations de l'AAOMS 2014 chez les patients à risque faible[61].

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239114004637>

Recommandations de l'AAOMS 2014
Patients candidats aux traitements antirésorptifs.
<ul style="list-style-type: none">• Avant de commencer le traitement, les patients doivent être informés sur le risque potentiel de l'OCNM, car la thérapie antirésorptive est susceptible de durer plus de 04 ans après le traitement.• L'importance d'optimiser la santé bucco-dentaire tout au long du traitement et au-delà.
<ul style="list-style-type: none">• Il est recommandé d'informer correctement les patients sur le faible risque de l'OCNM (<1%).• Le risque de développer l'OCNM par les antirésorbeurs oraux bien qu'extrêmement faible, mais elle peut être augmenté lorsque la durée du traitement dépasse les 04ans. Ce délai peut être aussi raccourci avec la présence de certains facteurs de comorbidités comme l'utilisation chronique de corticostéroïdes et les anti angiogéniques.• Si les conditions cliniques le permettent, le clinicien peut envisager l'arrêt du traitement antirésorptive oraux 02mois avant et 03mois après une chirurgie dentaire invasive afin de réduire le risque de l'OCNM. Cette approche est justifiée par des données extrapolées qui ont montré une amélioration des résultats du traitement de l'OCNM avec l'arrêt du médicament. <p>Pour les patients qui prennent les antirésorbeurs oraux moins de 04ans et ne présentent aucun facteur de risque clinique :</p> <ul style="list-style-type: none">• Il n'est pas nécessaire de modifier ou retarder l'intervention chirurgicale prévue. Cela comprend toutes les procédures communes à la chirurgie orale.• En cas de pose d'implant, le consentement éclairé doit être fourni en ce qui concerne l'éventualité d'une défaillance à long terme de l'implant et le faible risque de développer l'OCNM si le patient continue à prendre les antirésorbeurs. Il faut contacter le médecin traitant pour réajuster la posologie ou l'interruption du traitement. <p>Pour les patients qui prennent les antirésorbeurs oraux moins de 04ans et qui ont pris les corticostéroïdes ou des molécules anti angiogéniques au même temps :</p> <ul style="list-style-type: none">• Le médecin prescripteur doit être contacté afin d'envisager l'arrêt du traitement oral (congé thérapeutique) au moins 02mois avant la chirurgie buccale et après, si les conditions systémiques le permettent.• Des études prospectives sont encore nécessaires pour établir l'efficacité des congés thérapeutiques dans la réduction de l'OCNM. <p>Pour les patients qui ont pris les antirésorbeurs plus de 04ans avec ou sans traitement médical concomitant :</p> <ul style="list-style-type: none">• Contacter le médecin prescripteur pour l'arrêt du traitement au moins 02mois avant la chirurgie buccale, si les conditions systémiques le permettent. Les antirésorbeurs ne doivent pas être repris avant la guérison osseuse.

Chapitre 1 : Revue de littérature

Marx et al 2007 a proposé un protocole de prise en charge pour les patients sous antirésorbeurs, nécessitent impérativement une intervention chirurgicale buccale. Ces molécules seraient alors suspendues pendant 03mois avant l'intervention et 03mois après, si approuvé par le médecin traitant. Le niveau de CTX serait à nouveau vérifié lors de l'intervention chirurgicale, une concentration supérieure à 150 pg / ml devrait être requise avant d'entreprendre la procédure opératoire. Le patient ne prendrait pas les antirésorbeurs durant les 03 mois post opératoires[62].

Un résumé plus détaillé sur ce protocole se trouve dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Protocole de Marx et al chez les patients à risque faible [62].

<https://scholarship.miami.edu/esploro/outputs/journalArticle/Oral-bisphosphonate-induced-osteonecrosis-Risk-factors-prediction/991031713609402976>

Utilisation des antirésorbeurs plus de 03ans.
<ul style="list-style-type: none">• Il est recommandé de consulter un médecin en vue d'arrêter les BP trois mois avant l'intervention chirurgicale et trois mois après, idéalement pour une durée d'un an.• Evaluer le niveau sérique de CTx lors de la consultation et le jour de l'intervention.• Avant d'effectuer une intervention chirurgicale, le niveau de CTx doit être supérieure ou égale à 150pg / ml.• Un consentement éclairé doit être détaillé pour ce qui concerne les risques d'OCNM.• Envisager une autre alternative du traitement par BP si c'est possible.
Utilisation des antirésorbeurs < 03 ans sans facteurs de risques cliniques ou radiologiques :
<ul style="list-style-type: none">• Le niveau de CTx doit être supérieure à 150pg / ml.• Effectuer la chirurgie planifiée avec un consentement éclairé sur le risque potentiel de l'ONM par un traitement chirurgical.• Etablir un calendrier de rappel régulier pour le suivi des malades, prendre contact avec le médecin traitant pour discuter sur un traitement alternatif et des congés médicamenteux.
Utilisation des antirésorbeurs < 03 ans avec un ou plusieurs facteurs de risques cliniques ou radiologiques :
Arrêter l'administration des antirésorbeurs pendant 03 mois. <ul style="list-style-type: none">• Si le niveau de CTx est inférieur à 150pg/ml, retarder l'acte chirurgicale envisagée et arrêter le traitement antirésorbeurs au moins 03 mois.• Contrôler le niveau de CTx 03 mois plus tard.• En cas ou le niveau de CTx est supérieure à 150pg/ ml, effectuer l'acte chirurgicale. Dans le cas contraire aucune intervention n'est indiquée. 03 Mois d'arrêt du traitement après l'acte chirurgical (post-opératoire).

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.3.2 Recommandations actuelles chez les patients à risque élevé :

En 2014, l'AAOMS a communiqué dans le Journal Oral Maxillo- Facial Surgeons des normes pour les médecins prescripteurs qui doivent inclure une collaboration avec les médecins dentistes, afin d'assurer un suivi régulier et des mesures de préventions bucco-dentaires chez ces patients. Par conséquent, il est crucial d'informer les patients sur le risque de l'OCNM et de l'importance des contrôles réguliers ainsi que l'importance d'une bonne santé bucco-dentaire [61].

Tableau 12 : Recommandations de l'AAOMS 2014 chez les patients à risque élevé [61].

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239114004637>

Recommandations de l'AAOMS 2014
Patients candidats aux traitements antirésorbeurs.
<ul style="list-style-type: none">• Les dents irrécupérables ou avec un pronostic défavorable doivent être extraites.• Il est préférable de réaliser la chirurgie dentoalvéolaire à ce stade et de différer le traitement antirésorptifs ou anti angiogéniques jusqu'à la cicatrisation osseuse, si les conditions systémiques le permettent.• La prévention dentaire, suivi des caries et la dentisterie restauratrice conservatrice est indispensable pour garder une bonne santé fonctionnelle des dents. Il est essentiel de maintenir les niveaux des soins même après la fin du traitement.• Les patients avec des prothèses totales ou partiels, doivent être examinés afin de déterminer les zones de traumatismes muqueux.• Il est essentiel que les patients comprennent l'importance de l'hygiène buccodentaire et des bilans dentaires périodiques, et qu'ils soient informés de déclarer toute douleur, gonflement ou os visible.• Les oncologues sont tenues d'évaluer et de gérer les patients qui doivent recevoir un traitement antirésorptifs ou anti angiogéniques par voie intraveineuse similaire à ceux dont le traitement par radiothérapie est prévu pour la tête et le cou.
Patients recevant traitements des antirésorptifs
<ul style="list-style-type: none">• Il est essentiel de maintenir une bonne hygiène buccale afin d'éviter les pathologies dentaires qui nécessitent une intervention chirurgicale sur les dents et l'os alvéolaire.• Les procédures dentaires qui doivent entraîner une lésion osseuse directe doivent être évitées.• Les dents non restaurables doivent être pris en charge par ablation de couronne et traitement endodontique des racines restantes.• Il faut éviter la mise en place des implants chez les patients recevant un traitement antirésorptifs ou anti angiogéniques par voie intraveineuse.

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.3.3 Recommandations actuelles pour la prise en charge de l'OCNM :

1.3.3.3.1 Recommandations de l'AAOMS :

Tableau 13 : Recommandation de l'AAOMS 2014 [61].

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239114004637>

Stratégies thérapeutiques selon les stades de l'OCNM

Sans risque :

- Aucun traitement pour les patients sous antirésorbeurs ou les molécules anti angiogéniques. Toutefois, il est important d'informer les patients sur le risque de l'OCNM, ainsi les signes et les symptômes de cette affection.

Stade 0 :

- Fournir un soin symptomatique et gérer prudemment les autres facteurs locaux. La prise en charge peut comprendre la prescription des médicaments pour les douleurs chroniques et l'usage des antibiotiques pour contrôler les infections lorsque cela s'avère nécessaire.

Stade 1 :

- Ces patients bénéficient de l'utilisation des bains de bouches antimicrobiens (exemple : la Chlorhexidine 0.12%). Aucune intervention chirurgicale n'est indiquée.

Stade 2 :

- Ces patients bénéficient de l'utilisation des bains de bouches antimicrobiens en adjonction avec une antibiothérapie.

Stade 3 :

- Quel que soit le stade de la pathologie, les séquestres osseux mobiles doivent être retirés sous antibiothérapie, sans exposer l'os non affectés.
- Il faut envisager l'extraction des dents symptomatiques dans l'os nécrotique exposé, car il est peu probable que cela peut aggraver le processus nécrotique déjà établie.

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.3.3.2 Recommandations de Rosella 2016

Tableau 14 : Recommandation de Rosella 2016 [54].

https://journals.lww.com/jpcd/fulltext/2016/06020/Medication_related_osteonecrosis_of_the_jaw_2.aspx

Patients à haut risque :

- Les patients ayant des traités avec des molécules antirésorptifs ou anti angiogéniques n’auront besoin d’aucun type traitement, et ils devraient être alertés sur le danger de survenue de l’OCNM.
- Il est proposé de gérer localement les facteurs de risques et d’effectuer des bilans radio cliniques de façons régulières.

Stade 0 :

- Il est recommandé de suivre un traitement médical (antiseptiques, antalgiques, antibiotiques, anti-inflammatoires).
- L’utilisation du laser à faible intensité peut être envisagée pour traiter l’ostéonécrose en favorisant le processus de guérison.

Stade 1 :

- Si des os ou des fistules nécrotiques sont présents, ils sont lavés avec des bains de bouches et recouverts d’une pate adhésive 03 fois par jour. S’il n’y a pas de cicatrisation après 08 semaines un débridement chirurgical peut être envisagé.

Stade 2 :

- Un débridement chirurgical est recommandé après deux semaines de traitement médial visant à atténuer les symptômes inflammatoires, et il devrait être le plus conservateur que possible.
- On administre des antibiotiques et des antalgiques avec des contrôles réguliers.

Stade 3 :

- On préconise les ostéotomies marginales et segmentaires dans les cas sévères.
- La chirurgie invasive n’est recommandée que dans le cas où elle participe à l’amélioration de la qualité de vie des patients.
- Si le patient refuse la chirurgie, on tentera une démarche conservatrice pour minimiser les symptômes et prévenir l’extension de l’OCNM.

1.3.4 Stratégies thérapeutiques de l’OCNM

A l’heure actuelle, deux approches thérapeutiques sont recommandées :[4]

1.3.4.1 Approche conservatrice :

Cette thérapeutique vise à atténuer la douleur, à refroidir l’infection des tissus mous et de freiner l’évolution de la nécrose. Cette approche thérapeutique s’adresse aux patients jugés à risque, qui sont au stade 0 ou au stade 1. Elle est basée sur :

1.3.4.1.1 Bains de bouche antiseptiques ou antimicrobiens topiques

La majorité des auteurs préconisent l’utilisation des bains de bouche à base de Chlorhexidine 0.12%, qui est un agent bactéricide et bactériostatique. L’utilisation de ce bain de bouche est recommandée 03 fois par jours après le brossage. Certain suggèrent de la prendre tous les

Chapitre 1 : Revue de littérature

jours après les repas pendant un quart d'heure, tandis qu'autres préconisent l'usage de Bétadine buccale ou polyvinyle pyrrolidone en gargarisme ou des bains de bouche à concentration 10%.

La Chlorhexidine est recommandée pour la prise en charge des OCNM de stade 1 en que thérapie unique. Pour les stades plus avancés, il peut être conseillé en complément des thérapies médicales et chirurgicales [63-65].

1.3.4.1.2 Antibiotiques

L'OCNM constitue un défi pour les dentistes. Actuellement, les patients qui en souffrent bénéficient d'un traitement plus efficace grâce à des antibiotiques qui sont efficace pour les tissus mous, et ils n'ont aucun effet sur l'os totalement nécrosé. La prescription des antibiotiques peut se différer selon les auteurs [66, 67].

Tableau 15 : Les antibiotiques recommandés par l'AAOMS 2014 [61].

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239114004637>

	Antibiotiques	Posologie
Patients sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	01g 02 fois/j pendant 14jours
	Amoxicilline-acide clavulanique	01g 02 fois/j pendant 14jours
	Peut-être lié au Métronidazole	500mg 02 fois/j
Patients avec allergies aux pénicillines	Clindamycine	300mg 04fois/j pendant 15jours
	Erythromycine	500mg 04fois/j pendant 10jours
	Doxycycline	

1.3.4.1.3 Traitement analgésique

L'OCNM est souvent associé à des douleurs sévères, ainsi qu'à une gêne lors des repas et au moment du brossage. Il est crucial d'apporter un soulagement au patient à l'aide des antalgiques de paliers 1 à 3, par voie systémique comme le Paracétamol, la Codéine, le Tramadol ou la Morphine [4].

1.3.4.1.4 Interruption du traitement par les antirésorbeurs

Actuellement, aucun consensus général ne préconise que l'interruption du traitement par les antirésorbeurs soit bénéfiques (ils peuvent persister dans l'os plus de 10 ans, et ils peuvent se relarguer après leur cessation).

De nombreuses études scientifiques ont prouvé que l'arrêt du traitement pourrait ralentir la progression des dommages, minimiser le danger d'apparition de nouveaux foyers d'OCNM, stimuler la guérison et réduire les effets anti angiogéniques. L'interruption ou la continuité du traitement par les antirésorbeurs ou l'anti angiogénique devrait être décidée en accord avec le médecin traitant et si le patient est en bonne condition physique [54, 56].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.4.1.5 Recommandations de l'approche conservatrice :[65]

Tableau 16 : Recommandations de Rodrigues-Lozano 2016 [65].

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5005097/>

Rodrigues-Lozano identifie 02 cas de figures distincts : une approche conservatrice qui concerne les premiers stades asymptomatiques et une approche chirurgicale pour les cas d'expositions osseuses symptomatiques.

Approche conservatrice :

Elle est indiquée pour les patients à risque ou les patients asymptomatiques (stade 1) et pour les patients pour qui les interventions chirurgicales ne sont pas envisageables.

- Amélioration de l'hygiène bucco-dentaire.
- Examens dentaires réguliers.
- Utilisation des bains de bouche et la prescription des antibiotiques.
- L'amoxicilline, administrée seule ou en association avec acide clavulanique (1g, 500mg), la clindamycine (500mg) et l'azithromycine (300mg) ainsi que, dans certaines situations le métronidazole associé aux bêtalactamines constituent les antibiotiques les plus utilisées. Cette méthode aboutie à la stabilisation de l'ostéonécrose ou à une amélioration des symptômes. Elle est liée à une thérapeutique complémentaire type laser, ozonothérapie ou le PRF.

Approche chirurgicale :

Cette approche est indiquée aux cas des OCNM de stade 2/3 ou lorsqu'une approche conservatrice n'est pas réussie. Deux approches sont proposées :

- Débridements opératoires et ou séquestrectomie en association des antibiotiques et des irrigations à la Chlorhexidine.
- La résection segmentaire.

1.3.4.2 Approche chirurgicale :

Les interventions chirurgicales sont envisagées pour les OCNM stade 2 et 3 lorsque les traitements conservateurs ont échoué. Ils varient entre chirurgie conservatrice et la chirurgie radicale [4].

1.3.4.2.1 Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice comprend une intervention type séquestrectomie + curetage osseux associés à des antibiotiques et des bains de bouches antiseptiques.

L'idée est de soulever un lambeau mucco-périosté, d'enlever l'os nécrosé jusqu'à obtenir des marges saines bien vascularisés.

Il faut régulariser l'os afin d'éliminer toutes les épines osseuses qui blessent la muqueuse retardant la cicatrisation, et fermer la plaie avec des sutures sans tension [68, 69].

Il est possible d'utiliser une plaque de méthyl-méthacrylate ou de vinyle pour protéger la zone osseuse exposée à condition qu'elles ne soient pas sous tension [70].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.4.2.2 Chirurgie interruptrice

Indiquée lorsque l'OCNM s'étend au maxillaire ou à la mandibule, associée à des fistules cutanées et ou des fractures pathologiques, ou si le patient ne montre pas de réponse aux thérapies conservatrices. Elle peut être partielle ou totale. La résection partielle a pour but d'ôter l'os nécrotique tout en préservant l'os basilaire de la mandibule contrairement à la résection totale ou complète est indiquée aux patients avec des lésions diffuses accompagnées de fistules ou des fractures ou encore d'extension vers le sinus. Cette chirurgie est suivie d'une intervention reconstructrice à l'aide d'une plaque maxi ou d'un lambeau micro-vascularisé de fibula[71, 72].

- Reconstruction avec lambeau Fibula : (figure27)

C'est la technique la plus utilisée et elle consiste à prélever à partir du péroné en vue de reconstruction mandibulaire [73].

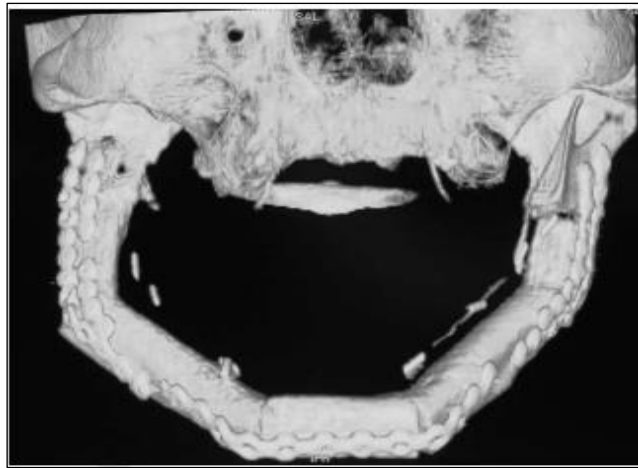


Figure 27 : TDM de reconstruction mandibulaire avec lambeau de Fibula[73].

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0748798308001662>

- Reconstruction avec maxi-plaque : (figure28)

Le protocole implique la réalisation d'une chirurgie interruptrice suivi de l'insertion d'une plaque d'ostéosynthèse en titane dotée de plusieurs tours sur un os sain [4].



Figure 28 : Fixation d'une plaque d'ostéosynthèse après résection de la partie[4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.4.2.3 Chirurgie par fluorescence (figure29)

La détermination de l'os nécrotique est essentielle dans l'intervention chirurgicale de l'OCNM. La chirurgie par fluorescence est réalisée à l'aide d'une lampe fluorescente, initialement conçue pour identifier les anomalies cancéreuses et précancéreuses. Elle est ensuite utilisée pour identifier les zones nécrotiques de l'os sain. L'os sain exhibe une fluorescence d'un vert vif tandis qu'un os nécrosé ne montre aucune fluorescence [74].

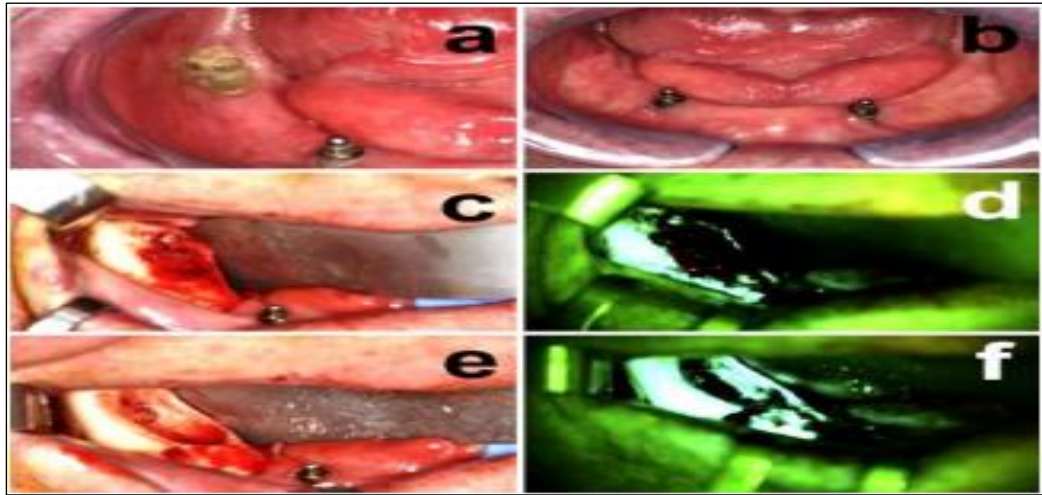


Figure 29 : Chirurgie par fluorescence pour une OCNM mandibulaire [4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

1.3.4.2.4 Piezochirurgie

L'appareil utilise un bistouri à ultrasons, est constitué d'un générateur électrique de haute tension et de fréquence sinusoïdale élevée.

Les inserts vibrent entre 28 et 36 KHz et ont la capacité de sectionner les tissus durs. L'équipement comporte divers inserts :

De coupe, d'élimination de l'os, d'ostéoplastie, de dissection pour le détachement de la membrane [75].



Figure 30 : Appareil de chirurgie ultrasonique [75].

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3772575/>

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.4.2.5 Chirurgie par laser :

Le laser Er : YAG (Erbium doped Yttrium Aluminium Garnet), présente une option attrayante par rapport aux dispositifs rotatifs traditionnels pour l'élimination des tissus nécrotiques, ainsi pour les ostéotomies partielles et totales des mâchoires. La grande affinité de sa longueur d'onde pour l'eau et l'hydroxyapatite permet de traiter l'os et les tissus à la fois, et on peut aussi l'utiliser pour traiter l'os nécrotiques dans les interventions conservatrices afin d'atteindre l'os sain [76].

1.3.4.3 Techniques adjuvants aux traitements chirurgicales

Ces techniques sont associées aux traitements conservateurs et chirurgicaux, dans le but d'optimiser la gestion thérapeutique des patients et favorisent la réparation osseuse[4].

1.3.4.3.1 Oxygénothérapie hyperbare (OHB)

Oxygénothérapie hyperbare est utilisée pour la gestion de l'OCNM des mâchoires depuis de nombreuses années. Elle fournit une grande quantité d'oxygène par voie respiratoire aux tissus dont la vascularisation est déficiente, et inverse la fonction des leucocytes ce qui améliore la cicatrisation des plaies et le renouvellement osseux. Leur utilisation clinique reste incertaine, c'est pourquoi elle n'est pas couramment conseillée aux patients avec OCNM[63].



Figure 31 : Patient en chambre hyperbare[77].

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278239108018296>

1.3.4.3.2 Ozonothérapie :

Le traitement l'ozone se compose d'un mélange d'oxygène et d'ozone. Cette thérapie favorise la réparation des tissus mous, optimise la circulation sanguine, possède des propriétés antimicrobiennes anti-infectieuses et antivirales, ainsi elle réduit la douleur.

Cette approche pourrait représenter une nouvelle alternative pour le traitement de l'OCNM, via l'administration par insufflation dans les cavités naturelles IV lente[4].

Chapitre 1 : Revue de littérature

1.3.4.3.3 Plasma riche en plaquettes PRP, PRF :

Le plasma plaquettaire riche obtenu par centrifugation du sang, est un concentré autologue de plaquettes. Les différentes cytokines, facteurs de croissance et protéines ostéoconductrices, issues des plaquettes autologues, joue un rôle crucial dans la biologie osseuse en stimulant la réparation et la régénération osseuse[78].

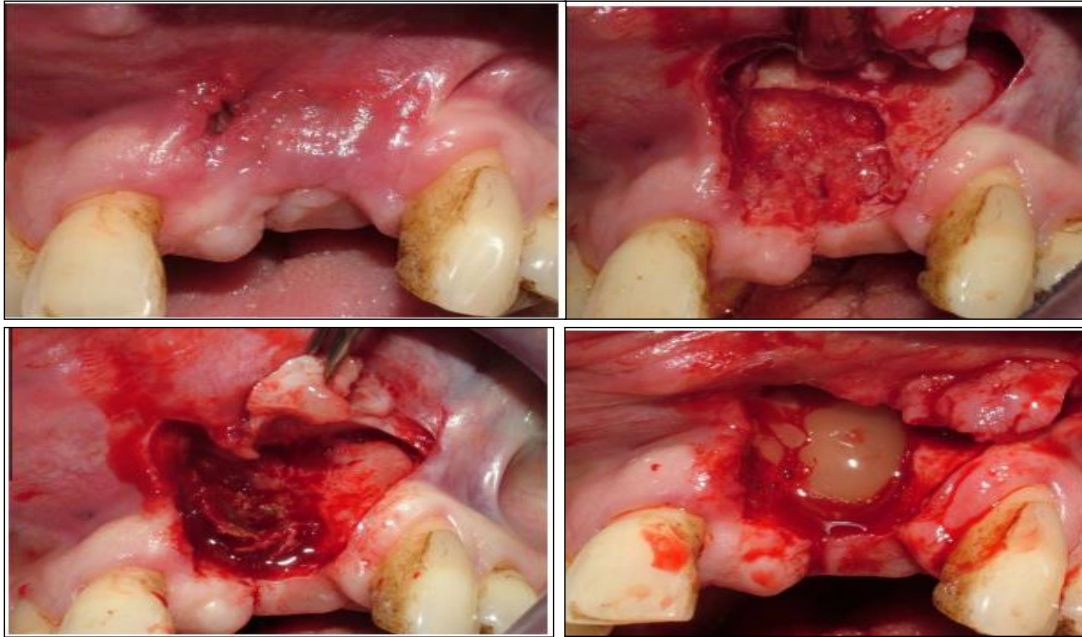


Figure 32 : Les différentes étapes de la mise en place d'une PRF[79].

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S136883751100916X>

1.3.4.3.4 Pentoxifylline et vitamine E

L'association de la Pentoxifylline et la vitamine E a été utilisé avec succès dans le traitement des OCNM des mâchoires. La pentoxifylline est dérive de la xanthine utilisée principalement dans le traitement des maladies vasculaires. La vitamine E qui diminue l'inflammation et la fibrose des tissus. la dose recommandée est de :

Pentoxifylline 400 mg à libération prolongée 02 fois / jour.

1000 UI de vitamine E par jour pendant 36 mois.

Ces médicaments doivent être maintenus pendant la phase préopératoire chez les patients qui doivent subir un traitement chirurgical de l'OCNM[63].

1.3.4.3.5 Tétrapeptide

Le tétrapeptide est un médicament administré par voie sous cutanée, utilisée principalement pour le traitement de l'ostéoporose. C'est le seul médicament disponible qui est capable de stimuler la formation osseuse. Ce médicament est composé de 34 acides aminés de la chaîne N-terminale de la parathyroïde. Les tétrapeptides stimulent efficacement la fonction et la prolifération des ostéoblastes, augmenterait la signalisation des cellules osseuses et activerait les ostéoclastes. La posologie recommandée : 20mcg par jour jusqu'à 02ans[63].

Chapitre 1 : Revue de littérature

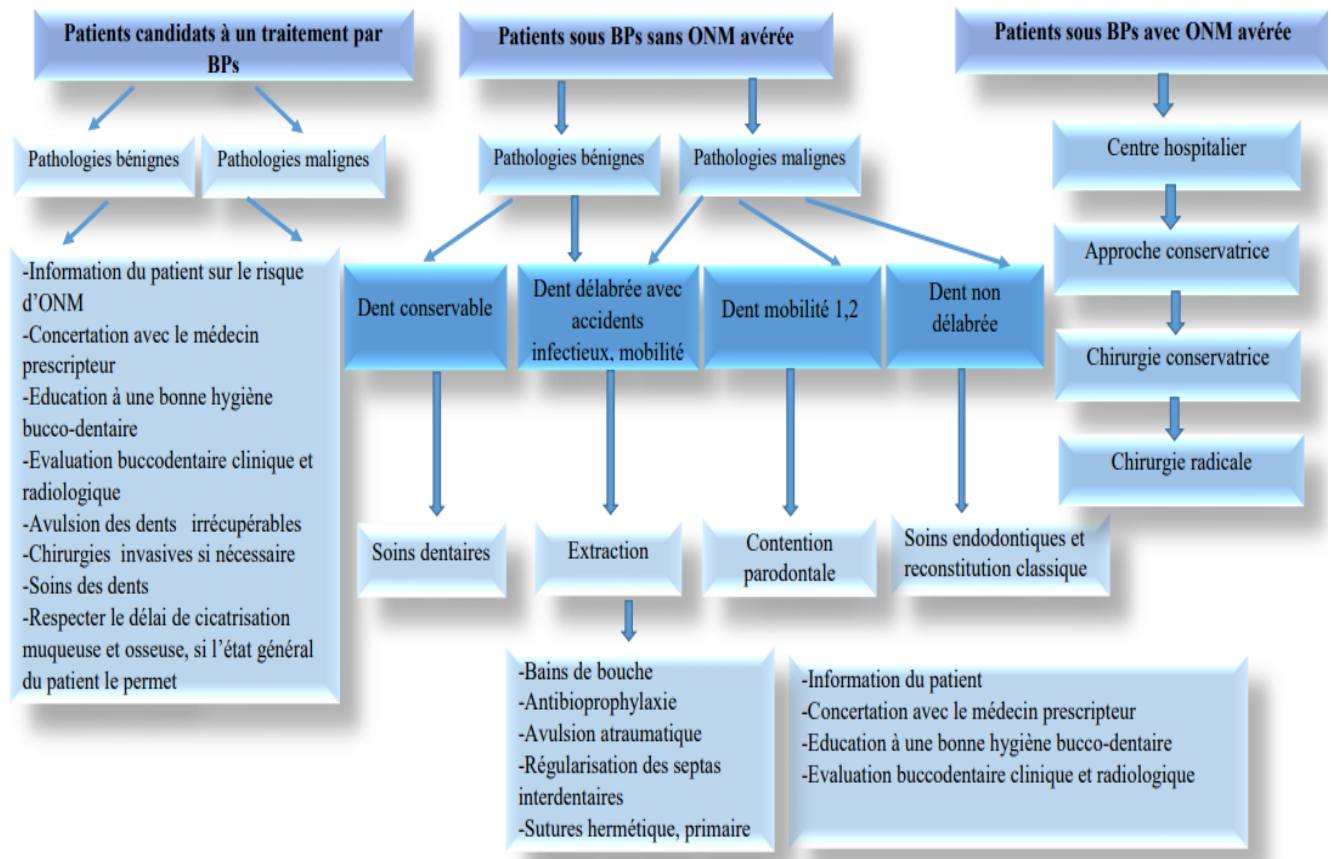


Figure 33 : Schémas représentant la prise en charge des patients candidats et ou sous antirésorbeurs avec ou sans ONM avérée[4].

<https://dspace.univ-constantine3.dz/jspui/handle/123456789/3218>

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

Chapitre 2 : Matériel et Méthodes

2.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale qui a été menée dans les différents services du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) à savoir : le service de pathologie et chirurgie buccales et le service d'oncologie.

Notre étude s'est déroulée sur 08 mois allant d'Octobre 2024 jusqu'au 31 Mai 2025.

2.2 Objectifs de l'étude

2.2.1 Objectif principale

Déterminer la fréquence de survenue de l'OCNM induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse.

2.2.2 Objectif secondaire

- ❖ Décrire le profil épidémiologique de l'OCNM
- ❖ Définir les facteurs de risques qui prédisposent certains patients à la survenue de l'OCNM.
- ❖ Déterminer les différentes modalités de la prise en charge de l'OCNM.

2.3 Population de l'étude

L'étude est portée sur 42 sujets qui se présentaient dans les services concernés pour une ostéochimionécrose des mâchoires induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse.

2.3.1 Critères d'inclusion

Tout sujet qui répond aux critères suivants :

- ❖ Présentant une ostéochimionécrose des mâchoires induites par les antirésorbeurs.
- ❖ Quel que soit l'âge,
- ❖ Quel que soit le sexe,
- ❖ Quel que soit le lieu de résidence.

2.3.2 Critères de non inclusion

- ❖ Tous patients qui ne présentent pas une ostéonécrose des mâchoires induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse.
- ❖ Les autres cas d'ONM d'origine infectieuse ou post radique.

2.4 Collecte des données

La collecte des données a été faite à l'aide d'une fiche d'enquête aux prés des sujets faisant l'objet de notre étude. Cette fiche d'enquête contient deux parties :

La première partie comprend:

- ✓ L'interrogatoire (Nom et prénom, Age, Sexe, Adresse, Profession et Niveau socioéconomique).
- ✓ L'anamnèse médicale afin de collecter des renseignements sur les antécédents généraux et stomatologiques, les traitements encours et certaines habitudes de vie (consommation de tabac, alcool.....).

Chapitre 2 : Matériel et Méthodes

La deuxième partie qui englobe:

- ✓ Un examen exo buccale (ATM, chaînes ganglionnaires ...)
- ✓ Un examen endo buccale (hygiène bucco-dentaire et siège de la lésion.....)
- ✓ Suivi d'un examen de la maladie (type de la maladie, date d'apparition, le traitement encouru, la dose, et la voie d'administration.....)
- ✓ Examen de l'OCNM (le site, date mode et délai d'apparition, stade et signes associées
- ✓ L'examen complémentaire (radiologique, biologique et anatomopathologique).
- ✓ En dernier le diagnostic (patients sous antirésorptifs avec ou sans OCNM avérée).

2.5 Saisie et analyse des données

Réalisé à partir du logiciel SPSS (Statistical Package For The Social Sciences), qui nous a permis d'analyser les données recueillies et l'obtention des résultats.

2.6 Critiques :

- Certains patients qui ne respectaient pas leurs dates de rendez-vous.
- La communication qui peut s'avérer difficile avec ce type de malades.
- L'accès limité aux dossiers consultés des patients concernés.

Chapitre 3:
Résultats et Interprétation

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.1 Résultats et interprétation :

3.1.1 Répartition des patients selon le sexe :

En fonction du sexe, on note une prédominance masculine (57% hommes et 43% femmes) (voir figure 34).

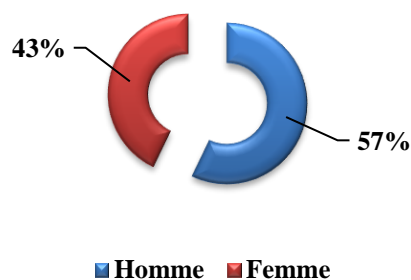


Figure 34 : Répartition des patients selon le sexe.

3.1.2 Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge était de 64,88 ans \pm 14,11. La tranche d'âge majoritaire est entre (50-59) ans avec un taux de 28,6% (voir tableau 17 et figure 35).

Tableau 17 : Répartition des patients selon l'âge.

Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne	Mode	Ecart Type
32	88	66	64,88	66	14,111

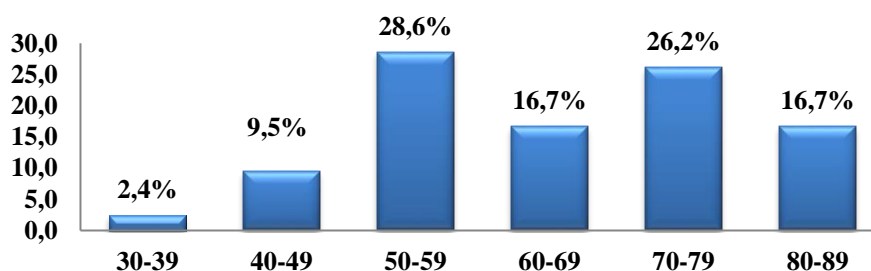


Figure 35 : Répartition des patients selon l'âge.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.1.3 Répartition des patients selon l'âge et le sexe :

On remarque un nombre important de patientes femmes âgées entre (30-59) ans, contrairement aux hommes qui prédominaient dans la tranche d'âge comprise entre (60- 89) ans (voir figure 36).

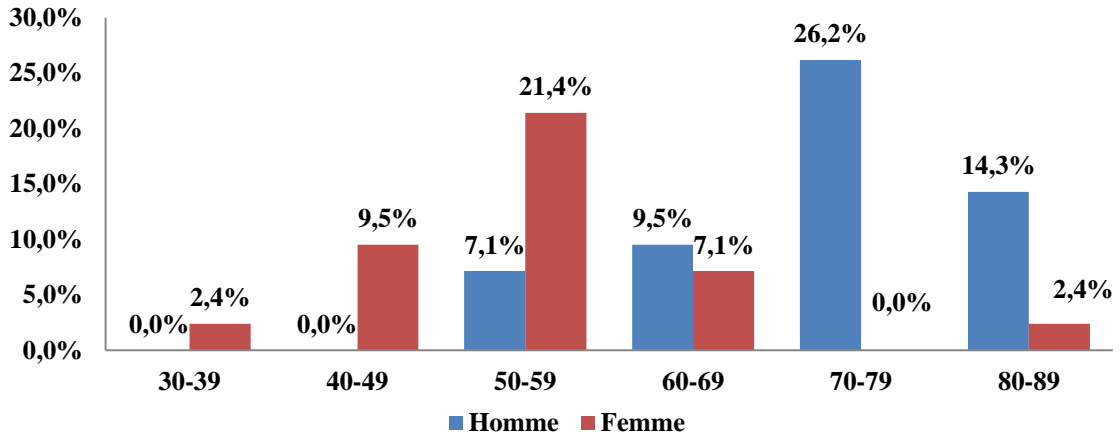


Figure 36 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

3.1.4 Répartition des patients selon la profession :

Sur 42 patients, 62% étaient sans-emplois, 21% retraités(e), et les 17% restants étaient des fonctionnaires (voir figure 37).

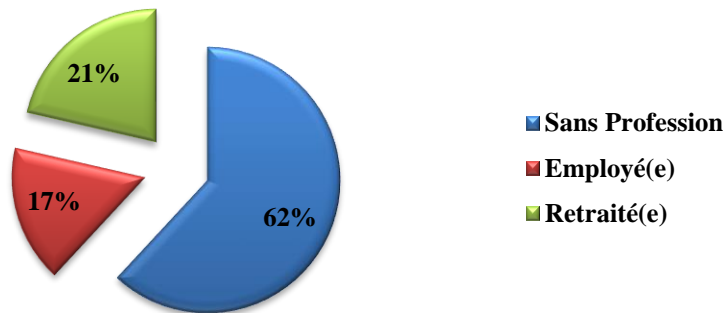


Figure 37: Répartition des patients selon la profession.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.1.5 Répartition des patients selon le lieu de résidence :

Soixante-dix pourcent des malades habitaient à Tlemcen, les 33,3% restants dans les communes de la wilaya de Tlemcen (voir tableau 18).

Tableau 18: Répartition des patients selon le lieu de résidence.

Adresse	Adresse	
	Nombre de patients	Pourcentage
Tlemcen	28	66,7%
Benihediel	2	4,8%
OuledMimoune	1	2,4%
Hennaya	3	7,1%
Ghazaouat	2	4,8%
Sabra	3	7,1%
Sebdou	1	2,4%
Mansourah	1	2,4%
AinGhraba	1	2,4%
Total	42	100%

3.1.6 Répartition des patients selon le niveau socioéconomique :

La grande majorité des patients présentait un niveau de vie moyen tandis que 7% avait un niveau socioéconomique élevé (voir figure 38).

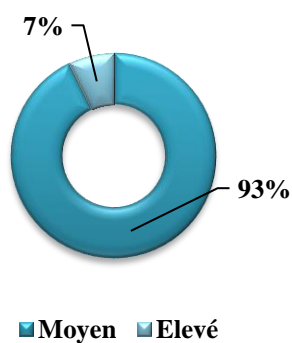


Figure 38: Répartition des patients selon leur niveau socioéconomique.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.1.7 Répartition des patients selon les antécédents généraux :

Près de la moitié des patients avaient une maladie cardiovasculaire (48%), 24 % avaient le diabète, 5% étaient atteints d'hypothyroïdie et des allergies, et pour le cas d'asthme et de l'hyperthyroïdie qui étaient moins fréquents (2% pour chaque pathologie) (voir figure 39).

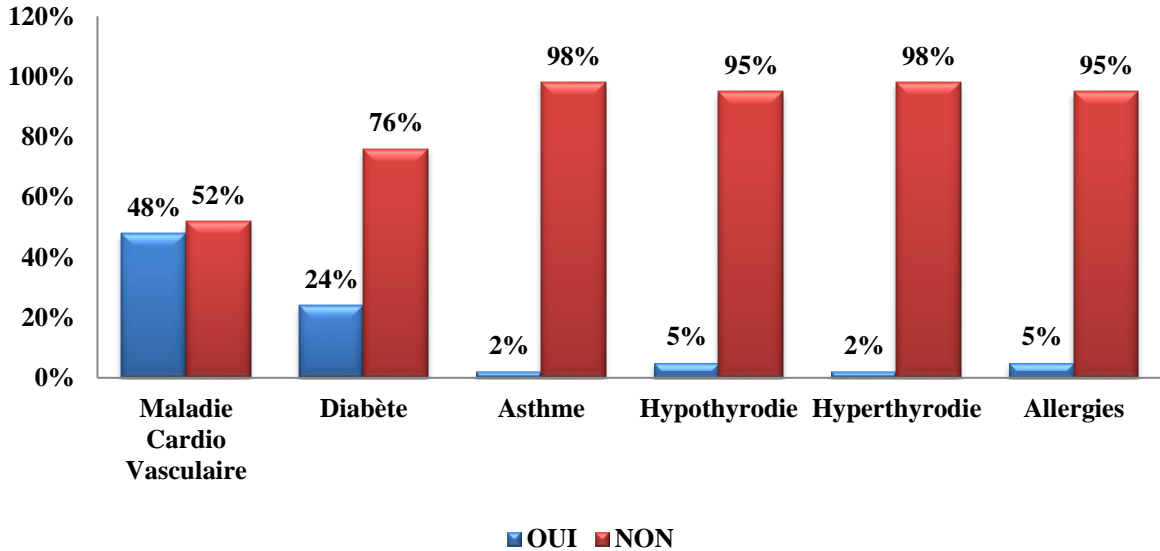


Figure 39 : Répartition des patients selon leurs antécédents généraux.

3.1.6 Répartition des patients selon Les médicaments:

Soixante et un pourcent des patients étaient sous traitements avec une prédominance des médicaments cardio –vasculaires d'une valeur de 35%, et 10% pour les hormones thyroïdiennes (voir figure 40).

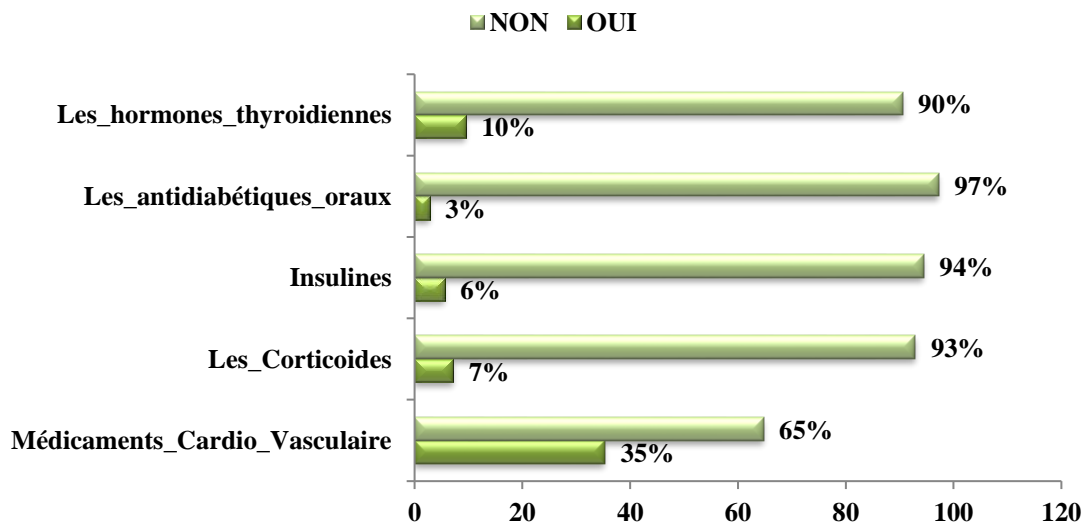


Figure 40: Répartition des patients selon leurs médicaments.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.2 Répartition des patients selon la consommation de tabac et d'alcool :

Plus de la moitié de la population étudiée ne consommait pas de tabac 86% alors que 14% étaient des fumeurs, et une absence totale d'alcoolisme (voir figure 41 et 42).

Consommation de tabac

Consommation d'alcool

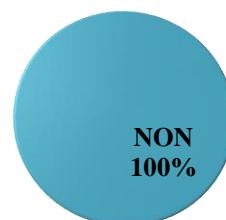
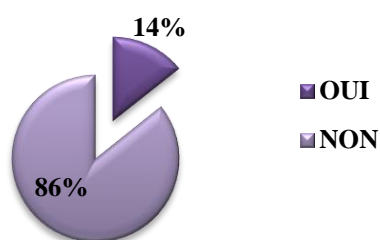


Figure 41 et 42 : Répartition des patients selon la consommation de tabac et d'alcool.

3.3 Répartition des patients selon le motif de consultation stomatologique:

La douleur était le motif de consultation le plus répandu avec un taux de 7% suivi de 5% pour le motif fonctionnel (voir figure 43).

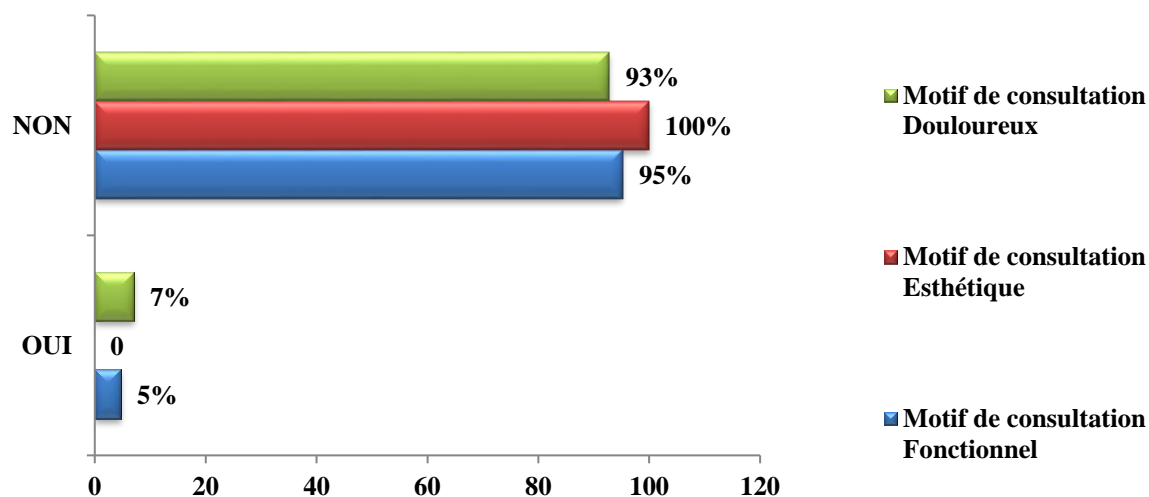


Figure 43: Répartition des patients selon le motif de consultation.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.4 Répartition des patients selon les antécédents stomatologiques :

50% des patients avaient des antécédents stomatologiques dont l'extraction dentaire constituait l'acte le plus fréquemment effectué avec un taux de 39% suivi par 7% pour le détartrage et 4% pour les soins dentaires (voir figure 44).

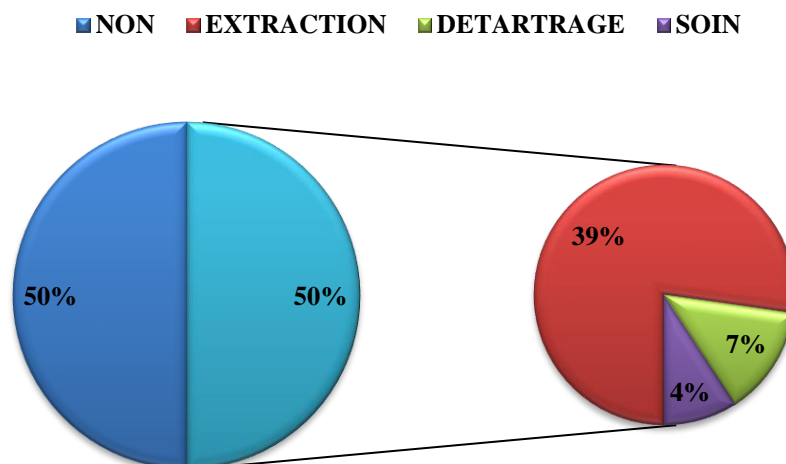


Figure 44: Répartition des patients selon les antécédents stomatologiques.

3.5 Répartition des patients selon l'examen exo buccal :

3.5.1 Répartition des patients selon le jeu condylien et la symétrie faciale :

A l'examen exo buccal on remarque que tous les patients présentaient une symétrie faciale conservée ainsi qu'un jeu condylien symétrique (voir figure 45).

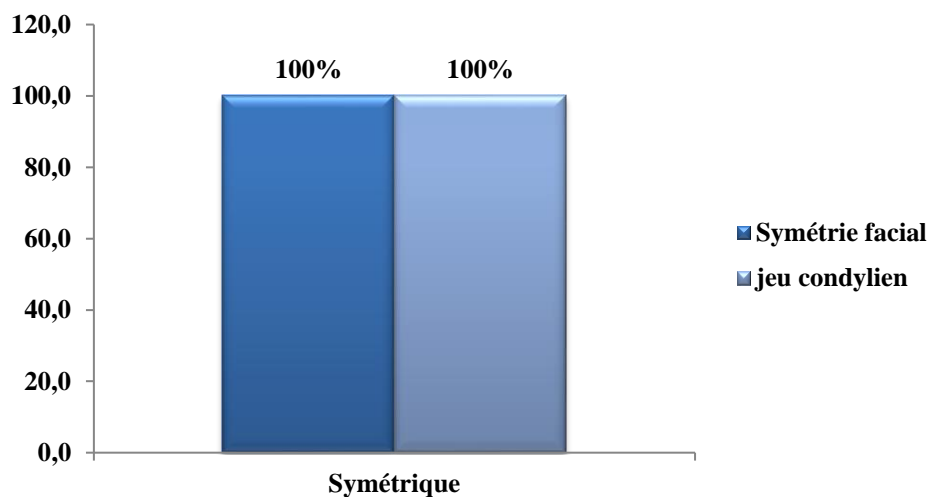


Figure 45 : Répartition des patients selon l'examen exo buccal.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.5.2 Répartition des patients selon l'ouverture buccale :

Soixante-quinze pourcent des patients présentaient une ouverture buccale suffisante et 48% avaient un chemin d'ouverture droit (voir figure 46).

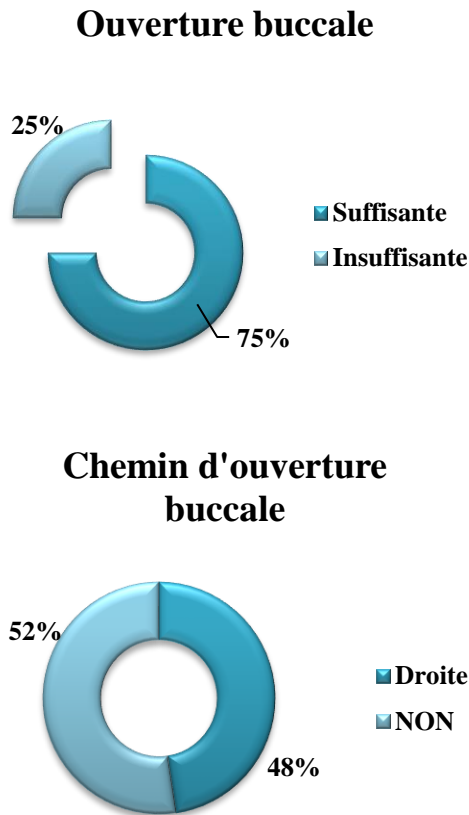


Figure 46: Répartition des patients selon l'ouverture buccale.

3.5.3 Répartition des patients selon la coloration des téguments :

Quatre-vingt-quinze pourcent de la population étudiée présentaient une coloration physiologique des téguments, alors que 05% avaient des colorations au visage (voir figure 47).

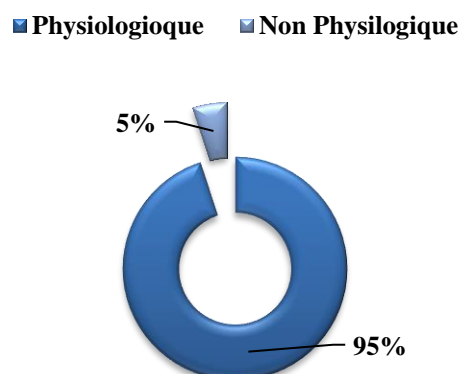


Figure47: Répartition des patients selon la coloration des téguments.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.5.4 Répartition des patients selon les bruits et les douleurs articulaires :

100% des patients ne présentaient aucun bruit articulaire. L'étude montre que 4% des patients présentaient des douleurs au moment de la déglutition et à la mastication (voir tableau 19).

Tableau 19: Répartition des patients selon le bruit et douleurs articulaire.

	Bruit Articulaire		Douleurs	
	N	%	N	%
NON	20	100%	20	100%

3.6 Répartition des patients selon l'examen endobuccale :

3.6.1 Répartition des patients selon l'hygiène buccale et l'indice de plaque :

Cinquante-neuf pourcent des patients présentaient une mauvaise hygiène bucco-dentaire, dont 53,8% présentaient un indice de plaque 02, suivi de 23,1% avec un indice 01 et 15,4 % avec un indice 03 (voir figure 48 et 49).

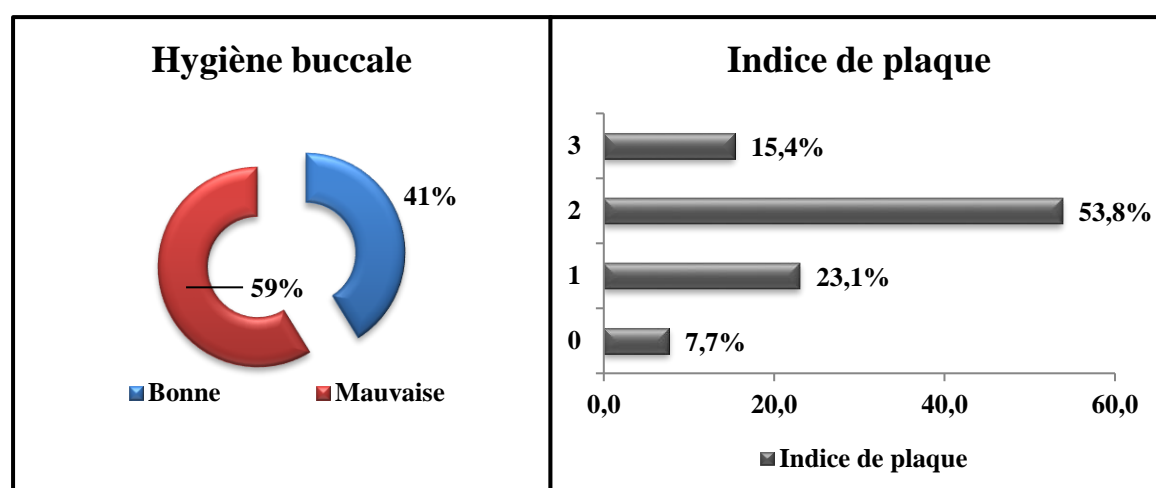


Figure 48 et 49 : Répartition des patients selon l'hygiène buccale et l'indice de plaque.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.6.2 Répartition des patients selon l'état des muqueuses et état de la muqueuse gingivale :

Les résultats montrent que 95% des individus ne présentaient aucune anomalie au niveau des muqueuses, et 58% possédaient une muqueuse gingivale saine (voir figure 50 et 51).

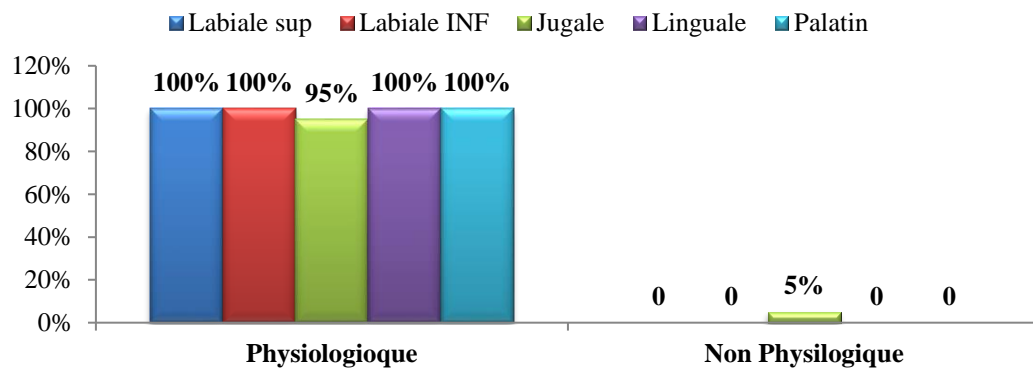


Figure 50 : Répartition des patients selon l'état des muqueuses.

Etat des muqueuses gingivales

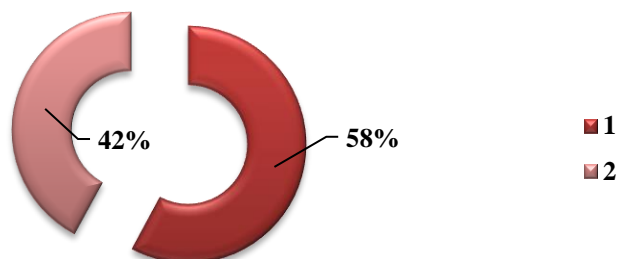


Figure51 : Répartition des patients selon l'état des muqueuses gingivale.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.6.3 Répartition des patients selon la sécheresse buccale :

Seulement 18% des cas présentaient une sécheresse buccale (voir figure 52).

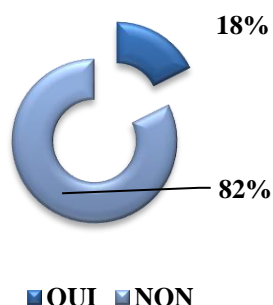


Figure 52: Répartition des patients selon la xérostomie.

3.6.4 Répartition des patients selon la prothèse dentaire :

Tous les patients concernés ne présentaient aucune prothèse traumatisante (voir figure 53).

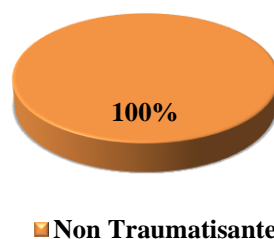


Figure 53: Répartition des patients selon type de prothèses.

3.6.5 Répartition des patients selon la mobilité dentaire et l'occlusion :

Tableau 20: Répartition des patients selon la mobilité dentaire et l'occlusion.

Caractéristiques	Patients N (%)
Mobilité dentaire	
OUI	2(14,3)
NON	12(85,7)
L'occlusion	
Stable	2(33)
Perturbée	4(67)

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.7 Répartition des patients selon l'examen dentaire :

Les résultats montrent que 44% des patients présentaient de (0 - 9) dents sur leur arcade, 33% (20 - 29) dents et 22% (10 - 19) dents sur l'arcade (voir figure 54).

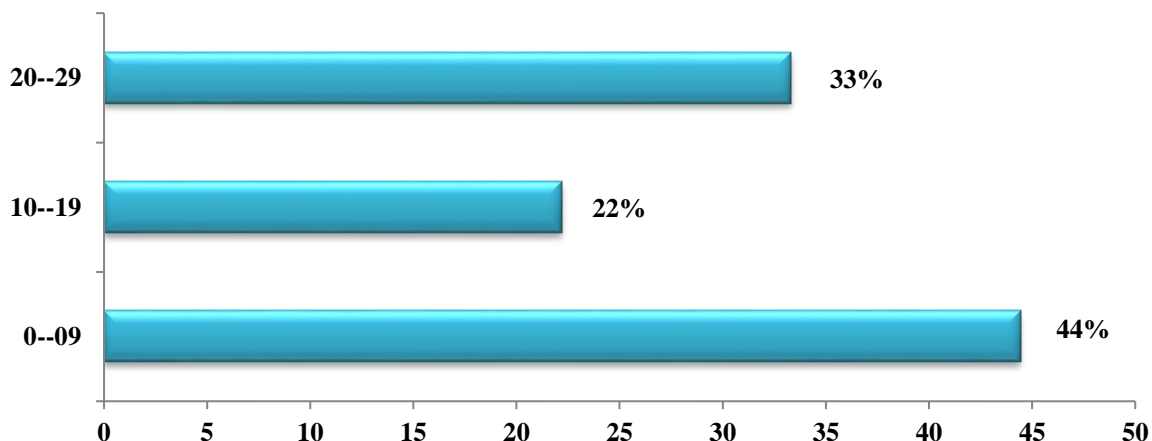


Figure 54: Répartition des patients selon les dents présentes.

3.7.1 Répartition des patients selon les dents cariées, restaurées et obturées:

83% des patients ne possédaient aucune dent cariée, suivi de 06% avec au moins 1 ou 2 dents cariées.

15 patients n'avaient bénéficié d'aucuns soins auparavant alors que 11% avaient au moins 02 dents restaurées et obturées (voir tableau 21).

Tableau 21: Répartition des patients selon les dents cariées, restaurées.

	Dents Cariées		Dents Restaurées		Dents Obturées	
	F	%	F	%	F	%
0 Dent	15	83	15	83	16	89
1 Dent	1	6	1	6	0	0
2 Dents	1	6	2	11	2	11
3 Dents	1	5	0	0	0	0
Total	18	100	18	100	18	100

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.7.2 Répartition des patients selon la remise en état de la cavité buccale et la nature de l'acte :

Cinquante-neuf pourcent avaient bénéficié d'une remise en état avant leur cure de chimiothérapie, et 36% avaient effectué des soins dentaires pendant leurs traitements, les 5% restants après leur traitement (voir figure 55).

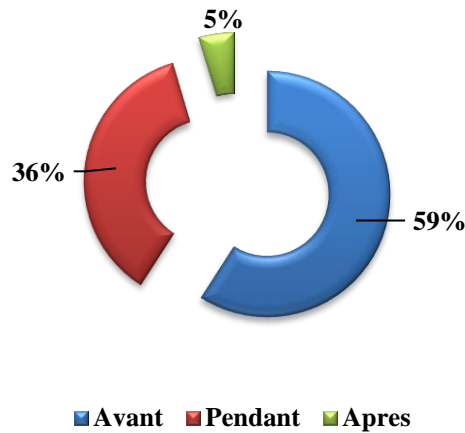


Figure 55: Répartition des patients selon la remise en état de la cavité buccale.

L'extraction dentaire constitue l'acte le plus effectué par les patients avec un pourcentage de 59%, en second lieu des avis dentaire 18% suivi d'un détartrage avec 17% (voir figure 56).

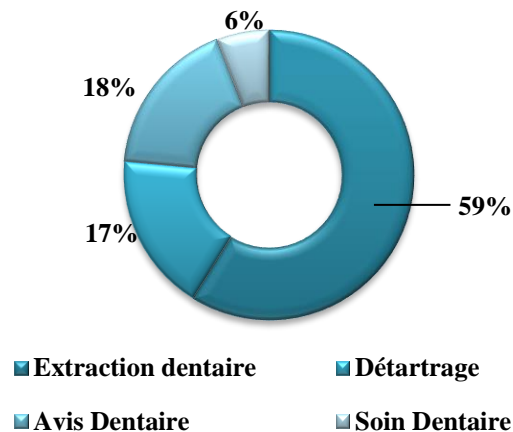


Figure 56 : Répartition des patients selon les actes dentaires.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.8 Répartition des patients selon la néoplasie :

3.8.1 Répartition des patients selon le type de néoplasie :

Tous les patients concernés par notre étude présentaient une néoplasie maligne avec une valeur importante pour la néoplasie de la prostate 57%, suivi de la néoplasie du sein avec un taux de 36% (voir figure 57).

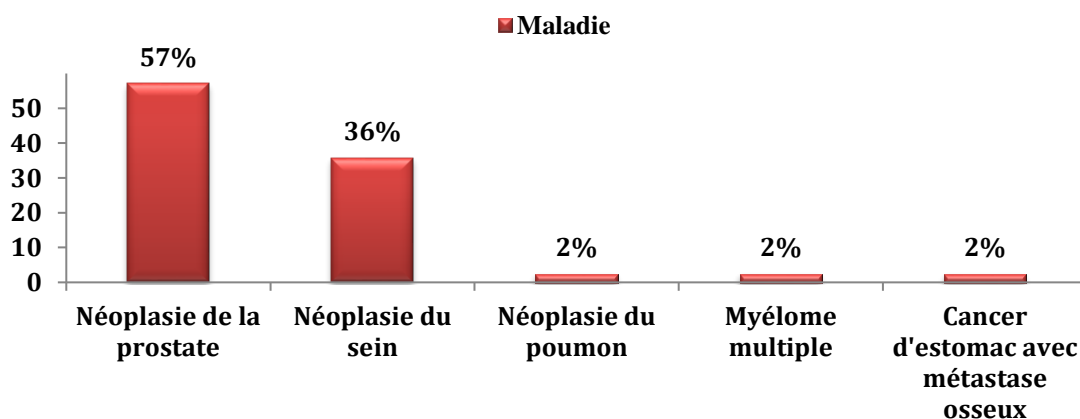


Figure 57: Répartition des patients selon la pathologie et son type.

3.8.2 Répartition des patients selon la date d'apparition de la néoplasie:

Soixante pourcent des patients avaient découvert leurs maladies dans les 04 années précédentes (2021-2025) (voir figure 58).

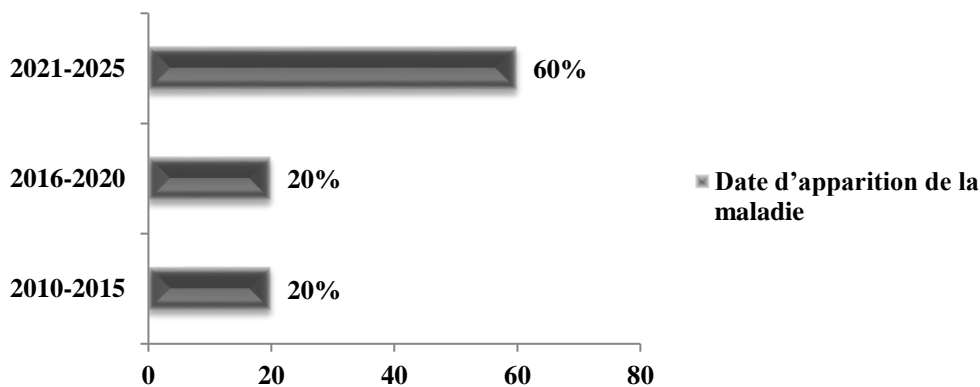


Figure 58: Répartition des patients selon la date d'apparition de la maladie.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.8.3 Répartition des patients selon les molécules et leurs voies d'administrations :

76,2 % des malades étaient sous Dénozumab suivi de 40,5% avec pour traitement Zometa et les 21,4 % restants étaient sous Zytiga (voir figure 59).

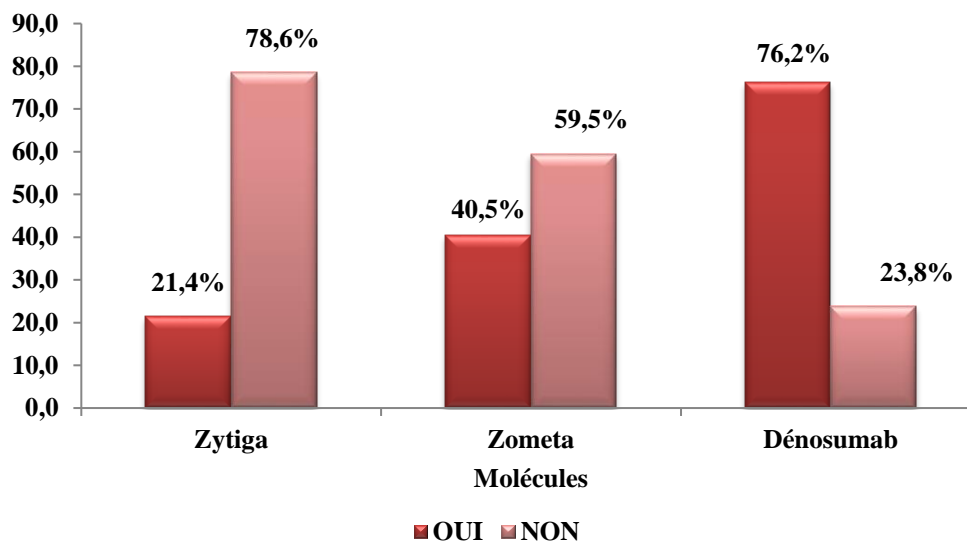


Figure59 : Répartition des patients selon les molécules.

Pour la voie d'administration, 55% des malades bénéficiaient du Dénozumab par voie injectable, et 45% pour Zytiga et Zometa par voie orale (voir figure 60).

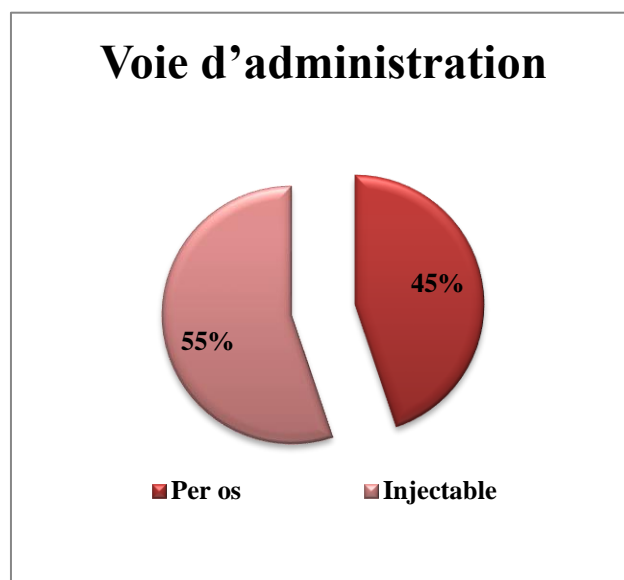


Figure 60 : Répartition des patients selon la voie d'administration.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.8.4 Répartition des patients selon la durée du traitement :

La grande partie des patients (75%) étaient en cours de traitement anti résorptifs, 20% présentaient une durée de traitement entre 1 an et plus de 2 ans et les 05 % restants une durée de 02 ans (voir figure 61).

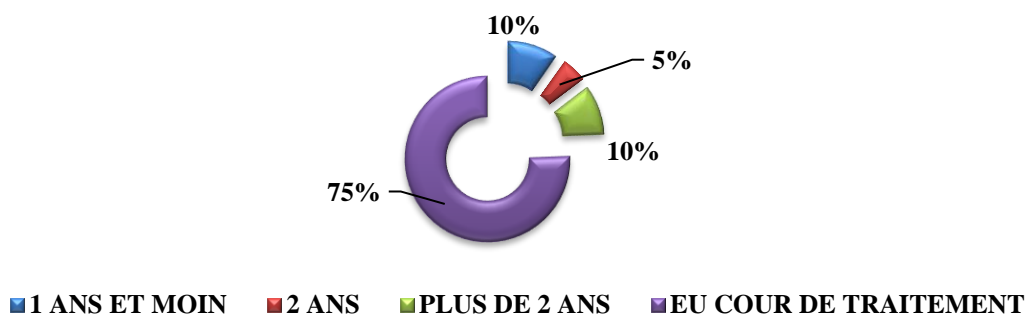


Figure 61: Répartition des patients selon la durée du traitement.

3.8.5 Répartition des patients selon la méthode de traitement :

La chimiothérapie était la méthode de traitement la plus fréquente chez ces patients avec un taux de 21,4% (voir figure 62).

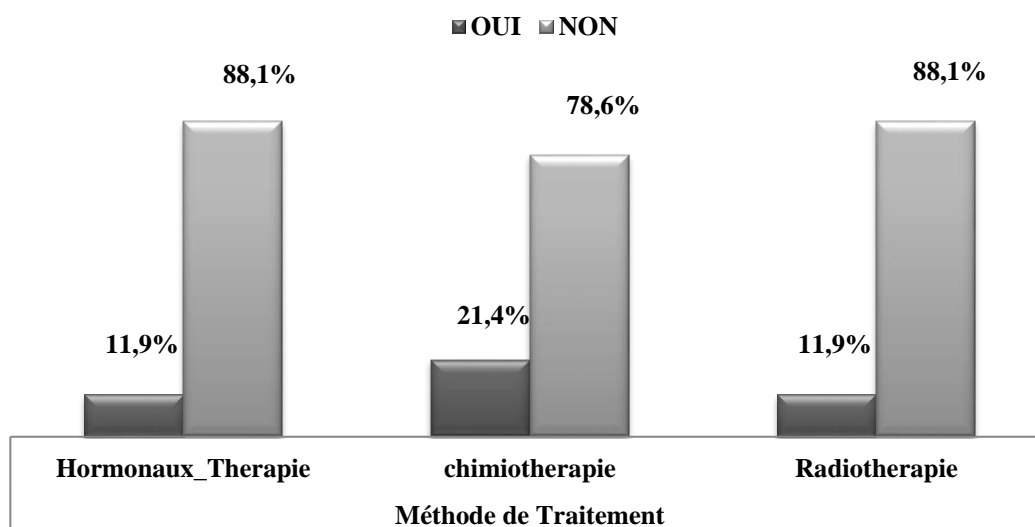


Figure 62: Répartition des patients selon la méthode de traitement.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.8.6 Répartition des patients selon l'ancienneté du traitement :

Cinquante pourcent étaient de nouveaux patients qui avaient débuté leurs traitements les 02 années précédentes, alors que 55% des patients avaient terminé leurs cures en 2024 (voir figure 63 et 64).

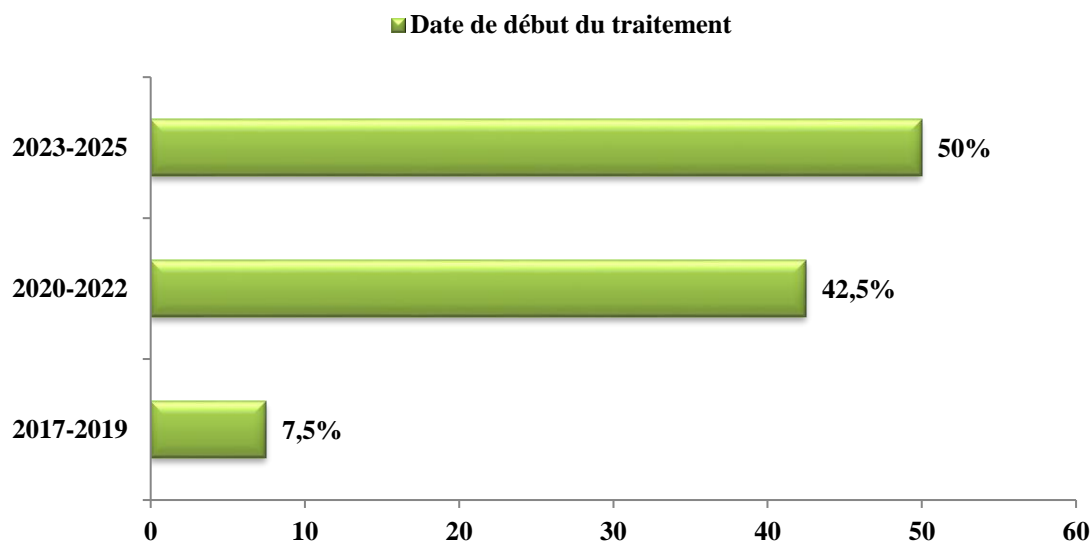


Figure 63 : Répartition des patients selon la date de début de traitement.

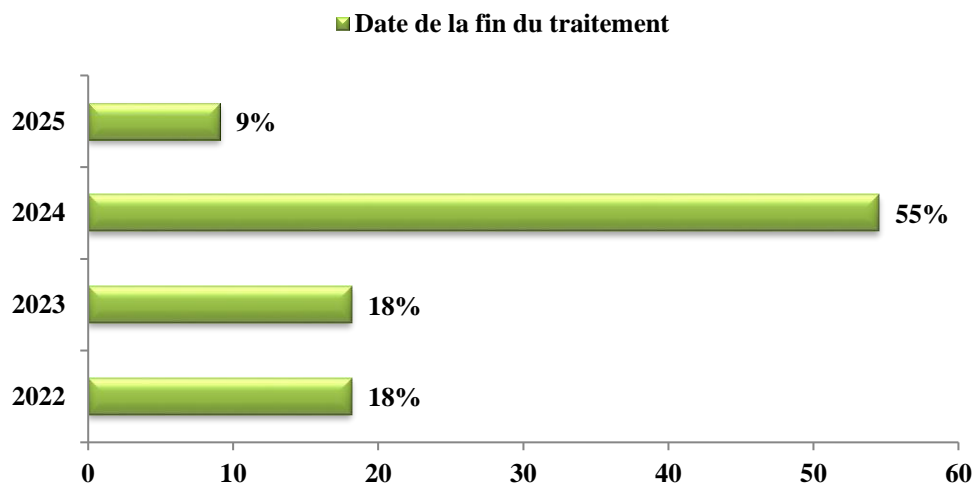


Figure 64 : Répartition des patients selon la date de fin de traitement.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.9 Répartition des patients selon l'OCNM :

3.9.1 Répartition des patients selon le mode ; Délai ; site et stade d'apparition de l'OCNM :

L'étude montre que le mode d'apparition était spontané dans 25% des cas et 75% provoqué par une manœuvre dentaire. Le site préférentiel de la lésion était la mandibule avec un taux de 50% et l'autre moitié concerne le maxillaire seul et maxillaire / mandibule associé. Seulement 2% des patients présentaient des lésions de type expositions osseuses.

Le tableau montre que le délai d'apparition de l'OCNM était entre (7 à 23) cycles des molécules antirésorptifs avec un pourcentage de 50% (voir tableau 22).

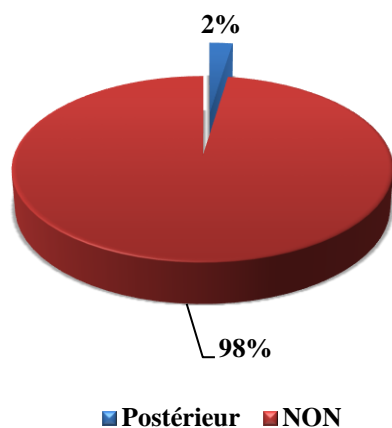
Tableau 22: Répartition des patients le mode; délai ; site et stade d'apparition de L'OCNM.

Caractéristiques	Patients N (%)
Mode d'apparition	
Spontané	1(25)
Provoqué	3(75)
Délai d'apparition (combien de cycles de Bps)	
7	1(50)
23	1(50)
Le site de la lésion	
Max	1(25)
Mdb	2(50)
Max et Mdb	1(25)
Staded'OCNM	
Stade0	1(25)
Stade1	2(50)
Stade4 au maxillaire etStade1 à la mandibule	1(25)

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

Le siège de prédilection de la lésion au niveau du maxillaire était au secteur postérieur avec un taux de 2%, contrairement à la mandibule où le site était le secteur antérieur avec un taux semblable de 2% (voir figure 65).

Siège de la lésion Maxillaire



Siège de la lésion Mandibulaire

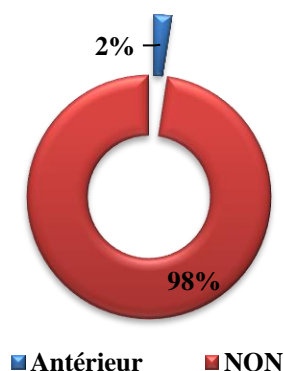


Figure65: Répartition des patients selon le siège de la lésion.

3.9.2 Répartition des patients selon la date d'apparition de l'OCNM :

Parmi 42 patients on note 3 patients qui avaient développé une OCNM avec un taux de 33,3% entre l'année 2024-2025 (voir tableau 23).

Tableau 23 : Répartition des patients selon la date d'apparition.

		F	%
Les dates	02/01/2024	1	33,3
	08/10/2024	1	33,3
	01/30/2025	1	33,3
	Total	3	100,0

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.10 Répartition des patients selon les facteurs associés à l'OCNM :

3.10.1 Répartition des patients selon le geste pratiqué :

Le geste pratiqué type extraction dentaire constitue un facteur de risque pour le développement de la lésion avec un taux de 75% (voir figure 66).

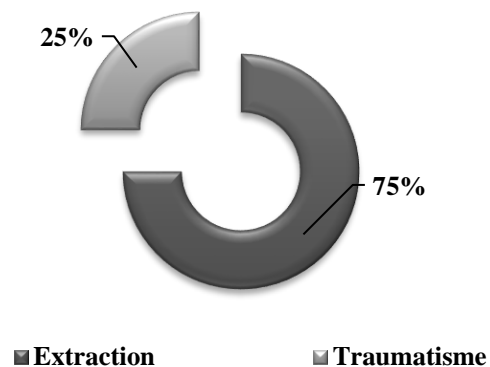


Figure 66 : Répartition des patients selon le geste pratiqué.

3.10.2 Répartition des patients selon la cicatrisation d'alvéole après l'extraction :

75% des malades consultaient avec un alvéole bien cicatrisé (voir figure 67).

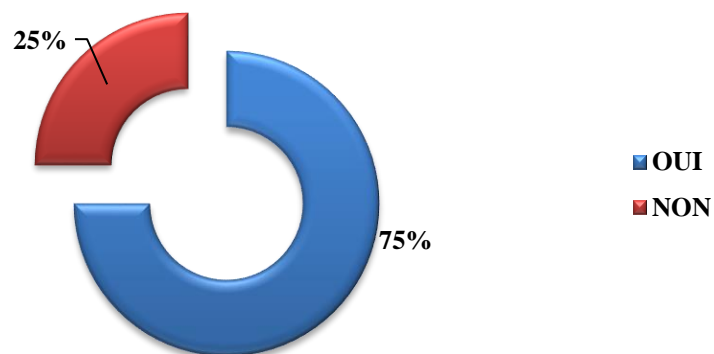


Figure 67 : Répartition des patients selon l'alvéole non cicatrisé.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.10.3 Répartition des patients selon la cicatrisation de l'alvéole et les signes associés :

01 seul patient a développé une ulcération gingivale.

L'exposition osseuse seule ou associé à une infection constitue le signe le plus rencontré de l'OCNM chez 02 patients avec un taux de 50%.

Pas de notion de perte de sensation chez ces patients.

Absence de douleurs (voir tableau 24).

Tableau 24: Répartition des patients selon la cicatrisation de l'alvéole et les signes associés.

		F	%
La cicatrisation de l'alvéole	Ulcération Gingival	1	100,0
les signes associés	Exposition osseuses	1	50,0
	Exposition Avec Infection	1	50,0
	Total	2	100,0
la paresthésie ou anesthésie du site	NON	1	100,0
les douleurs	NON	1	100,0

3.11 Répartition des patients selon les examens complémentaires :

3.11.1 Répartition des patients selon l'imagerie médicale :

16,7% des patients ont effectués des radiographies panoramiques dentaires (voir figure 68).

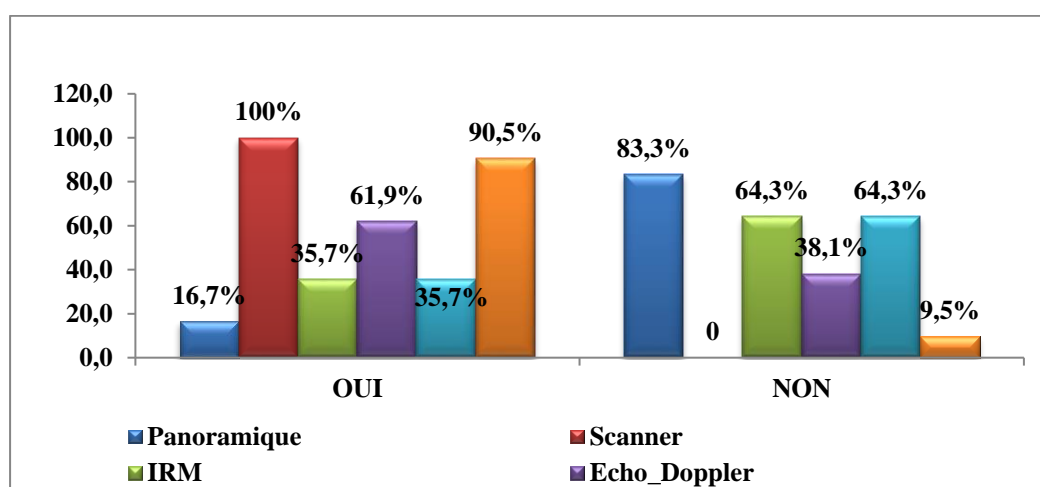


Figure 68 : Répartition des patients selon l'imagerie médicale.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.11.2 Répartition des patients selon les examens biologiques :

Tous les patients ont bénéficié d'un examen biologique complet avec une prédominance de l'examen FNS (97,6%) (Voir figure 69).

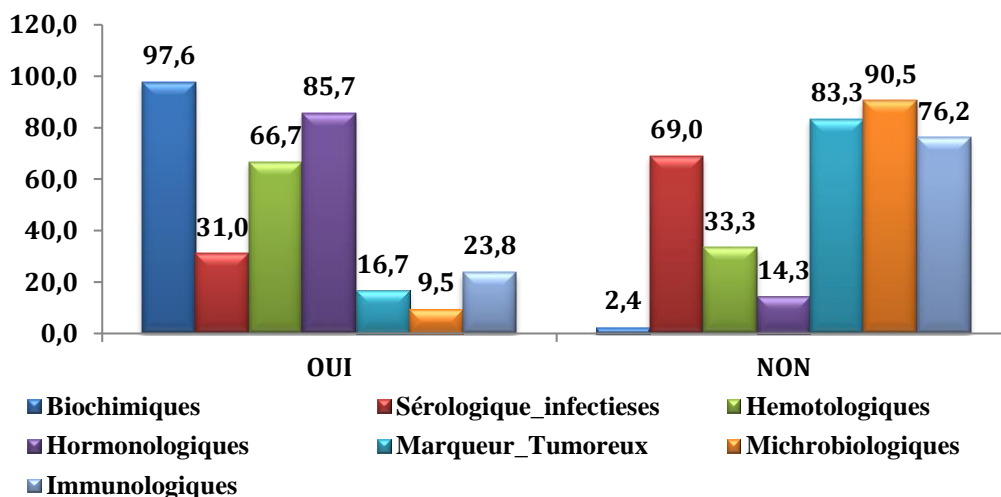


Figure 69 : Répartition des patients selon les examens biologiques.

3.11.3 Répartition des patients selon les examens anatomopathologiques :

98% des patients avaient effectué un examen anatomopathologique pour la biopsie.

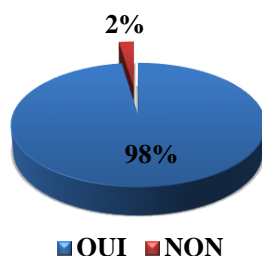


Figure 70: Répartition des patients selon l'examen anatomopathologique.

3.12 Répartition des patients selon le diagnostic :

3.12.1 Répartition des patients selon l'OCNM et le stade de l'OCNM :

34% des patients étaient au stade 0 d'OCNM, alors que 33% étaient au stade 1, et 33% restants avec un stade 4 au maxillaire et stade 1 à la mandibule.

20% des patients avaient développé une OCNM.

25% des patients sous antirésorbeurs présentaient une lésion type OCNM stade 0 alors que 50% présentaient une OCNM stade 01 et enfin 25% une OCNM au stade 4 au maxillaire supérieur et stade 1 à la mandibule (voir tableau 25).

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

Tableau 25 : Répartition des patients selon l'OCNM et stade de l'OCNM.

Caractéristiques	Patients (%)
OCNM	
OUI	(20)
NON	(80)
Patient sous BP avec OCNM avérée	
Stade 0	(25)
Stade 1	(50)
Stade 4 au maxillaire et Stade 1 à la mandibule	(25)

3.13 Répartition des patients selon l'âge et la pathologie :

07 patientes qui avaient une néoplasie du sein (46,7%) étaient âgées entre (50 - 59) ans, tandis que 11 patients qui présentaient un néoplasie de la prostate (45,8%) étaient âgés de (70 - 79) ans (voir tableau 26).

Tableau 26 : Répartition des pathologies en fonction de l'âge.

			Age * pathologie					Total
			Pathologie					
Age		N	Néoplasie de la prostate	Néoplasie du sein	Néoplasie du poumon	Myélome multiple	Cancer d'estomac avec métastase osseux	
			30 - 39	N	0	1	0	0
	%	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%	0,0%	2,4%	
40 - 49	N	0	4	0	0	0	4	
	%	0,0%	26,7%	0,0%	0,0%	0,0%	9,5%	
50 - 59	N	3	7	1	0	1	12	
	%	12,5%	46,7%	100,0%	0,0%	100,0%	28,6%	
60 - 69	N	4	3	0	0	0	7	
	%	16,7%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%	
70 - 79	N	11	0	0	0	0	11	
	%	45,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	26,2%	
80 - 89	N	6	0	0	1	0	7	
	%	25,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	16,7%	
Total		N	24	15	1	1	1	42
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

La valeur de khi-carré est inférieure à 0,5 ce qui indique qu'il existe une relation significative entre l'âge et la pathologie en effet plus l'âge augmente plus le risque de développer la maladie s'accroît. Pour les hommes âgés de plus de 50 ans, l'incidence de la maladie atteint environ 45%. De plus, chez les femmes, une augmentation de l'incidence de la maladie est observée à partir de l'âge de 40 ans par rapport aux autres tranches d'âge (voir tableau 27).

Tableau 27 : Test de khi-carré selon l'âge et la pathologie.

VARIABLES	G.AGE
PATHOLOGIE	Khi-carré de Pearson
	33,596
	SIG
	0,029

3.14 Répartition des patients selon l'âge et l'OCNM :

L'OCNM a été observée chez les patients dont la tranche d'âge est comprise entre (70-79) ans et (80-89) ans (voir figure 71).

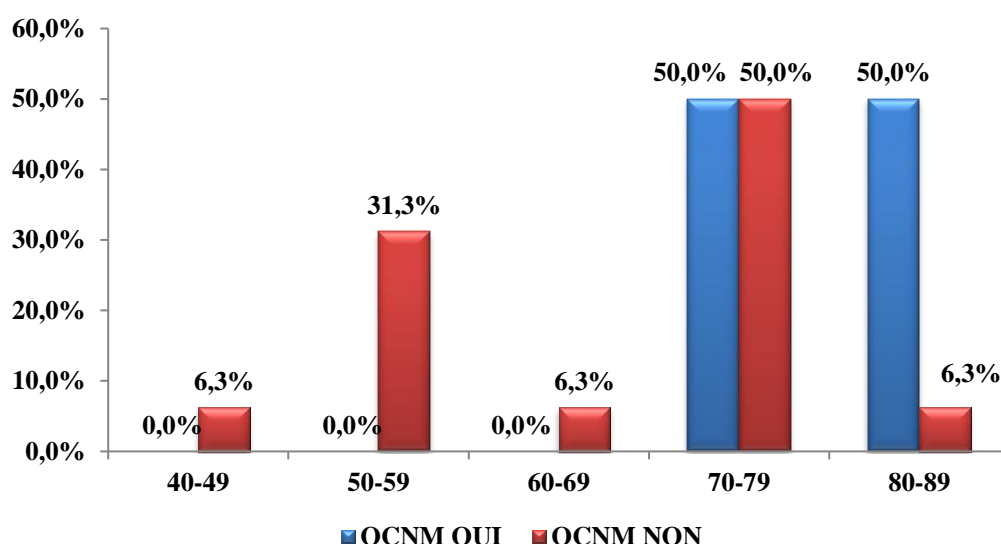


Figure 71: Répartition de l'OCNM en fonction de l'âge.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.15 Répartition des patients sous traitement avec OCNM en fonction de l'âge :

La tranche d'âge des patients sous traitement et qui avaient développé une OCNM était entre (80- 89) ans (voir figure 72).

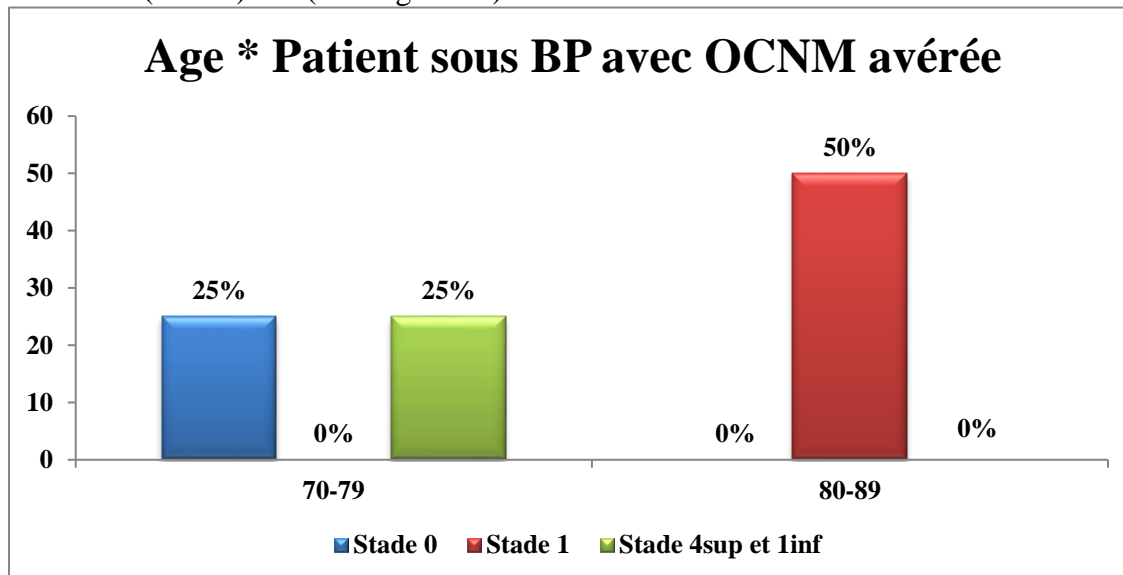


Figure 72 : Répartition des patients sous traitement avec OCNM en fonction de l'âge.

3.16 Répartition des patients selon la profession et l'OCNM :

50% des patients qui avaient développé une OCNM étaient des retraité(e)s et sans profession (voir figure 73).

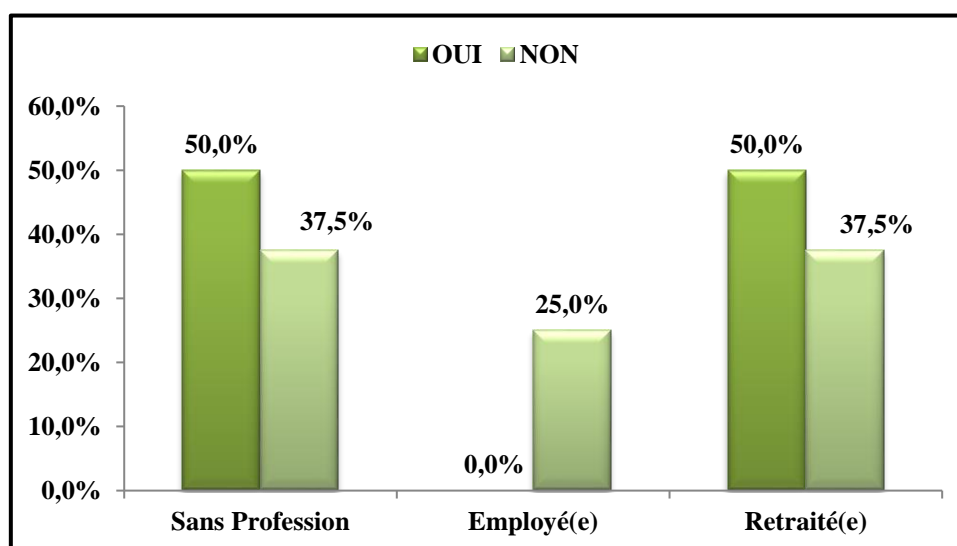


Figure 73: Répartition de l'OCNM en fonction de la profession.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.17 Répartition des patients selon le sexe et l'OCNM :

On note 75% d'hommes qui avaient développé une OCNM contre 25 % des femmes (voir figure 74).

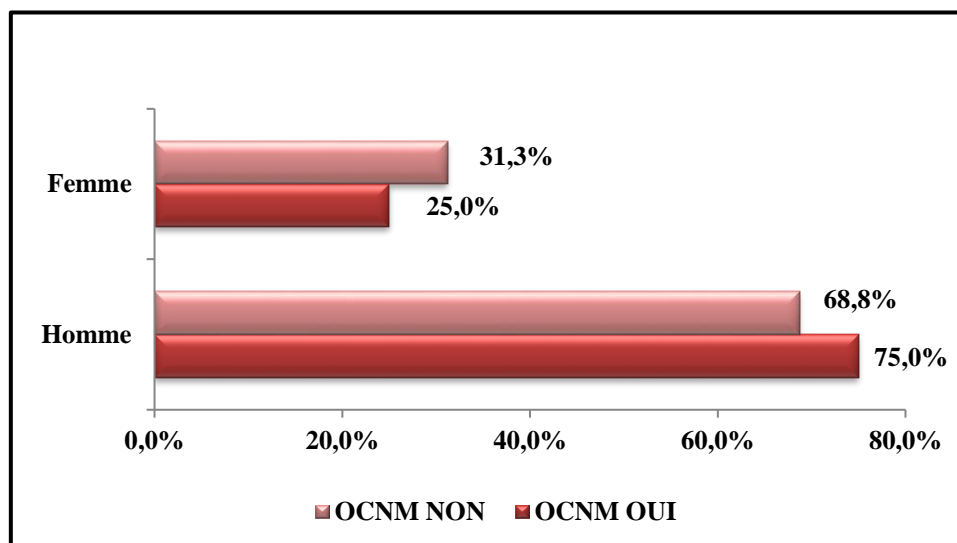


Figure 74: Répartition de l'OCNM en fonction du sexe.

Tableau 28 : Test de khi-carré selon le sexe et l'OCNM.

VARIABLES	SEXE
OCNM	Khi-carré de Pearson 42,000
	SIG 0,000

3.18 Répartition des patients selon l'état général et l'OCNM :

Les résultats montrent que les patients cancéreux avaient développé une OCNM avec un taux de 20% suivi de 15% des cas d'OCNM chez les patients atteints de pathologie cardio-vasculaire (voir figure 75).

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

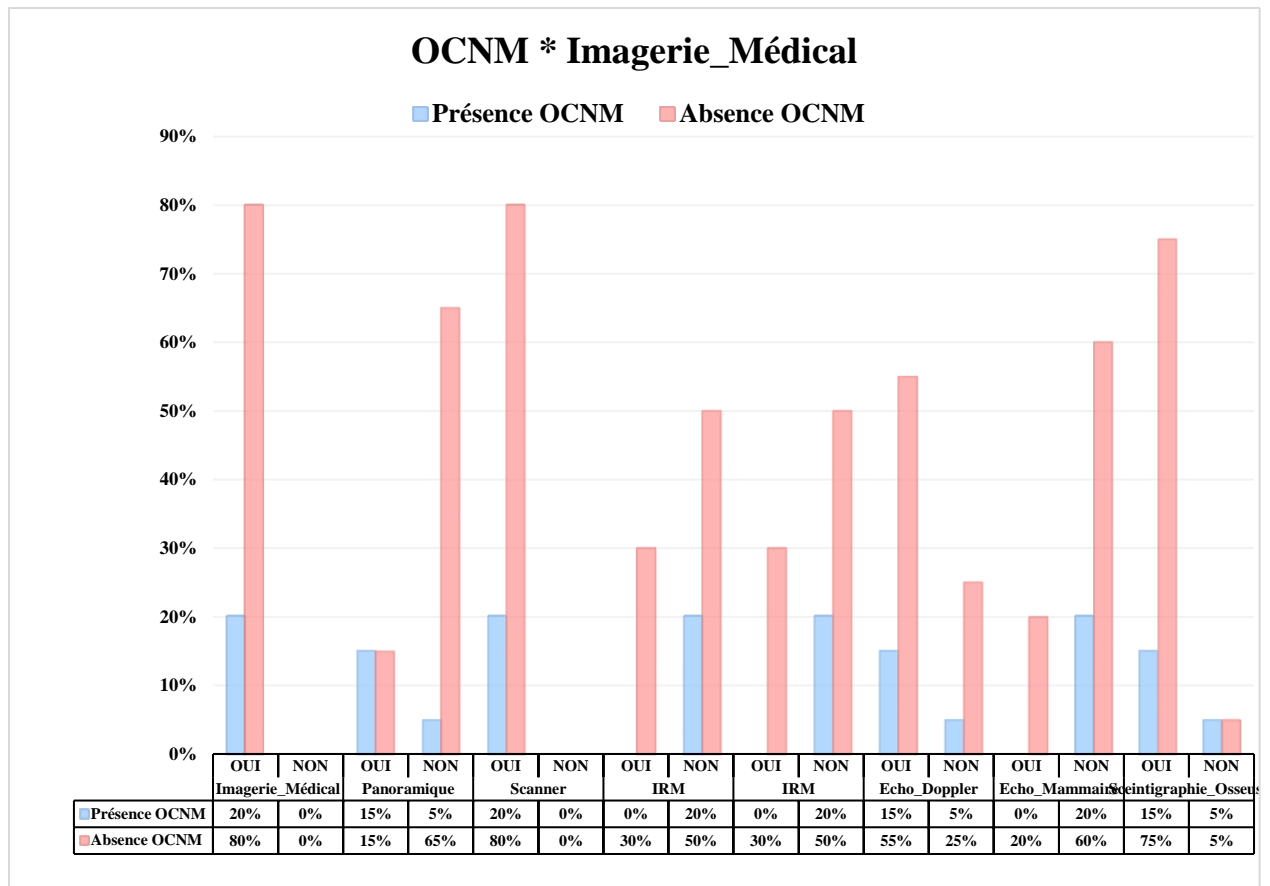


Figure 75 : Répartition de l'OCNM en fonction de l'état général.

3.19 Répartition des patients selon le type de néoplasie et l'OCNM :

75% des patients qui présentaient une OCNM avaient une néoplasie de la prostate tandis que 25 % avaient un myélome multiple (voir figure 76).

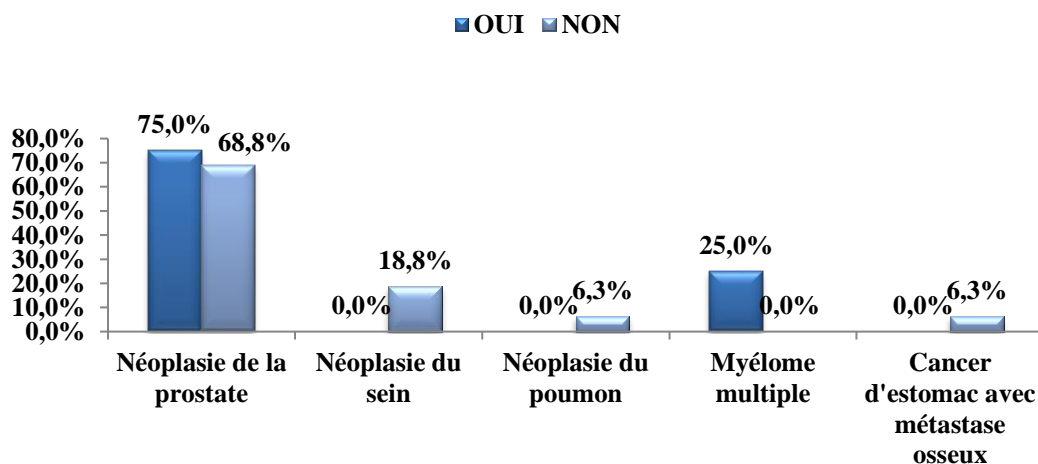


Figure 76 : Répartition de l'OCNM en fonction de la néoplasie.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.20 Répartition des patients selon la molécule administrée et l'OCNM :

Selon les molécules administrées on note que seulement 20% des cas avaient développé une OCNM, les patients sous ZOMETETA 5%, sous DENOSUMAB 20 %, alors que pour ZYTIGA aucun patient n'a eu d'OCNM (voir figure 77 et 78).

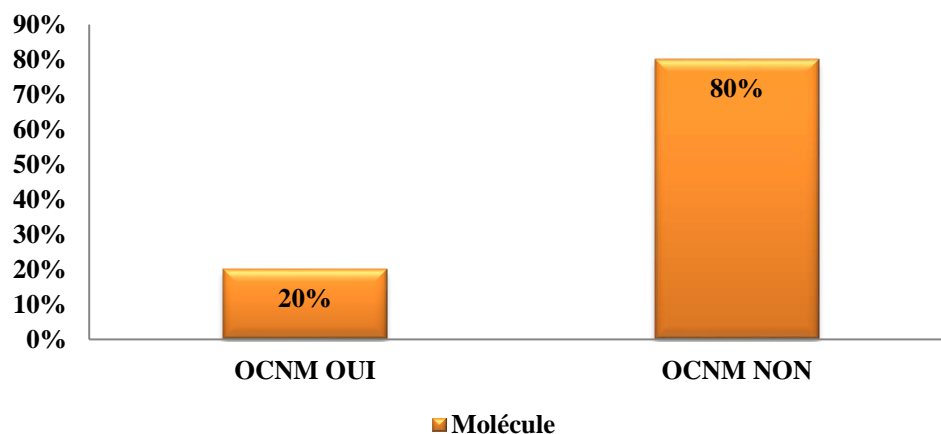


Figure 77 : Répartition de l'OCNM en fonction des molécules.

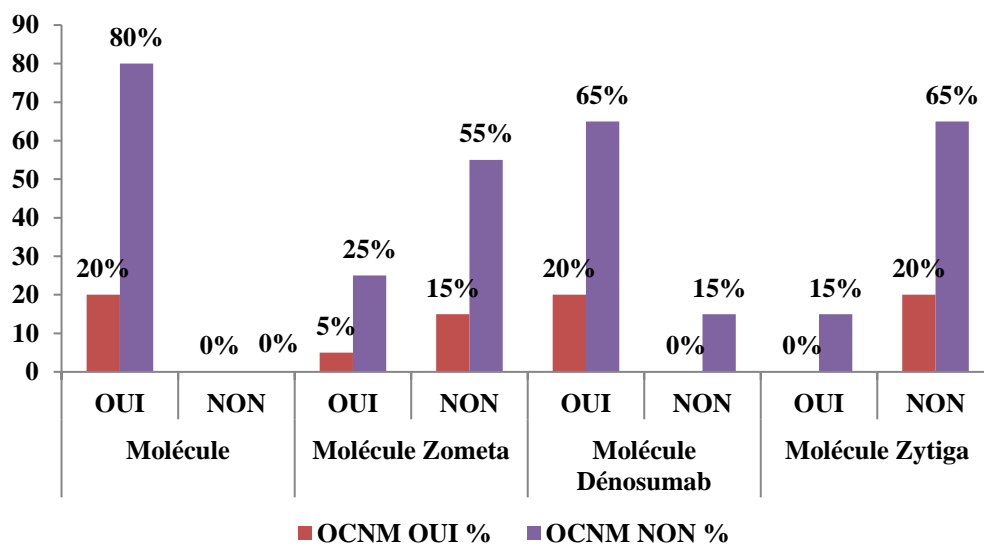


Figure 78 : Répartition de l'OCNM en fonction de la molécule.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.21 Répartition des patients selon la durée de traitement et l'OCNM:

Selon la durée du traitement on observe que 15% des cas avaient développé une OCNM au cours de leurs traitements, en revanche 5% l'ont eu après une durée de 02 ans (voir figure 79).

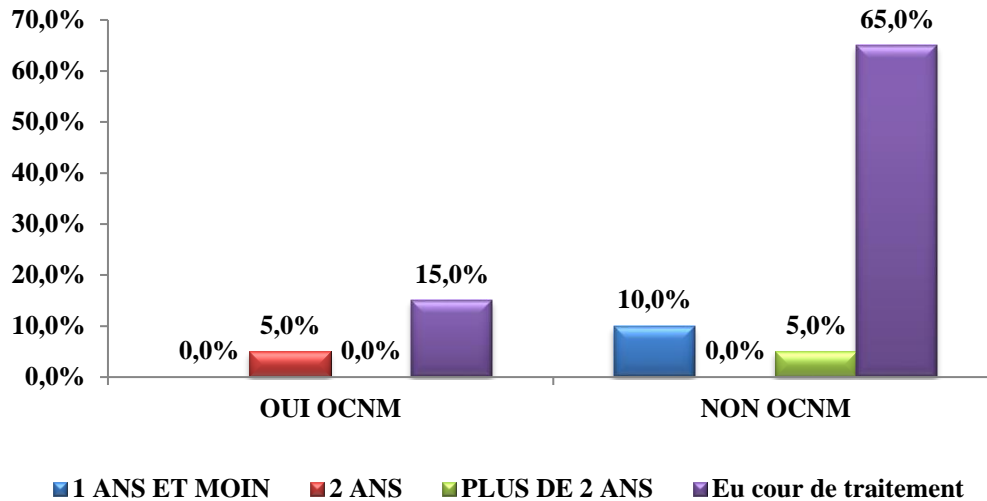


Figure 79 : Répartition de l'OCNM en fonction de la durée du traitement.

3.22 Répartition des patients selon l'OCNM et la remise en état de la cavité buccale:

16% des patients avaient développé une OCNM suite à une remise en état buccodentaire pendant leur traitement suivi de 05% des cas d'OCNM pour ce qui avaient fait leur remise en état de la cavité buccale après le traitement (voir figure 80).

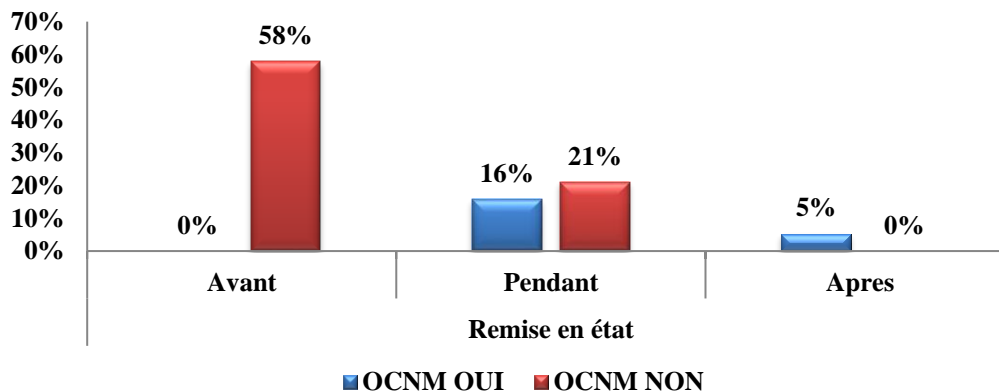


Figure 80: Répartition de l'OCNM en fonction de la remise en état de la cavité buccale.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.23 Répartition des patients selon la nature de l'acte dentaire et l'OCNM :

19% des patients qui avaient développé une OCNM avaient effectué une extraction dentaire, suivi de 6% qui avaient bénéficié de soins dentaires (voir figure 81).

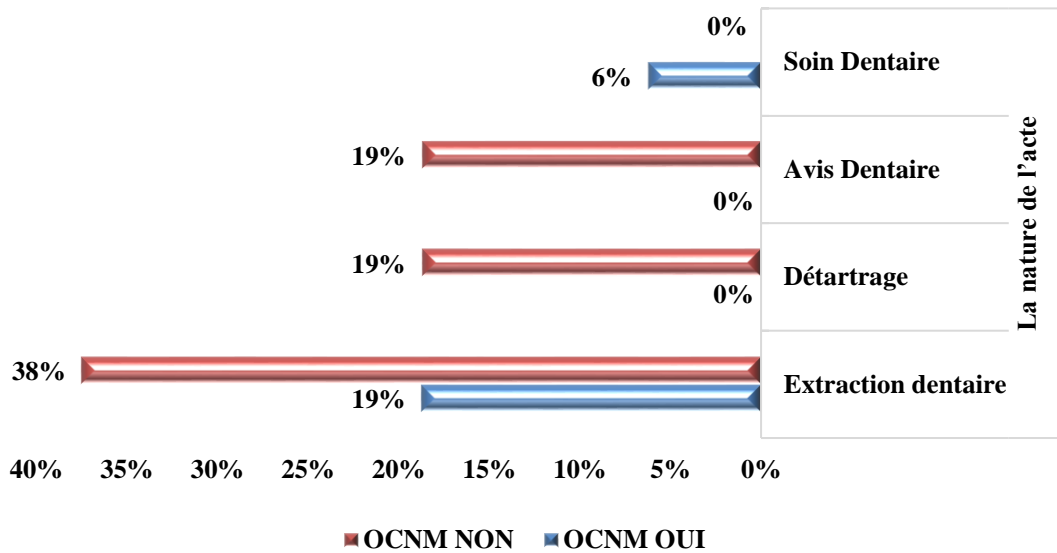


Figure 81 : Répartition de l'OCNM en fonction de la nature de l'acte.

3.24 Répartition des patients selon les facteurs dentaires et l'OCNM :

Présence d'OCNM chez 06% des patients qui présentaient une sécheresse buccale.

Pour la mobilité dentaire, aucun patient n'a eu d'OCNM.

75% des patients avec une OCNM avaient un alvéole non cicatrisé.

6% des patients avec une OCNM possédaient des facteurs anatomiques (voir figure 82).

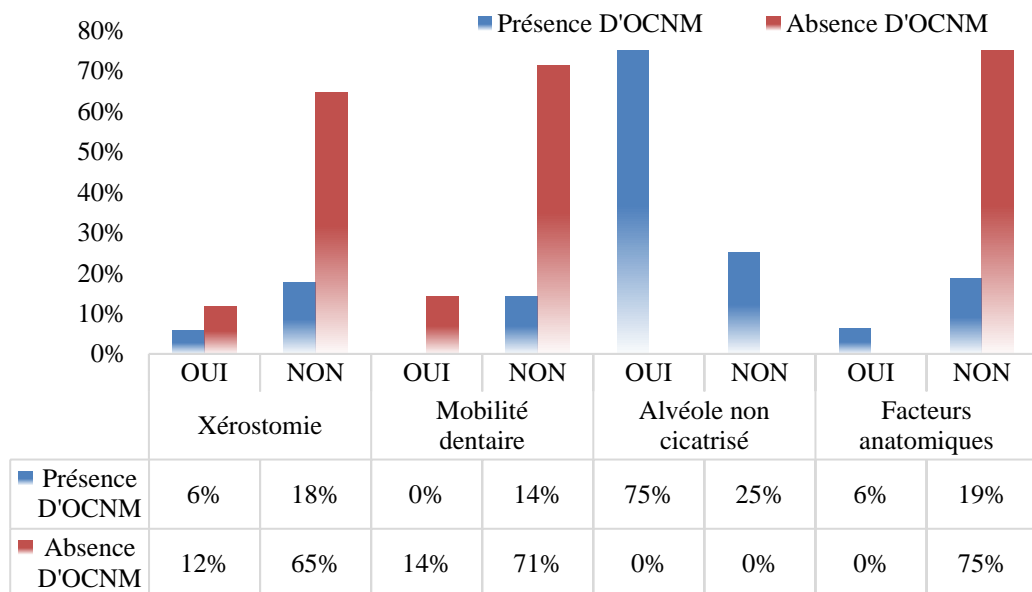


Figure 82: Répartition de l'OCNM en fonction des facteurs dentaires.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétation

3.25 Répartition des patients selon L'OCNM et son stade :

25% des patients avaient une OCNM au stade 0.

50% étaient au stade 01.

25% restants étaient au stade 4 au maxillaire et stade 1 à la mandibule (voir figure 83).

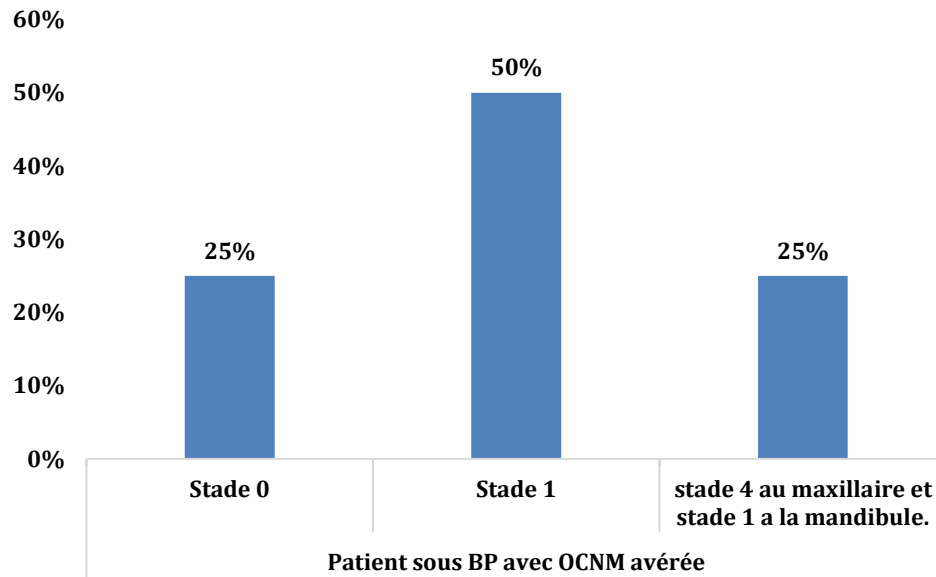


Figure 83 : Répartition de l'OCNM en fonction de son stade.

Chapitre 4 :
Discussion

Chapitre 4 : Discussion

4.1 Discussion :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale réalisée au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales et le service d'oncologie CHU Tlemcen durant une période de 08 mois allant d'Octobre 2024 jusqu'au 31 Mai 2025.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'incidence de survenue de l'OCNM des mâchoires induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse.

Pour atteindre cet objectif, 42 patients ont été inclus après satisfaction des critères d'inclusions.

-En fonction du sexe, nous avons remarqué une prédominance masculine (57% hommes et 43% femmes). Cette dernière est liée surtout à la fréquence du cancer de la prostate dans notre population étudiée.

Nos résultats sont incohérents avec une étude de **Stieger Valentin 2022[80]**, qui révèle une prédominance féminine ceci s'explique également par le fait que l'ostéoporose est une pathologie majoritairement féminine et qu'elle survient après la ménopause.

Ainsi pour l'étude de **Ykhlef 2022[4]**, qui a rapporté une prédominance féminine de 86 % suite à la fréquence élevée du cancer du sein dans l'étude réalisée.

-La moyenne d'âge est de 64,88 ans avec une tranche d'âge majoritaire entre 50 et 59 ans.

Nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux retrouvés dans d'autres études mais reste comparable avec deux études **Holtman (2018)[81]** qui a rapporté l'âge moyen de 63 ans, alors qu'il est de 62,6 ans dans celle de **Henry (2011) [82]**.

Nos résultats ne coïncident pas avec l'étude de **Ykhlef (2022)[4]**, qui a rapporté un âge moyen de 53,76 ans.

-On remarque que la majorité des patients présentent un niveau socio-professionnel moyen ce qui peut expliquer le manque d'éducation à propos des moyens de prévention, l'hygiène de vie ainsi qu'à une bonne santé buccodentaire.

-Pour les antécédents généraux, tous les patients de cette étude présentaient un cancer ainsi qu'une autre pathologie en parallèle telle que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypothyroïdie etc. Ceci peut être expliqué du fait que la population étudiée est très âgée d'où la multitude de facteurs de risque.

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de **Ykhlef (2022)[4]** et **Boffano et al. (2024)[83]**.

-Seulement 14% de la population étudiée présente un tabagisme actif ainsi qu'une absence totale de consommation d'alcool.

Sachant que le tabagisme peut engendrer des complications post chirurgicales telles que le retard de cicatrisation et un ralentissement du processus de consolidation osseuse qui sont justifiés par une réduction de la microcirculation cutanée et une hypoxie causée par le tabac et étant donné que la durée d'exposition du site osseux pourrait être plus longue, on peut établir une corrélation entre cela et un risque accru d'OCNM.

Nos résultats concordent avec l'étude de **Stieger (2022)[80]**, **Ykhlef (2022) [4]**, et **Boffano et al. (2024)[83]**.

Chapitre 4 : Discussion

-L'extraction dentaire représente l'acte le plus effectué chez nos patients avec un taux de 85% suivi de détartrage dentaire pour un taux de 15% et en dernier les soins avec 10%. Ceci peut être expliqué du fait que l'extraction est un acte plus ou moins facile et réalisable en une seule séance ainsi que son cout abordable par rapport aux soins dentaires qui peuvent être longs et onéreux.

Nos résultats ne concordent pas avec l'étude **Bracchi et al.(2023)[84]** qui a trouvé que seulement 9,1% des patients avaient effectués des soins dentaires préventifs.

-Selon nos résultats, 53,8% des patients présentaient une mauvaise hygiène buccodentaire avec un indice plaque de 02 selon ARPA.

Plusieurs études montrent qu'une mauvaise hygiène buccale contribuer au risque d'apparition de l'OCNM, de plus tous nos patients qui ont développé une OCNM ne respectent pas les mesures et les conseils d'hygiène ce qui peut expliquer son implication dans l'augmentation du risque d'ostéonécrose des mâchoires.

Nos résultats concordent avec l'étude de **Ykhlef (2022)[4]**.

-Seulement 3% des patients présentent des lésions endobuccales de type exposition osseuse suite à une extraction dentaire avant d'entamer leurs cures de chimiothérapie. On a temporisé le temps que la muqueuse orale a bien cicatrisée pour commencer la chimiothérapie afin d'éviter l'apparition d'OCNM.

-Une sécheresse buccale et le port de prothèse inadaptée et traumatisante peut irriter et provoquer une compression des muqueuses ce qui va engendrer une inflammation et donc le développement d'OCNM.(citation **Stieger (2022)[80]**).

Les patients de notre étude ne présentait pas ces deux paramètres ; nos résultats ne coïncident pas avec ceux de **Stieger (2022) [80]**, **Ykhlef (2022)[4]**.

-Plus de la moitié des patients avaient bénéficié d'une remise en état buccodentaire avant le début de la cure tandis que 41% ont effectué les soins pendant et après leurs traitement antirésorptifs. On a trouvé que ces derniers étaient la catégorie qui a développé le plus d'OCNM avec un taux de 16% et l'acte le plus effectué (59%) était l'extraction dentaire et sachant que l'extraction est considérée comme un facteur de risque local non négligeable, 16% des patients ont développé une OCNM à la suite de cet acte.

Nos résultats ne concordent pas avec l'étude de **Ykhlef (2022)[4]**, **Stieger (2022)[80]** et **Boffano et al. (2024) [83]** qui ont trouvé des taux très élevé d'OCNM suite aux extractions par rapport à nos résultats.

-Tous les patients concernés par l'étude présentaient une néoplasie maligne en particulier la néoplasie de la prostate.

Nos résultats concordent avec l'étude européenne d'**Otto et al.(2011)[85]**et l'étude espagnole **Perez Sayans et al. (2017)[86]**qui montrent que 95,5% des cas d'OCNM sont survenus chez des patients ayant présenté des tumeurs malignes.

Dans notre étude, nous avons constaté que les patients atteints d'OCNM avaient un cancer de prostate dans 75% suivi par myélome multiple dans 25% des cas.

Nos résultats concordent avec l'étude de **Marx et al. (2005)[87]** réalisé en USA révéla que 90% des cas d'OCNM apparue chez les patients présentant un myélome multiple et un cancer de la prostate.

Chapitre 4 : Discussion

-Parmi 42 patients, seulement 03 patients ont développé une OCNM et son délai d'apparition était entre 07 à 23 cycles des antirésorbeurs.

Nos résultats rejoignent l'étude de **Marx et al. (2005)[87]** qui rapporte l'apparition de l'OCNM après une période de 9 mois d'administration du Zolédronate.

Selon l'étude menée par **Rosella et al.(2016)[54]**, il a été constaté que l'OCNM est apparue suite à une moyenne de 33 mois d'administration (administration IV chez les patients atteints de cancer).

-La molécule la plus utilisée est le DénoSumab (76,2%) suivi de BP avec les 02 molécules Zometa et Zytiga avec un taux respectif de 40,5% et 21,4%.

On note que 20% des patients qui ont développé une OCNM étaient sous DénoSumab ce qui coïncide avec l'étude de **Soutome et al.(2021)[88]**, **Ahdi et al. (2023)** et **Boffano et al. (2024)[83]**. Contrairement à celle d'**Ykhlef (2022)[4]** qui a constaté que tous les cas d'OCNM étaient suite à l'utilisation de l'acide zolédronique.

-Pour la voie d'administration, on a trouvé que la voie intraveineuse était responsable d'OCNM avec un taux élevé de 55 % comparée à 45% pour la voie orale, ceci est justifié par la plupart des auteurs que l'administration parentérale semble être liée à une plus grande probabilité d'occurrence d'OCNM. Cela pourrait être due aux doses importantes administrées à chaque fois, qui sont environ 10 fois plus élevées par voie intraveineuse qu'en administration orale[80].

Nos résultats concordent avec ceux de **Stieger(2022)**, **Ykhlef (2022)[4]**.

-Par rapport à la durée du traitement on remarque que 20% présentent une durée de traitement entre 1 an et plus de 2 ans et le 05 % restants une durée de 02 ans. La survenue de l'OCNM est en corrélation aux temps d'exposition aux traitements antirésorbeurs.

15% des cas ont eu une OCNM au cours du traitement ce qui explique que le risque de l'OCNM augmente avec la durée d'exposition au traitement, cela coïncide avec l'étude de **Ykhlef (2022)[4]**, ainsi que l'**AAOMS (2014 Ruggiero)[61]** qui confirment cette augmentation liée à la durée d'exposition au traitement.

-En plus de la durée d'exposition et du type des molécules administrés, l'OCNM a été associée à l'utilisation de la chimiothérapie.

Au cours de notre étude, nous avons observé que la méthode de traitement type chimiothérapie est la méthode la plus fréquente chez ces patients. Toutefois, la variété des protocoles de chimiothérapie et le programme d'administration ont entravé notre capacité d'étudier ce facteur dans l'évolution de l'OCNM.

Dans notre étude 21,4% des cas sont traités par chimiothérapie, 11,9% des cas par radiothérapie et 11,9% des cas avaient reçu une hormonothérapie.

Nos résultats concordent avec l'étude Américaine de **Marx et al.(2003)[89]** et celle d'**Ykhlef (2022)[4]**.

-Dans notre étude, l'OCNM spontanée a été retrouvée dans 3% des cas, cela coïncide avec l'étude de **Marx et al.(2003)[89]** qui rapporte 03 cas d'OCNM spontanés.

L'OCNM provoqué par une manœuvre dentaire a été de 7%, ce qui coïncide avec l'étude de **Sook-BinWoo et al. (2006)[90]** et l'étude espagnole de **Perez Sayans et al. (2017)[86]** montrent que certains patients ont développé une OCNM après un acte dentaire.

Chapitre 4 : Discussion

-Dans notre étude, le site préférentiel de la lésion est la mandibule avec un taux de 50% ce qui coïncide avec l'étude de **Sook-BinWoet al. (2006)[90]** qui rapporte une atteinte mandibulaire dans 65% des cas d'OCNM.

Ainsi, l'étude de **Ykhlef (2022)[4]** rapporte que la localisation préférentielle de l'OCNM est la mandibule avec un taux de 56,82%.

-Dans notre étude seulement 10% des patients ont développé une OCNM.

3% des patients sont au stade 0 d'OCNM, alors que 5% sont au stade 1 et 2% au stade 4 sup et 1 inf.

Nos résultats concordent avec l'étude de **PerezSayans et al.(2017)[86]** qui indique que tous les patients recevant des Bps IV ont présenté tous les stades d'OCNM.

Alors que l'étude réalisée par **Ykhlef (2022)[4]** ne coïncide pas avec nos résultats montrent que 59% des patients avec OCNM sont classés au stade 2 avec exposition osseuse et 2,27% sans exposition osseuse, suivi par 18,18 % des cas au stade 3, 13,64% au stade 1 et enfin 2,27 % au stade 0. Cette différence des taux peut être liée au nombre limité des échantillons dans notre étude.

-Dans notre étude, les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient l'exposition osseuse seule dans 2,4% et exposition osseuse associée à une infection dans 2,4% des cas, et des alvéoles non cicatrisés (ulcération) dans 2,4% des cas.

Pas de notion de perte de sensation chez ses patients (anesthésie, paresthésie).

Absence de douleurs associées à l'OCNM dans notre étude.

Nos résultats sont incohérents avec l'étude de **Marx et al.(2005)[87]** et l'étude de **Filleul et al.(2010)** qui montrent la présence des fistules cutanées dans les cas d'OCNM, et celle de **Ykhlef (2022)[4]** qui rapporte que les signes cliniques les plus fréquents des OCNM étaient la douleur dans 79,54% des cas.

-16% des patients ont effectué des radiographies panoramiques afin d'entamer leur traitement.

-Notre étude a montré que 9% des patients ont développé une OCNM ; 25% était au stade 0, 50% au stade 1 et 25% présentait un stade 4 au maxillaire et stade 1 à la mandibule.

Nos résultats ne coïncident pas avec ceux de **Ykhlef (2022)[4]** et **Boffano et al.(2024)[83]** qui ont constaté que la grande partie des OCNM était au stade 2.

Ceci peut être justifié du fait que les patients ne venaient pas consulter à temps pour les prendre en charge avant que la pathologie ne s'installe et du fait que la population la plus touchée par l'OCNM était les personnes âgées qui présentent des difficultés pour maintenir une bonne hygiène et qui ne comprennent pas la sévérité de la situation ainsi qu'un non-respect du protocole mis en place (prescriptions médicamenteuses, port de gouttières, rendez-vous de contrôles. Etc.)

Conclusion



Conclusion

L'ostéonécrose des mâchoires est une complication rare mais non négligeable caractérisée par la mort de tissu osseux dans la mâchoire, souvent associée à l'usage des bisphosphonates, d'anticorps monoclonaux comme le Dénosumab, ou à des traitements de radiothérapie dans la région cervico-faciale. Elle est plurifactorielle et représente un réel obstacle dans la vie quotidienne des patients cancéreux ainsi que pour le praticien en termes de dépistage et de traitement.

Son apparition peut avoir des conséquences fonctionnelles, esthétiques et psychologiques importantes pour les patients.

Son diagnostic repose sur des critères cliniques et radiologiques, et sa prise en charge demeure complexe, nécessitant une approche multidisciplinaire incluant chirurgiens, stomatologues et oncologues.

Notre étude vise à déceler les différents facteurs de risque qui contribuent fortement au développement de l'OCNM, son incidence ainsi qu'au degré de sensibilisation et prise en charge des patients après le dépistage de la lésion.


Les résultats de l'étude suggèrent que le traitement par les molécules anti-résorptifs, la durée d'exposition, et l'extraction dentaire peuvent être significativement associés au développement de l'OCNM.

La prévention, notamment par un bilan bucco-dentaire rigoureux avant toute thérapie à risque, reste l'outil le plus efficace pour limiter l'incidence de cette affection. Le suivi régulier des patients à risque, l'éducation thérapeutique et une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sont essentiels pour améliorer la prise en charge et le pronostic de cette complication.

La prise en charge des OCNM sera adaptée en fonction de chaque cas mais reste toujours difficile, longue et multidisciplinaire. Si le traitement vise à contrôler les symptômes et limiter l'évolution de la nécrose, **la prévention demeure l'élément clé** pour réduire son incidence à long terme.

Annexe

Annexe I : Le courrier de collaboration entre les 02 services

**CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE Dr TIDJANI
DAMERDJI - TLEMCCEN
SERVICE DE PATHOLOGIE ET CHIRURGIE BUCCALES**

18 Novembre 2024

**Au Pr. LAHFA
Cheffe de service du Centre Anti Cancer
Chetouane-Tlemcen**

Objet : Demande d'autorisation pour la réalisation de fiches d'enquêtes auprès des patients et consultation de dossier de malades du Centre Anti Cancer Chetouane-Tlemcen par les internes de Pathologie et Chirurgie Buccales (Bensaim Rokia ; Benmoussa Ichrak ; Bouanane Katia).

Professeur,


Dans le cadre d'élaboration du mémoire de fin d'études intitulé : "Les inhibiteurs de la resorption osseuse et risque de l'ostéonérose des mâchoires", je me permets de vous écrire, pour vous demander de bien vouloir autoriser mes internes du service de Pathologie et Chirurgie Buccales de consulter les dossiers de malades (nombre entre 100-200 malades) afin de réaliser des fiches d'enquêtes pour la collecte des données sur la période allant du mois de novembre au mois d'avril.

À cet égard, il serait nécessaire que nous puissions consulter certains dossiers de patients, sous réserve du respect des normes de confidentialité et des procédures internes en vigueur. Cette démarche vise à optimiser nos échanges d'informations cliniques et à garantir une prise en charge plus cohérente et coordonnée des patients, tout en respectant les exigences légales de protection des données personnelles.

Je vous remercie de bien vouloir considérer cette demande et reste à votre disposition pour discuter des conditions et modalités d'accès aux dossiers ou toute autre information complémentaire concernant cette demande

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie d'agréer, Professeur, l'expression de mes salutations distinguées.

Pr MESLI
Chef de service de Pathologie et Chirurgie Buccales /CHU Tlemcen


Centre Hospitalo-Universitaire
Dr Tidjani Damerdji - Tlemcen
Dr. M. F. S. J. Mesli
Chef de Service de Pathologie et Chirurgie Buccales /CHU Tlemcen

Clinique dentaire, Boulevard des 24 mètres, Tlemcen

Pr Mesli
Chef de service
Pr MESLIA
Maitre Assistant
Dr BFLIADJI Z.
Spécialiste en chef
Dr KIOUANI W
Spécialiste principal
Dr MEZIANE S.
Spécialiste assistant
Dr BENZERDJEB A.H
Médecin résident
Dr HAMZA CHERIF M.(R4)
Dr ABDELLAOUI C.(R4)
Dr TCHOUAR I.(R3)
Dr BENNACER A.(R3)
Dr HADI KACEM M.(R3)
Dr BENAMEUR A.(R3)
Dr ATTAR I.(R2)
Dr BEKKAR A.A.(R2)
Dr BABA AHMED G.F.(R1)
Dr YAHOUNI C.(R1)
Dr HARRI D.(R1)
Dr TCHOUAR L.(R1)
Médecin dentiste
Dr DERRARA,
Dr REDOUANE S.M.
Dr ABDEBBI A.
Dr CHAIB DRAA Z.
Dr KHERBOUCHE Z.
Coordinateur
Mr LAKHAL Ahmed
Surveillant médical
Mr GUALMI Djilali
Tel : 034322287

Annexe

Annexe II: La fiche d'enquête

Questionnaire médical

Thème : La prévalence de l'ostéonécrose d'origine médicamenteuse : Effet des antirésorbeurs et antiangiogéniques sur la mâchoire 2024/2025.

Tlemcen, le :.../.../....

A. Les coordonnées du patient :

- 1- Nom et Prénoms :.....
- 2- Age :
- 3- Sexe : Femme : homme :
- 4- Adresse :.....
- 5- Numéro de téléphone :
- 6- Profession :
- 7- Niveau socioéconomique : Bas : Moyen : Elevé:

B. Anamnèse :

- 1- Antécédents général : Oui : non :
- Si oui, la/lesquels ?.....
- 2- Médicaments : Oui : non :
- Si oui, le/lesquels ?.....
- 3- Allergies : Oui : non :
- Si oui, la/lesquels ?.....
- 4-Antécédents stomatologiques : Oui : non :
- Si oui, le/lesquels ?.....
- 5- Motif de consultation :
- Fonctionnel :
 - Esthétique :
 - Douloureux :
- 6- Consommation de tabac : Oui : non :
- 7-Consommation d'alcool : Oui : non :

Annexe

C. Examen clinique :

a. Exo buccal :

1) Inspection :

1-1 Symétrie facial :

1-2 Coloration des téguments :

2) Palpation :

2-1 Les ATM :

➤ Jeu condylien :

➤ Douleurs :

➤ bruit articulaire :

➤ Autres :

2-2 Chaines ganglionnaires :

Présence d'adénopathies :

Absence d'adénopathies :

Siège : Nombre :

T° :

Consistance :

2-3 Autres lésions :

Nature de la lésion :

Siège de la lésion : Maxillaire : Mandibulaire :

 Antérieur :

 Postérieur :

Présence des douleurs : A la mastication : A la déglutition :

b. Examen Endo buccale :

1) ouverture buccale :

Suffisante :

Insuffisante :

Droite :

Déviée :

2) hygiène buccale :

Bonne :

Mauvaise :

Indice de plaque :

3) Etat des muqueuses :

• Labiale sup :

• Palatin :

• Labiale inf :

• Gingivale :

• Jugale :

(GI=)

• Linguale :

Annexe

4) L'examen dentaire :

Nombre de dents présentes : () lesquels :

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

Dents cariés :

Dents restaurées :

Dents obturées :

Prothèses :

c. Histoire de la maladie :

1- La maladie :

Type : Bénigne : Maligne

Date d'apparition de la maladie :

2-Le traitement en cours :

La molécule	Voie d'administration	Date de début du traitement	Date de la fin du traitement

3- La cavité buccale :

➤ Remise en état : Avant : Pendant : Après :

- La nature de l'acte :

➤ Xérostomie : oui non

➤ Les prothèses (type) :

- traumatisante : non traumatisante :

➤ Facteurs anatomiques : oui non

➤ Mobilité dentaire : oui ; le degré : non

➤ L'occlusion (stable ou perturbée) :

4 -ONM :

➤ Le site de la lésion : Max Mdb

➤ Date d'apparition :/.../... (08 sem. ou plus)

➤ Mode d'apparition : Spontanée : Provoquée :

Annexe

- Le geste pratiqué : extraction chirurgie invasive prothèse traumatizante
- Cicatrisation de l'alvéole : oui non
- Ulcération gingivale tuméfaction des tissus :
- Les signes associés : exposition osseuses douleurs infection suppuration
- Paresthésie ou anesthésie du site concerné : oui non
- Les signes généraux (asthénie, fièvre) :
- Les douleurs : oui (type et durée) : ... non
- Stade d'onm :

d. Les examens complémentaires :

1. Radiologique :

Panoramique : Scanner : IRM :

Autres :

2. Biologique :

3. Anapath :

e. Diagnostic :

Patient sous BP sans ONM avérée

Patient sous BP avec ONM avérée : Stade 0

Stade 1 :

Stade 2 :

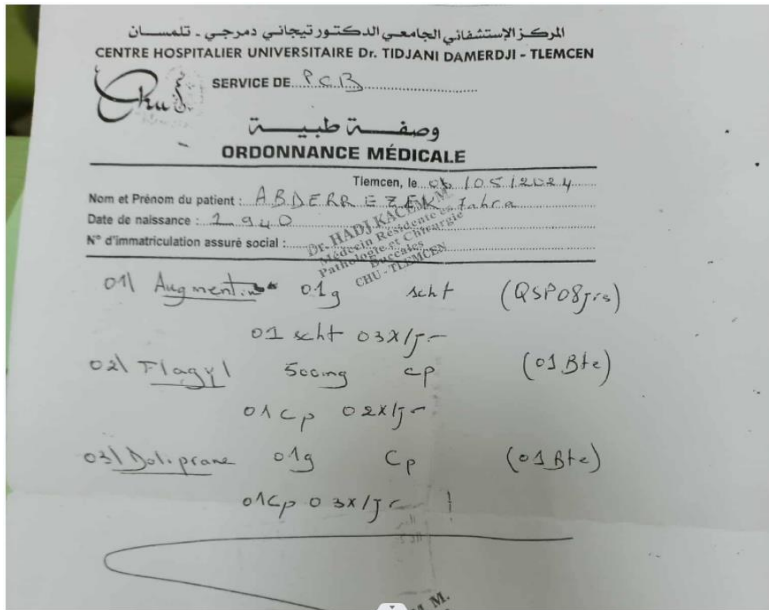
Stade 3 :

Annexe

Annexe III: Les cas cliniques

Cas N° 01:

Il s'agit d'une patiente X âgée de 84 ans, hypertendue, qui s'est présentée au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales avec un abcès dentaire au niveau de la 15 (la deuxième prémolaire supérieure droite). La patiente a bénéficié d'un traitement médicamenteux à base de :



- Augmentin 1g

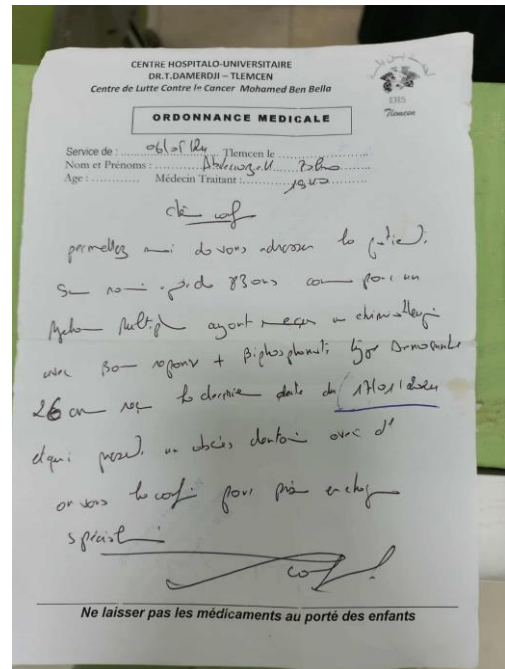
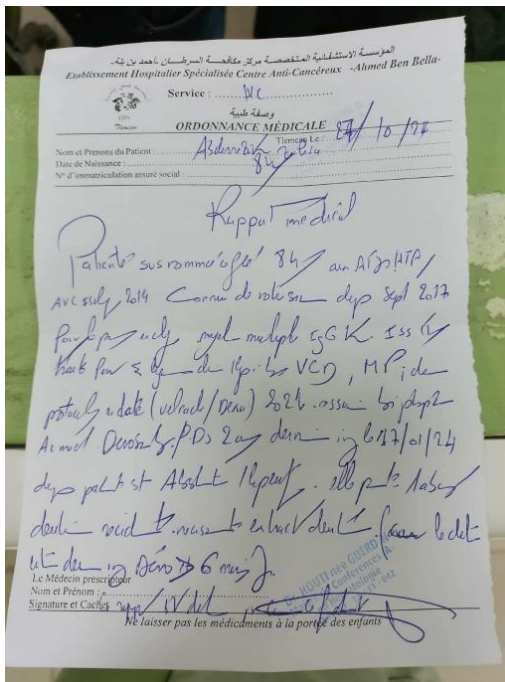
- Flagyl 500 mg

- Doliprane 01 g

La patiente présentait un myélome multiple et avait reçu une chimiothérapie avec une bonne réponse, sous Dénosumab (120mg) par voie IV, la dernière injection datée du 17/01/2024 selon le médecin traitant et qui nous avait indiqué de faire l'extraction.

Les examens complémentaires réalisés avant l'extraction étaient : une radiographie PANORAMIQUE et une FNS complet.

L'extraction de la dent causale a été faite le 14/11/2024 à environ 10 mois après l'arrêt du traitement.



Annexe



-Après l'extraction, la patiente a développé une lésion de type exposition osseuse au niveau du secteur maxillaire avec des alvéoles non cicatrisés (retard de cicatrisation).

- **Diagnostic** : une OCNM de stade 01.

-Pour le plan de traitement :

La patiente a bénéficié d'un traitement antiseptique topique (curetage alvéolaire associé d'un lavage) et une gouttière avec un suivi régulier.

Cas N° 02:

Il s'agit du patient Y âgé de 76 ans, diabétique type 2, et antécédent de cancer de la prostate en 2021.

Pour les antécédents stomatologiques, le patient a réalisé des extractions dentaires multiples pendant le traitement.

Pour le traitement suivi : le patient était traité par hormonothérapie et ZOMETA (4mg) en IV pendant 02 ans, ensuite sous Dénosumab (120mg) en IV.

En 02/2024 le patient a présenté des expositions osseuses au niveau des maxillaires supérieurs et inférieurs associés à des douleurs et des infections.

Le diagnostic :

Une OCNM stade 04 au maxillaire. →



← Une OCNM stade 01 à la mandibule.



Annexe

Pour la thérapeutique suivie :

- ✓ Sous traitement antibiotiques à base d'Augmentin 02 mois associé avec Doliprane et un bain de bouche (Chlorhexidine 0.2%).
- ✓ Débridement chirurgicale hebdomadaire.
- ✓ Sous pentoxifylline (pour améliorer la circulation sanguine) et tocophérol (Vit E).
- ✓ Programmer pour la chirurgie de type sequestrectomie.

Après l'acte chirurgical.



La cicatrisation du site après la sequestrectomie.



Annexe

Cas N° 03:

Il s'agit du patient X âgé de 85 ans, tabagique, diabétique type 2, hypertendue et atteint du cancer de la prostate.

Pour les antécédents stomatologiques, le patient a réalisé des extractions dentaires pendant le traitement.

Pour le traitement suivi : le patient était traité par Dénosumab (120mg) en IV.

Le patient a présenté des expositions osseuses aux niveaux de la mandibule d'un seul côté avec un retard de cicatrisation du site.

Diagnostic :

OCNM stade 01



Pour la thérapeutique suivie :

- ✓ Sous traitement antibiotiques et un bain de bouche (PUR -BETADINE 1%).

Annexe

Annexe IV : La fiche de liaison entre médecin dentiste et l'oncologue

FICHE DE LIAISON ONCOLOGUE - STOMATOLOGUE SUIVI ET PRÉVENTION DE L'OSTÉCHIMIONÉCROSE DES MAXILLAIRES

Service de pathologie et chirurgie buccales CHU TLEMCEM
Service d'oncologie CAC TLEMCEM
Réalisé par : Benmoussa Ichrak Bensaim Rokia Bouanane Katia
Encadré par : Pr MESLI .A

1- INFORMATIONS SUR LE PATIENT :

NOM ET PRÉNOM :

DATE DE NAISSANCE :

N° DOSSIER :

2- RENSEIGNEMENTS DES PRATICIENS :

MÉDECIN TRAITANT :

NOM OU CACHET :

COURRIEL :

CHIRURGIEN DENTISTE :

NOM OU CACHET :

COURRIEL :

3- DEMANDE AU STOMATOLOGUE / CHIRURGIEN-DENTISTE :

<input type="checkbox"/>	BILAN BUCCO-DENTAIRE PRÉ-THÉRAPEUTIQUE
<input type="checkbox"/>	ÉVALUATION DE L'ÉTAT DENTAIRE / PARODONTAL
<input type="checkbox"/>	EXTRACTION(S) ÉVENTUELLE(S) À RÉALISER AVANT TRAITEMENT
<input type="checkbox"/>	SUIVI ET CONSEILS D'HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE
<input type="checkbox"/>	PRISE EN CHARGE D'UNE OSTÉONÉCROSE SUSPECTÉE OU AVÉRÉE

4- DONNÉES CLINIQUES :

- Type du traitement en cours ou prévu
 - Bisphosphonates :
 - Dénosumab (Xgeva®, etc.)
 - Autre traitement à risque (ex : inhibiteur de VEGF, anti-angiogéniques):
 - Voie d'administration :
 - IV SC Voie orale
 - Date de la dernière cure de chimiothérapie :
 - Date de début du traitement :
 - Date d'arrêt du traitement :
 - Données biologiques :
 - FNS ET HEMOSTASE TP/INR
 - Données radiologiques :
 - PANORAMIQUE RETRO ALVEOLAIRE DENTASCAN
 - Autres traitements associés (radiothérapie, anti-coagulants, immunodéprimé):

5- SUIVI BUCCO-DENTAIRE :

- DATE DE LA PREMIÈRE CONSULTATION :
- ÉTAT BUCCO-DENTAIRE, TRAITEMENT OU SOINS NÉCESSAIRES :

• Dans le cadre du suivi bucco-dentaire de votre patient, nous vous adressons une fiche de liaison que nous vous remercions de remplir et redonner au patient.

Dates	Actes réalisés		Actes envisagés

TRAITEMENT SOUS ANTI RÉSORPTIF OSSEUX:

Les anti résorptifs osseux sont indiqués en particulier, pour :

- La prise en charge des myélomes multiples, la prévention des complications osseuses de certaines tumeurs malignes avancées
- La prévention et le traitement de l'ostéoporose.

L'effet secondaire principal au niveau bucco-dentaire est l'ostéochimionécrose des maxillaires : les incidences sont de 1 à 10 cas pour 100 000 patients par an chez les patients traités pour l'ostéoporose, et de 1 à 10% dans le cadre des pathologies malignes.

RECOMMANDATIONS:

Chez les patients devant recevoir un IRO, il est indispensable de :

- Prévenir l'apparition de l'ostéonécrose par une bonne hygiène bucco dentaire (par un brossage quotidien 30 min après les repas pendant 03 min avec une brosse à dent souple).
- Réaliser un bilan bucco-dentaire complet **avant** le début du traitement.
- Effectuer les soins dentaires nécessaires (notamment extractions) **au moins 15 jours avant** l'instauration du traitement.
- Interdiction de faire les extractions et chirurgies dentaires **pendant** le traitement.
- Un suivi régulier par le chirurgien-dentiste ou stomatologue est recommandé tous les 6 à 12 mois.
- Informez le patient des signes d'alerte : douleurs, exposition osseuse... et en cas de suspicion d'ostéonécrose orienter rapidement vers un médecin dentiste spécialisé.

Annexe

Annexe V: La brochure de prévention destinée aux patients

Symptômes:

- Douleur persistante au niveau de la mâchoire.
- Gonflement et inflammation gingivales.
- Apparition des zones d'os visible.
- Infection fréquente et mauvaise cicatrisation après un soin dentaire.
- Mobilité dentaire inhabituelle.
- Sensation d'engourdissement dans la mâchoire.

Facteurs de risque;

- Traitement par les inhibiteurs de la résorption osseuse.
- Radiothérapie de la tête et du cou.
- Chirurgies dentaires invasives (extractions, implants).
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire.
- Diabète et maladies chroniques.
- Le tabac et l'alcool.

Recommandations:

- Signalez immédiatement toute douleur ou anomalie dans la mâchoire à votre médecin dentiste.
- Suivez les conseils et traitements prescrits.
- Privilégiez les soins dentaires conservateurs

Prévention:

- Informer votre dentiste de tout traitement médicamenteux ou antécédent médical
- Maintenir une excellente hygiène bucco-dentaire
- Éviter les extractions dentaires
- Consultation régulière chez le dentiste pour un suivi adapté
- Arrêt du tabac et de l'alcool
- Contrôle des maladies chroniques

Limites:

- L'ostéochimionécrose est une maladie complexe qui peut être difficile à diagnostiquer.
- La prévention ne garantit pas toujours l'absence de la maladie.
- Le traitement peut être long et nécessite une collaboration étroite entre dentistes, médecins oncologues.
- Certains cas nécessitent des interventions chirurgicales lourdes

En cas de traitement par les inhibiteurs de la résorption osseuse, un suivi spécifique est nécessaire avant tout soin dentaire.

et évitez les interventions invasives si possible.



L'Ostéochimionécrose Des Mâchoires

Étudiantes:

- BÉNMOUSSA Ichrak
- BENSAIM Rokia
- BOUANANE Katia

Encadré par:

- Pr MESLI Amine

Qu'est-ce que l'ostéochimionécrose des mâchoires ?

L'ostéochimionécrose des mâchoires est une maladie caractérisée par la mort du tissu osseux de la mâchoire. Elle survient lorsque la circulation sanguine dans l'os est insuffisante, entraînant une dégradation progressive de l'os.

التوصيات:

- الإبلاغ عن أي ألم في الفك إلى طبيب الأسنان على الفور.
- اتباع العلاج والنصائح الموصوفة بدقة.
- تفضيل المحافظة على الأسنان وتجنب الإجراءات الجراحية.
- إذا كنت تعالج بمثبطات تحلل العظام، فيجب إجراء مراقبة محددة قبل أي علاج للأسنان.

القيود:

- نخر العظم هو مرض معقد قد يكون من الصعب تشخيصه مبكراً.
- لا تضمن الوقاية دائماً عدم الإصابة بالمرض.
- يمكن أن يكون العلاج طويلاً ويتطلب تعاوناً وثيقاً بين أطباء الأسنان وأخصائي الأورام.
- تتطلب بعض الحالات جراحة ثقيلة.

عوامل الخطر:

- العلاج بمثبطات تحلل العظام.
- العلاج الإشعاعي للرأس والرقبة.
- جراحة الأسنان خلع وزراعة الأسنان).
- سوء نظافة الفم.
- التدخين واستهلاك الكحول.
- داء السكري والأمراض المزمنة.

الوقاية:

- إبلاغ طبيب الأسنان الخاص بك بأي علاج طبي سابق أو ادوية تتناولها.
- حافظ على نظافة فمك.
- ممنوع خلع الأسنان أثناء فترة العلاج.
- إجراء فحوصات منتظمة للأسنان.
- توقيف التدخين واستهلاك الكحول.
- مراقبة الأمراض المزمنة.

ما هو النخر العظمي للفكين؟

النخر العظمي للفكين هو مرض يتميز بموت النسيج العظمي في الفك. ويحدث عندما يكون هناك نقص في تدفق الدم إلى العظام، مما يؤدي إلى تدهور تدريجي للعظام.

الأعراض:

- ألم مستمر في الفك.
- تورم اللثة والتهابها.
- مناطق مرئية من العظام في الفم.
- العدوى المتكررة وضعف الشفاء بعد علاج الأسنان.
- حركة أسنان غير اعتيادية.
- الشعور بثقل أو خدر في الفك.

الوقاية خير من العلاج

Références bibliographiques



1. Sobotta, J., *Sobotta atlas of human anatomy I*. 2001: Williams & Wilkins.
2. Victor, V., *UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2 FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE*. 1992.
3. Leroux, A., *Communication cellulaire entre neurones sensoriels et cellules endothéliales dans un contexte de régénération du tissu osseux*. 2021, Université de Bordeaux.
4. Ykhlef, S., S. Debache, and S. Aidoud, *Ostéonécroses des maxillaires induites par les bisphosphonates*. 2022, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine.
5. 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*. 2012, Université de Lorraine.
6. Retornaz, C., *Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie: moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir*. 2015, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Université de
7. Aldhalaan, N.A., A. BaQais, and A. Al-Omar, *Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review*. *Cureus*, 2020. **12**(2).
8. Shibahara, T., *Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): a twist of fate in the bone*. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2019. **247**(2): p. 75-86.
9. Eguia, A., L. Bagan, and F. Cardona, *Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw*. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 2020. **25**(1): p. e71.
10. Rondot, G. and A.-L. Ejeil, *Evolution de l'ostéonécrose des maxillaires chez les patients sous bisphosphonates: à propos d'un cas*. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 2007. **13**(3): p. 153-159.
11. Kawahara, M., S. Kuroshima, and T. Sawase, *Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review*. *International journal of implant dentistry*, 2021. **7**(1): p. 47.
12. Hanson, C., M. Macluskey, and M. Skinner, *Reviewing the efficacy of changing prophylactic measures for the prevention of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in the management of oral surgery patients*. *Oral Surgery*, 2010. **3**(3): p. 65-71.
13. Najm, S.A., et al., *Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point*. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 2009. **14**(1): p. 5-18.
14. Gunepin, M., et al., *Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse: incidence et facteurs de risque*. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 2013. **19**(1): p. 21-31.
15. Schulte, E., U. Schumacher, and M. Schünke, *Atlas d'anatomie Prométhée: Tête, cou et neuroanatomie*. Vol. 2. 2016: De Boeck Supérieur.
16. Anastasilakis, A.D., et al., *Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022. **107**(5): p. 1441-1460.
17. Sacco, R., et al., *The role of antiresorptive drugs and medication-related osteonecrosis of the jaw in nononcologic immunosuppressed patients: A systematic review*. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2021. **26**(1): p. 23.
18. Salmon, B., N. Moreau, and T. Funck-Brentano, *Inhibiteurs de la résorption osseuse et risque d'ostéonécrose des mâchoires (ONM)*. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2021. **88**(4): p. 298-308.
19. Toppets, V., et al., *Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux*. *Ann Med Vet*, 2004. **148**: p. 1-13.
20. SOULIER, M.L.D.T. and E. BARDONNET, *DIPLÔME UNIVERSITAIRE D'ANATOMIE APPLIQUEE A L'IMPLANTOLOGIE*.
21. Dannemann, C., et al., *Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder*. *Bone*, 2007. **40**(4): p. 828-834.

22. Bansal, H., *Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update*. National Journal of Maxillofacial Surgery, 2022. **13**(1): p. 5.
23. Kimathi, D., et al., *Medication-related osteonecrosis of the jaw: Case series and literature review*. Clinical Case Reports, 2024. **12**(4): p. e8788.
24. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2022. **80**(5): p. 920-943.
25. Chami, B., K. Sikou, and W. El Wady, *LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT SOUS BIPHOSPHONATES: QUELLE CONDUITE A TENIR?*
26. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
27. LEFEVRE, M.E., *Les patients sous biphosphonates: conduites à tenir en chirurgie buccale*. 2014, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Nice.
28. Russell, R.G.G., *Bisphosphonates: mode of action and pharmacology*. Pediatrics, 2007. **119**(Supplement_2): p. S150-S162.
29. Licata, A.A., *Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates*. Annals of Pharmacotherapy, 2005. **39**(4): p. 668-677.
30. Rougier, S., *Prise en charge des patients traités par bisphosphonates en médecine bucco-dentaire: données actuelles*. 2019.
31. Gehrke, B., et al., *Long-term consequences of osteoporosis therapy with bisphosphonates*. Archives of endocrinology and metabolism, 2023. **68**: p. e220334.
32. Vacher, V., *Prise en charge au cabinet dentaire d'un patient ostéoporotique traité par dénosumab*. 2019.
33. Corteel, L., *Prise en charge du patient traité par dénosumab en chirurgie orale*. 2020.
34. Gallois, A., *Étude clinique rétrospective sur l'ostéochimionécrose des maxillaires induite par le Dénosumab*. Sciences Du Vivant [Q-Bio], 2017.
35. Majdoub, F., et al., *Denosumab use in osteogenesis imperfecta: an update on therapeutic approaches*. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2023. **28**(2): p. 98.
36. Zaheer, S., M. LeBoff, and E.M. Lewiecki, *Denosumab for the treatment of osteoporosis*. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2015. **11**(3): p. 461-470.
37. Anastasilakis, A.D., et al., *Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab*. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2012: p. 295-306.
38. Hildebrand, G.K., P. Patel, and A. Kasi, *Denosumab*, in *StatPearls [Internet]*. 2024, StatPearls Publishing.
39. Narayanan, P., *Denosumab: A comprehensive review*. South Asian journal of cancer, 2013. **2**(04): p. 272-277.
40. de Estolatologia, S.F., *Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques): recommandations de Bonne Pratique*. Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale. web site, 2013.
41. Kendler, D.L., et al., *Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review*. Advances in Therapy, 2022. **39**(1): p. 58-74.
42. AlRowis, R., et al., *Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies*. The Saudi Dental Journal, 2022. **34**(3): p. 202-210.
43. Lopes-Coelho, F., et al., *Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives*. International journal of molecular sciences, 2021. **22**(7): p. 3765.
44. Clou, E. and Y. Luque, *Anti-angiogéniques: mécanisme d'action et néphrotoxicité*. Néphrologie & Thérapeutique, 2022. **18**(1): p. 1-6.

45. Zhao, N., et al., *Anti-angiogenic drug aggravates the degree of anti-resorptive drug-based medication-related osteonecrosis of the jaw by impairing the proliferation and migration function of gingival fibroblasts*. BMC oral health, 2023. **23**(1): p. 330.
46. Bovari-Biri, J., et al., *Advancements in Bone Replacement Techniques—Potential Uses After Maxillary and Mandibular Resections Due to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)*. Cells, 2025. **14**(2): p. 145.
47. Alivon, M., *Pharmacologie des antiangiogéniques: effet sur les propriétés élastiques des grosses artères*. 2014, Université René Descartes-Paris V.
48. Ouerdani, A., *Modélisation de données pharmacologiques précliniques et cliniques d'efficacité des médicaments anti-angiogéniques en cancérologie*. 2016, Université Grenoble Alpes.
49. Safa, H. and K. Rayane, *Prédiction de nouveaux agents Antiangiogéniques à l'aide d'un criblage virtuel basé sur la structure de la cible*. 2021, university center of abdalhafid boussouf-MILA.
50. Abi Najm, S., et al., *Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates: mise au point*. Médecine buccale chirurgie buccale, 2008. **14**(1): p. 5-18.
51. Byrne, H., et al., *How we manage medication-related osteonecrosis of the jaw*. European Journal of Medical Research, 2024. **29**(1): p. 402.
52. Kishimoto, H., K. Noguchi, and K. Takaoka, *Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*. Japanese Dental Science Review, 2019. **55**(1): p. 95-102.
53. Gupta, M. and N. Gupta, *Bisphosphonate related jaw osteonecrosis*. 2018.
54. Rosella, D., et al., *Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines*. Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry, 2016. **6**(2): p. 97-104.
55. Ripamonti, C., et al., *Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan*. Annals of Oncology, 2009. **20**(1): p. 137-145.
56. McLeod, N., B. Davies, and P. Brennan, *Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner*. British dental journal, 2007. **203**(11): p. 641-644.
57. Hewitt, C. and C.S. Farah, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review*. Journal of oral pathology & medicine, 2007. **36**(6): p. 319-328.
58. Edwards, B.J., et al., *Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs*. The Journal of the American Dental Association, 2008. **139**(12): p. 1674-1677.
59. Toole, J., *Osteonecrosis of the jaws*. 2015, Oxford University Press. p. 1755-1756.
60. Patel, S., et al., *Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines*. Oral diseases, 2012. **18**(7): p. 625-632.
61. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2014. **72**(10): p. 1938-1956.
62. Marx, R.E., *Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment-In reply*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2008. **66**(6): p. 1321-1322.
63. Singh, M. and G.S. Gonegandla, *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (BIONJ)*. Journal of Maxillofacial and oral surgery, 2020. **19**: p. 162-167.

64. Melea, P.I., et al., *Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients*. International journal of dentistry, 2014. **2014**(1): p. 427273.
65. Rodriguez-Lozano, F.-J. and R.-E. Onate-Sanchez, *Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents*. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2016. **21**(5): p. e595.
66. Comas-Calonge, A., R. Figueiredo, and C. Gay-Escoda, *Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review*. Journal of clinical and experimental dentistry, 2017. **9**(2): p. e302.
67. Vescovi, P., et al., *Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. International journal of dentistry, 2014. **2014**(1): p. 107690.
68. Migliorati, C.A., et al., *Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper*. The Journal of the American Dental Association, 2005. **136**(12): p. 1658-1668.
69. Migliorati, C.A., et al., *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review*. Nature Reviews Endocrinology, 2011. **7**(1): p. 34-42.
70. Khan, A.A., et al., *Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus*. Journal of Bone and Mineral Research, 2015. **30**(1): p. 3-23.
71. Campisi, G., et al., *Spontaneous bisphosphonate-related osteonecrosis of the left hemimandible: similarities with phossy jaw*. Indian Journal of Dental Research, 2012. **23**(5): p. 683-685.
72. Campisi, G., et al., *BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: risk assessment, preventive strategies and dental management*. RIVISTA ITALIANA DI CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE, 2011. **22**(2): p. 103-124.
73. Nocini, P.F., et al., *Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2009. **35**(4): p. 373-379.
74. Assaf, A.T., et al., *Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2014. **42**(5): p. e157-e164.
75. Blus, C., et al., *Use of ultrasonic bone surgery (piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). a case series report with at least 1 year of follow-up*. The open dentistry journal, 2013. **7**: p. 94.
76. Weber, J.B.B., R.S. Camilotti, and M.E. Ponte, *Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review*. Lasers in medical science, 2016. **31**: p. 1261-1272.
77. Freiberger, J.J., *Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(5): p. 96-106.
78. Lee, C.Y., T. David, and M. Nishime, *Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases*. Journal of Oral Implantology, 2007. **33**(6): p. 371-382.
79. Mozzati, M., et al., *Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases*. Oral oncology, 2012. **48**(5): p. 469-474.
80. Stieger, V., *Incidence des cofacteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates chez les patients atteints d'ostéoporose: une étude rétrospective*. 1997, UNIVERSITE DE LILLE.

81. Holtmann, H., et al., *Pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a comparative study of in vivo and in vitro trials*. Journal of International Medical Research, 2018. **46**(10): p. 4277-4296.
82. Henry, D.H., et al., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(9): p. 1125-1132.
83. Boffano, P., et al., *Epidemiology, etiopathogenesis, and management of MRONJ: A European multicenter study*. Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery, 2024. **125**(5): p. 101931.
84. Bracchi, P., et al., *A real-world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with Denosumab*. Cancer Medicine, 2023. **12**(17): p. 18317-18326.
85. Otto, S., et al., *Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence—a multi-centre study*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2011. **39**(4): p. 272-277.
86. Pérez-Sayáns, M., et al., *Osteonecrosis of the jaws. Prevalence, risk factors and role of microbiota and inflammation in a population of Spain*, in *Osteonecrosis*. 2017, IntechOpen.
87. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **63**(11): p. 1567-1575.
88. Soutome, S., et al., *Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients*. Scientific Reports, 2021. **11**(1): p. 17226.
89. Marx, R.E., *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2003. **61**(9): p. 1115-1117.
90. BISPHOSPHONATES, A.O., *Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws*. Ann Intern Med, 2006. **144**: p. 753-761.
91. Filleul, O., E. Crompton, and S. Saussez, *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2010. **136**: p. 1117-1124.

Résumé

Introduction : L'ostéochimionécrose des mâchoires (OCNM) est une complication significative, qui se caractérise par un os non cicatrisé au niveau de la cavité buccale particulièrement chez les patients traités avec des médicaments antirésorptifs tels que les bisphosphonates.

Objectif : le but de notre étude est de déterminer l'incidence de survenue de l'OCNM induites par les inhibiteurs de la résorption osseuse ainsi que les différents facteurs de risques prédisposant à sa survenue et les modalités de prise en charge de cette complication.

Matériel et Méthode : Ils'agit d'une étude descriptive transversale qui a été menée dans deux services : le service de pathologie et chirurgie buccales du CHU de Tlemcen et le service d'oncologie au niveau du centre anti cancer (CAC) de Tlemcen. Notre étude s'est déroulé sur une période de 08 mois allant d'Octobre 2024 jusqu'à Mai 2025.

Résultats : Sur les 42 cas étudiés, seulement 04 patients ont développé une OCNM. Une prédominance masculine (57%) a été observée. La moyenne d'âge était de 64,88 ans. 57% des patients avaient une néoplasie de la prostate, 36% avaient une néoplasie du sein, 2% avaient une néoplasie du poumon, 2% présentaient un myélome multiple et 2% étaient atteint d'un cancer d'estomac avec métastase osseuse. La molécule la plus administrée pour ces types de néoplasie était le Dénosumab par voie intraveineuse sur une durée allant de 01 an jusqu'à 02 ans et plus. Le mode d'apparition de l'OCNM était provoqué suite à une extraction dentaire dans 75% des cas tandis qu'il était spontané dans 25% des patients. Le délai d'apparition de l'OCNM était entre (7 à 23) cycles de molécules antirésorptives. Le site de prédilection était la mandibule avec un taux de 50% suivi de 25% pour le maxillaire supérieur seul et 25% pour maxillaire et mandibule associé.

Il n'y avait pas de lien entre l'OCNM et l'âge, le sexe, les antécédents généraux et le type de néoplasie contrairement au mode d'administration, la durée d'administration des molécules antirésorptives ainsi qu'à l'extraction dentaire qui jouaient un rôle important dans l'augmentation du risque de l'apparition de l'OCNM.

Conclusion : La prévention et l'hygiène buccodentaire jouent un rôle crucial dans l'interception du développement de l'OCNM. La prise en charge doit être minutieuse et pluridisciplinaire entre stomatologues et oncologues.

Mots clés : Ostéonécrose de mâchoires, incidence, bisphosphonates, molécules antirésorptives.

Introduction: medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a serious complication characterized by non-healing bone exposure in the oral cavity, especially in patients receiving antiresorptive drugs like bisphosphonates.

Objective: this study aimed to determine the incidence of MRONJ induced by antiresorptive agents, identify predisposing risk factors, and outline current management strategies.

Materials and Methods: a cross-sectional descriptive study was conducted over 8 months (October 2024 – May 2025) in two departments: Oral Pathology and Surgery at the Tlemcen University Hospital and the Oncology Unit at the Tlemcen Cancer Center.

Results: out of 42 patients, 4 developed MRONJ (9.5%). Male predominance was observed (57%), with a mean age of 64.88 years. Prostate cancer was the most common underlying malignancy (57%), followed by breast cancer (36%), lung cancer, multiple myeloma, and gastric cancer with bone metastasis (2% each).

Denosumab was the most used antiresorptive drug, administered intravenously for 1–2 years or more. MRONJ occurred post-tooth extraction in 75% of cases and spontaneously in 25%. Onset ranged from 7 to 23 cycles of treatment. The mandible was the most affected site (50%), followed by the maxilla (25%), and both jaws (25%).

There was no significant correlation between MRONJ and age, sex, or cancer type.

However, the route and duration of drug administration and tooth extractions significantly increased risk.

Conclusion: preventive oral care and hygiene are essential to reducing MRONJ risk. A multidisciplinary approach between oral surgeons and oncologists is vital for effective management.

Keywords: MRONJ, incidence, bisphosphonates, antiresorptive agents.

المخلص :

المقدمة:

يُعد نخر عظم الفك المرتبط بالأدوية من المضاعفات الخطيرة التي تتمثل في عدم التئام العظم المكشوف في التجويف الفموي، خاصةً عند المرضى الذين يتلقون أدوية مضادة لتحلل العظم مثل البسفوسفونات

الهدف:

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد معدل حدوث تشوه الفك غير الملتئم الناتج عن الأدوية المضادة لتحلل العظم، وتحديد عوامل الخطر المرتبطة به، وأساليب العلاج المناسبة.

المواد والطريقة:

أجريت دراسة وصفية مستعرضة على مدار 8 أشهر (أكتوبر 2024 - مايو 2025) في قسم جراحة الفم بمستشفى تلمسان الجامعي وقسم الأورام في مركز مكافحة السرطان بتلمسان.

النتائج:

من بين 42 مريضاً، أصيب 4 فقط بنسبة (9.5%). الغالبية كانوا من الذكور (57%)، ومتوسط العمر كان 64.88 سنة. كان سرطان البروستات الأكثر شيوعاً (57%)، يليه سرطان الثدي (36%)، ثم سرطان الرئة، الورم النخاعي المتعدد، وسرطان المعدة مع ورم خبيث في العظام (2%) لكل منهم. كان الدينوسوماب الدواء الأكثر استخداماً، يُعطى عن طريق الوريد لمدة تتراوح بين سنة وستين أو أكثر. ظهر نخر عظم الفك المرتبط بالأدوية بعد خلع الأسنان في 75% من الحالات، وظهر تلقائياً في 25%. الفترة بين بدء العلاج وظهور الأعراض تراوحت بين 7 إلى 23 دورة علاجية.

الفك السفلي كان الموقع الأكثر تضرراً (50%)، يليه الفك العلوي (25%)، ثم كلا الفكين (25%). لم يُسجل ارتباط بين نخر عظم الفك المرتبط بالأدوية والعمر أو الجنس أو نوع السرطان، بينما لوحظ أن طريقة ومدّة استخدام الدواء وعمليات خلع الأسنان كانت عوامل خطر رئيسية.

الخلاصة:

تلعب الوقاية والنظافة الفموية دوراً حاسماً في الحد من نخر عظم الفك المرتبط بالأدوية، ويجب أن يكون العلاج متعدد التخصصات بين جراحي الفم وأطباء الأورام.

الكلمات المفتاحية: نخر عظم الفك، البسفوسفونات، معدل الحدوث، الأدوية المضادة لتحلل العظم.