L'ostéochimionécrose des maxillaires en France, épidémiologie et sous-déclaration

Quentin Legendre

▶ **To cite this version:**

Quentin Legendre. L'ostéochimionécrose des maxillaires en France, épidémiologie et sous-déclaration. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03332048

HAL Id: dumas-03332048

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03332048

Submitted on 2 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par
QUENTIN LEGENDRE

Le 03 décembre 2020

L'OSTEOCHIMIONECROSE DES MAXILLAIRES EN FRANCE, EPIDEMIOLOGIE ET SOUS-DECLARATION

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Benjamin LALLEMANT**

JURY :

Président : **Monsieur le Professeur Jacques-Henri TORRES**

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benjamin LALLEMANT

Monsieur le Professeur Jean-Luc FAILLIE

Monsieur le Docteur Éric MALADIERE

Membre invité :

Monsieur le Docteur Philippe LAPEYRIE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par
QUENTIN LEGENDRE

Le 03 décembre 2020

L'OSTEOCHIMIONECROSE DES MÂCHOIRES EN FRANCE, EPIDEMIOLOGIE ET SOUS-DECLARATION

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Benjamin LALLEMANT**

JURY :

Président : **Monsieur le Professeur Jacques-Henri TORRES**

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benjamin LALLEMANT

Monsieur le Professeur Jean-Luc FAILLIE

Monsieur le Docteur Éric MALADIERE

Membre invité :

Monsieur le Docteur Philippe LAPEYRIE

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Éric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Éric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Éric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2ème classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

2ème classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Éric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1re classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2éme classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY Vanessa	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1re classe

COSTA David

MCU-MG de 2éme classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

REMERCIEMENTS

A mes maîtres et membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jacques Henri Torres,

Je vous remercie grandement pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury de thèse. Merci pour l'accueil chaleureux que vous m'avez offert au sein de la filière de Chirurgie Orale Montpelliéraine, merci de m'avoir fait profiter de votre savoir et de votre expérience. Notre spécialité vous doit beaucoup. Pour l'énergie que vous avez mise à sa création, pour la bienveillance avec laquelle vous vous occupez de la formation des internes et pour la façon exemplaire dont vous présidez la Société Française de Chirurgie Orale veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Benjamin Lallemant,

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger mon travail de thèse et je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée. Votre disponibilité, votre patience et votre rigueur m'auront permis d'élaborer ce travail en toute sérénité. Il était important pour moi de mettre en avant la complémentarité de l'Oto-Rhino-Laryngologie et de la Chirurgie Orale et je vous remercie de m'avoir permis de l'illustrer pleinement grâce à ce travail. J'espère qu'il est à la hauteur de vos attentes et puisse-t-il refléter le plaisir ressenti à travailler main dans la main avec le service d'ORL du CHU de Nîmes.

A Monsieur Le Professeur Jean-Luc Faillie,

C'est un grand plaisir que de vous compter parmi les membres de mon jury. Afin de souligner le caractère épidémiologique de ce travail il m'importait d'être encadré par quelqu'un maîtrisant pleinement ce domaine. C'est ce qui m'a conduit à faire appel à vous et je vous remercie d'avoir répondu présent à ma demande. L'aide que vous m'avez apportée et les échanges riches en enseignements que nous avons eu ont été extrêmement précieux pour moi et m'ont grandement aidé à produire sereinement un travail de qualité dans un domaine que j'ai pris plaisir à découvrir.

A Monsieur le Docteur Éric Maladière,

Je suis honoré de vous compter parmi les membres de mon jury. Merci pour l'accueil reçu dans le service de Chirurgie Maxillo-Faciale de l'hôpital de Perpignan. Merci de m'avoir fait grandir sur le plan chirurgical et humain. Merci de m'avoir fait profiter de votre savoir et enseigné les valeurs nécessaires à l'exercice de la Chirurgie. Votre investissement pour la formation des futures générations et votre porte toujours ouverte à vos internes font de vous un tuteur dont la filière de Chirurgie Orale Languedocienne est extrêmement fière. Je vous prie de recevoir ici toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Philippe Lapeyrie,

Merci de m'avoir fait l'immense plaisir de faire partie de mon jury. Après l'accueil reçu dans le service de Chirurgie Orale de Nîmes et le temps passé à profiter de votre expérience et de vos enseignements je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude. La confiance que vous m'avez témoignée m'a toujours grandement touché, m'a beaucoup aidé et m'aidera à avancer. Votre énergie et votre investissement au service de notre jeune spécialité lui a permis de grandir, et vous comptez parmi les garants de la qualité de la formation de la filière de l'université de Montpellier-Nîmes. Vous resterez pour moi un modèle de capitaine.

<u>A ma famille</u> qui m'a toujours soutenu

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien toujours sans faille, merci de m'avoir poussé à donner le meilleur de moi-même pour me réaliser. A mon tour de vous rendre la pareille. J'espère que l'aboutissement de ces études vous rendra aussi fier de moi que je le suis d'être votre fils.

A mes frères Guillaume et Aymeric, merci pour la complicité depuis toutes ces années au sein de ce monde que l'on s'est créé. Malgré tout le temps que j'ai pu passer sur votre dos je suis si fier que vous soyez mes frères !

A la mémoire de mes grand parents Legendre, merci pour la bienveillance que j'ai reçue, malheureusement vous êtes partis trop tôt pour me voir être Docteur, j'espère que vous demeurerez fiers de moi.

A mon Tonton et ma Tante Mintz, **mes cousins Simon et Thomas,** merci d'avoir toujours été disponibles pour moi, merci pour tout l'amour reçu malgré la distance.

A tous ceux que je n'ai pas cité au-dessus, famille plus ou moins proche ou éloignée, cousins et cousines à différents degrés, merci pour les souvenirs et pour les moments passés.

<u>A Marine :</u>

C'est difficile d'écrire son amour à la personne que l'on aime. Merci de m'avoir toujours soutenu, merci pour l'aide plus que précieuse que tu m'as apportée tout du long. Tu es la meilleure. Tu le sais de mon côté je serai là pour t'apporter en retour tout le soutien dont tu auras besoin. J'ai hâte de me réfugier avec toi dans la maison de la Troune. Je te dédie ce travail. Je t'aime !

A mes amis du Sud-Ouest :

Maxime, depuis le collège que la force soit avec toi.

Claire, l'éternelle râleuse, j'espère que tu trouveras la sérénité. …

Baptiste, Chloé et Victoria, prenez soin du petit monde qui s'est créé.

Johan, le roi de l'informatique, j'ai hâte de refaire le monde à nouveau.

Marlène, toujours partante pour un tour en moto.

Antoine et Antoine, **JF, Pierre, Fabien, Elena, Sarah, Marine et Stéphane, Laura, Monsieur Julien, Guilhem, Manon et Freddy, Marie, Mario le plombier et Hélène, Jérémie et Raphie** avec qui je suis devenu Bordelais de cœur. Tellement de souvenirs avec chacun me viennent (le labo d'Anatomie avec toi Fabien, les graisserons de canard de ta grand-mère JF, Antoine et ton doigt au ski même si je n'ai pas pu vivre cette expérience, les longues confs avec Monsieur Julien, et tant d'autres…) mais la place me manquerait ici… Nous nous sommes éparpillés aux coins de la France pour mieux nous retrouver.

Au Dr Xavier MASSAL, merci de m'avoir reçu quand j'étais en pleine hésitation pour le choix de ma spécialité. Merci de m'avoir rassuré et donné envie de tenter cette expérience qu'aujourd'hui je ne regretterais pour rien au monde.

A mes amis du Sud-Est :

Toute la famille Saint Elove, Yannis, Adrien, Aurélien, Kenza, Marie, Souf le ouf, Vincent la libellule, Yvann et Lucile, Mimi, sans oublier **Nico** ça aura été une arrivée sur Montpellier mémorable et des moments inoubliables avec vous. Même si je ne suis pas des plus démonstratifs vous savez combien ces moments ont compté.

Théo, à toi le Sancho. Merci pour les moments passés pendant ce court mais dense internat. Tu m'as apporté beaucoup, ça a été un plaisir de se former à tes côtés. Merci pour ces souvenirs pendant ces longues collocations ! Bon courage, mais je ne m'en fais pas pour toi grand tocard !

Mathilde, à la meilleure des ORL, la cointerne parfaite. Ça a été un plaisir d'être en stage à tes côtés, et un bonheur de te connaitre. Merci pour ces longs moments à maudire tout le reste de la terre ! Pour toi non plus je ne m'en fais pas. Et n'oublie pas, avant tout …

Brendan, au plus sudiste des bretons. Tu as été une des belles rencontres de cet internat. Tu m'as beaucoup appris, que ce soit en chirurgie, en sport ou humainement. Une pensée pour tous ces moments à faire des plans sur l'avenir ! Reste aussi curieux et passionné !

Matthieu le Joe, le chirurgien radiologue, le roi de la cuisine et de l'ordre martial !! Malgré ta conception du rangement la coloc aura été un vrai bonheur. J'espère que sous la pile de vêtements **Camille** arrivera à garder sa place.

Hugo ou Gilles le Fragile, tu as été aussi une superbe rencontre de la colocation. J'espère pouvoir bientôt venir en Lozère prendre des cours de gestion immobilière et racheter une moto pour partir rouler !!

Victor, le plus instable des psychiatre, j'espère pouvoir continuer longtemps à rire de tout en toutes circonstances avec toi.

Jeff, te faire découvrir le beurre aura été un des moments du début de mon internat dont je me souviendrai toute ma vie ! A bientôt autour d'un rhum arrangé !

Remy Martin, La meilleure spécialité du monde, à 5h du matin devant le Cap Chef !

Remy Gossaert, Biloute, vivement le welsh.

<u>Au service de CMF de Montpellier :</u>

Marie, Sophie, Noémie, Clarence, Pierre-Emmanuel, Dr Batifol, Barbara, Gaëlle, Suzy, Marie et **Daniel** et à **toute l'équipe des consultations**. J'ai énormément appris parmi vous, fraîchement débarqué de l'externat. C'est avec vous que j'ai fait mes premiers pas à beaucoup de niveaux, votre encadrement et votre pédagogie ont été pour moi des moteurs que aujourd'hui encore me poussent à donner le meilleur de moi-même. Ce sera un plaisir de collaborer à nouveau avec vous.

Au Centre de Soins Dentaire de Montpellier :

Pr Jean Valcarcel, merci pour l'accueil reçu et la confiance que vous m'avez témoignée.

Dr Jean-Hugues Catherine, merci pour les conseils et l'encadrement que vous m'avez offerts.

Capucine, merci de m'avoir guidé pour mes premiers pas de nouveau-né dans le monde dentaire, tu as raison on y est bien bien bien.

Nico le rockeur, tu fus une rencontre inattendue recelant autant de surprises que de belles découvertes. Puisse cette amitié et cette collaboration continuer ainsi.

Dr Carle Favre de Thierrens, merci de m'avoir transmis vos valeurs et votre goût pour l'activité de notre spécialité.

Dr Flavie Kleinpoort, merci de m'avoir pris sous ton aile de façon aussi naturelle lorsque je découvrais le rôle d'interne au Centre de Soins.

Au service de CMF de Perpignan :

Dr Dera Rakotoarimanana, merci pour ta complicité et ton enseignement. Merci pour ta franchise et tes conseils avisés tout au long de mon internat. Je serai ravi de te faire goûter mes nouveaux rhums arrangés dès que tu es disponible !

Dr Solofo Rabenoro Andrianaivo, merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre contagieuses qui m'ont bercé pendant au moins un an. Grâce à toi plus aucun de mes nœuds ne se bloque. Longue vie à toi camarade !

Dr Christine Gas, merci pour m'avoir ouvert non seulement à la chirurgie mais aussi au monde de la cuisine des produits de la mer catalans ! Merci également à **Joël** du fond du cœur !

Silvia, tu es une plasticienne de ouf ! Merci pour tes enseignements en chirurgie plastique et esthétique, mais tu as encore du travail à faire pour me faire aimer le vin nature…

Alice et Richard, merci de m'avoir fait confiance lors de votre arrivée dans le monde de l'internat, ne changez rien, longue vie à vous et à Francis !

Wahadid, merci pour les moments passés fraï.

Sans oublier **Anne-Marie, Cissou, Delphine, Dominique, Gisèle** et **Christine** sans qui le service ne pourrait pas fonctionner !

<u>Au service de Chirurgie Orale de Nîmes :</u>

A Thomas et Sarah, mes « anciens », merci de m'avoir répondu quand je cherchais ma voie et de m'avoir accueilli dans cette belle spécialité qui est la nôtre. Merci pour les moments passés à vos côtés à apprendre le métier et la vie tout simplement. La chirurgie orale a de beaux jours devant elle avec vous dans sa nouvelle génération !

A Bruce, merci de m'avoir ouvert les portes bien gardées de la parodontologie et de la chirurgie parodontale. Merci pour tous tes conseils, ta rigueur et ton goût pour les bonnes choses de la vie.

A Pierril, merci de m'avoir initié à la prothèse sur implant. Merci pour ce que tu m'as transmis dans la bonne humeur contagieuse qui est la tienne.

Merci à **Anne-Marie, Latifa, Fanny, Stéphanie, Astrid** et **Caroline** sans qui tout simplement rien ne serait possible.

<u>A la filière de Chirurgie Orale :</u>

Aux amis de par la France, mes stos sûrs : **Jeanzer**, **Martinhos**, **Antoine**, **Aurélien le Niglo**, **Soufiane le bresom**, **Vianney** je compte sur vous pour faire briller cette jeune spécialité qui est la nôtre.

Aux DESCO Montpelliérains : **Lam, Romane, Thomas, Farid, Marjorie** et tous les futurs DESCO d'Occitanie

<u>Aux personnes ayant rendu ce travail possible :</u>

Dr Paul De Boissieu, pour avoir répondu à mes questions sur votre article et aidé à me lancer dans ce vaste sujet.

Dr Sophie Cairon-Lejeune, pour avoir en toute simplicité partagé vos connaissances sur l'OCNM et vos contacts utiles, et ainsi donné naissance à de beaux projets.

Céline Cornillon et **Alexandra Thiebaut** du laboratoire Amgen®, pour votre réactivité et votre disponibilité.

Dr Paul Tramini, pour l'aide précieuse apportée pour le traitement des données statistiques. Ce fut un honneur d'être accompagné dans ce domaine exigeant par quelqu'un de votre compétence.

Pour l'aide reçue pour la diffusion du questionnaire : **Pr Y. Morel**, **Dr P.E. Huguet**, **Dr M. Hauret-Clos**, **Dr I. Roitg**

TABLE DES MATIERES

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT **2**
REMERCIEMENTS **15**
TABLE DES MATIERES **23**
ABREVIATIONS **24**
TABLE DES ILLUSTRATIONS **25**
I. INTRODUCTION **27**
II. RAPPELS ET CONTEXTE **28**
A. LE METABOLISME OSSEUX 28
B. L'OSTEOCHIMIONECROSE DES MACHOIRES (OCNM) 29
1. Définition 29
2. Historique 29
3. Incidence 29
4. Manifestations 30
5. Signes radiologiques 33
6. Anatomopathologie 36
7. Physiopathologie 37
8. Classifications 37
9. Facteurs de risque 38
C. LES MEDICAMENTS POURVOYEURS D'OSTEOCHIMIONECROSE DES MACHOIRES 39
1. Les bisphosphonates 39
2. Les anticorps monoclonaux anti-résorbeurs osseux 40
2.1. Le Dénosumab 40
2.2. Le Romosozumab (Evenity®) 41
3. Les molécules antinéoplasiques anti-angiogéniques 41
3.1. Le Bévacizumab (Avastin®) 41
3.2. Le Sunitinib (Sutent®) 42
3.3. L'Aflibercept (Zaltrap®) 42
3.4. Autres 42
III. L'OSTEOCHIMIONECROSE DES MACHOIRES EN FRANCE, EPIDEMIOLOGIE ET SOUS-DECLARATION **43**
A. RESUME 43
B. INTRODUCTION 44
C. MATERIEL ET METHODES 45
D. RESULTATS 48
E. DISCUSSION 64
IV. CONCLUSION **68**
ANNEXES **69**
BIBLIOGRAPHIE **75**
SERMENT D'HIPPOCRATE **79**
RESUME **80**

ABREVIATIONS

AAOMS : *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ADA : *American Dental Association*

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical*

BNFP : Base Nationale Française de Pharmacovigilance

BP : Bisphosphonates

CBCT : *Cone Beam Computed Tomography*

CD : Chirurgien-Dentiste

CMF : Chirurgien Maxillofacial

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CO : Chirurgien Oral

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

EIM : Effet Indésirable des Médicaments

IL-1 : Interleukine-1

IV : administration Intraveineuse

MEC : Matrice Extra-Cellulaire

MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MedDRA PT : *MedDRA Preferred Term*

OCN : Ostéochimionécrose

OCNM : Ostéochimionécrose des Mâchoires

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

PO : administration Per Os

RANK : *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa*

SC : administration Sous-Cutanée

SFCO : Société Française de Chirurgie Orale

TDM : Tomodensitométrie

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor α*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

Vit D3 : Vitamine D3

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence de l'OCNM selon les médicaments en cause

Tableau 2 : Classification de l'OCNM selon l'AAOMS (2009)

Tableau 3 : Classification de l'OCNM selon Bedogni (2012)

Tableau 4 : Facteurs de risque d'OCNM (Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) 2012)

Tableau 5 : BP existants, voies d'administration et indications (Schmouchkovitch, 2018)

Tableau 6 : Spécialités existantes du Dénosumab, modes d'administration et indications (SFCO, 2013)

Tableau 7 : Caractéristiques des patients atteints d'OCNM dans l'article de De Boissieu, A : sexe, B : localisation, C : nombre de médicaments suspects reçus, D : issue, E : cas classés comme EIM graves

Tableau 8 : Indications des BP chez les patients atteints d'OCNM dans l'article de De Boissieu

Tableau 9 : BP et durée d'exposition chez les patients atteints d'OCNM dans l'article de De Boissieu

Tableau 10 : Caractéristiques des patients atteints d'OCNM pour la période 2015 – 2020, A : sexe, B : âge, C : localisation, D : cas classés comme EIM graves, E : issue, F : type de déclarant, G : nombre de médicaments suspects reçus, H : année de déclaration, I : année de survenue des symptômes

Tableau 11 : Indications des médicaments pourvoyeurs d'OCNM, période 2015 – 2020

Tableau 12 : Principaux médicaments pourvoyeurs d'OCNM et durée d'exposition, période 2015 – 2020

Tableau 13 : Relation entre médicaments suspects et localisation

Tableau 14 : MedDRA PT les plus fréquemment utilisés en association à « Osteonecrosis of the Jaw »

Tableau 15 : Caractéristiques de l'échantillon de praticiens ayant répondu au questionnaire

Tableau 16 : Caractéristiques des cas d'OCNM vus par les praticiens ayant répondu au questionnaire

Tableau 17 : Déclarations réalisées par les praticiens ayant répondu au questionnaire

Tableau 18 : Relation entre la sous-déclaration et les variables étudiées

Tableau 19 : Relation entre le manque d'informations sur le processus et les variables étudiées

FIGURES

Figure 1 : Exposition osseuse mandibulaire suite à des avulsions dentaires chez un patient traité par Xgeva® pendant 2 ans, Crédit photo Q. Legendre

Figure 2 : Exposition osseuse maxillaire chez un patient traité par BP après mise en place d'un implant, Crédit photo Q. Legendre

Figure 3 : Exposition osseuse maxillaire spontanée chez un patient traité par Xgeva® depuis 6 ans, Crédit photo Q. Legendre

Figure 4 : Exposition osseuse par traumatisme sous une prothèse inadaptée chez un patient traité par BP, Crédit photo Q. Legendre

Figure 5 : Lésions mandibulaires au niveau d'un torus à gauche, de traumatismes sous une prothèse inadaptée et de l'alvéole de 44 ne cicatrisant pas à droite chez une patiente traitée par Xgeva®, Crédit photo Q. Legendre

Figure 6 : Patiente traitée par Xgeva®, A : exposition osseuse mandibulaire, B : fistule mentonnière, Crédit photo Q. Legendre

Figure 7 : Fistule et exposition osseuse mandibulaire linguale au niveau postérieur de la ligne mylo-hyoïdienne chez un patient traité par Actonel®, Crédit photo Q. Legendre

Figure 8 : Coupe TDM montrant un épaississement ligamentaire et une érosion corticale en lingual de 47 chez un patient traité par Actonel®, Imagerie fournie par le patient

Figure 9 : Patiente traitée par Xgeva®, CBCT montrant au niveau de la région symphysaire et parasymphysaire une ostéocondensation avec des appositions périostées, Imagerie fournie par la patiente

Figure 10 : Panoramique dentaire montrant un volumineux séquestre mandibulaire chez un patient traité par Xgeva® pendant 2 ans, Imagerie fournie par le patient

Figure 11 : Patiente traitée par Xgeva®, A : panoramique dentaire montrant un volumineux séquestre mandibulaire, B : téléradiographie de profil, C, D, E et F : coupes CBCT montrant le séquestre et la destruction des corticales osseuses traduisant une fracture pathologique, G : reconstructions 3D, Imagerie fournie par la patiente

Figure 12 : Patiente traitée par Xgeva®, A : radiographie panoramique montrant un séquestre mandibulaire secteur 4, l'absence de cicatrisation de l'alvéole de 14 et des appositions périostées au bord basilaire, B, C et D : coupes CBCT montrant le volumineux séquestre secteur 4, Imagerie fournie par la patiente

Figure 13 : Patient traité par Xgeva® depuis 6 ans, A : radiographie panoramique dentaire montrant deux séquestres secteur 1 et un séquestre secteur 2, B : coupe CBCT montrant les séquestres, Imagerie fournie par le patient

Figure 14 : Répartition des BP pourvoyeurs d'OCNM dans l'article de De Boissieu

Figure 15 : Nombre annuel de cas d'OCNM selon (a) l'année de déclaration à la Pharmacovigilance et (b) la date de début des symptômes. De Boissieu P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: data from the French national pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2016

Figure 16 : Indications des médicaments pourvoyeurs d'OCNM, période 2015 – 2020

Figure 17 : Répartition des cas d'OCNM selon le caractère de l'indication et les classes de médicaments

Figure 1**8 :** Répartition des médicaments pourvoyeurs d'OCNM pour la période 2015 – 2020

Figure 19 : nombre annuel de cas d'OCNM selon (a) l'année de déclaration à la Pharmacovigilance et (b) la date de début des symptômes

Figure 20 : Nombre de praticiens ayant répondu au questionnaire par département

Figure 21 : Médicaments pourvoyeurs des OCNM vues par les praticiens ayant répondu au questionnaire

Figure 22 : Proportion de cas non-déclarés parmi les praticiens voyant des OCNM, Crédit Dr P. Tramini

I. INTRODUCTION

Le tissu osseux est en remaniement permanent. Certaines pathologies interagissant avec son métabolisme peuvent causer, soit par le biais d'un excès de résorption, soit par une insuffisance de synthèse, un risque de fragilité osseuse. On peut citer par exemple l'ostéoporose ou les métastases osseuses de tumeurs solides. Le traitement de ces pathologies a considérablement évolué avec l'utilisation des Bisphosphonates (BP) depuis les années 1970 [1] Ce sont des molécules de synthèse inhibant la résorption du tissu osseux en bloquant principalement le fonctionnement des ostéoclastes [2,3].

Après la mise sur le marché de ces médicaments est apparu un effet indésirable majeur : l'Ostéochimionécrose des Mâchoires (OCNM). Cet effet indésirable n'avait pas été notifié durant les essais cliniques sur les BP et a été découvert grâce à la veille sanitaire [4]. Les premiers cas au monde d'OCNM reliés à un traitement par BP ont été signalés en 2003 [4,5]. En France le premier signalement date de 2005 [6]. Par la suite d'autres médicaments utilisés pour traiter les pathologies de la résorption osseuse se sont avérés être pourvoyeurs d'OCNM : le Dénosumab et des molécules antinéoplasiques comme le Bévacizumab, le Sunitinib et l'Aflibercept [1].

La notification à la pharmacovigilance des effets indésirables observés avec les médicaments permet d'assurer la veille sanitaire. Celle-ci permet ensuite de mettre en place une information des praticiens et des pouvoirs publics ainsi que des recommandations de bonnes pratiques. Toutefois, si ces effets indésirables ne sont pas notifiés, tout ce processus est fortement compromis. Ceci faisant courir le risque d'une représentation erronée du rapport bénéfice/risque du traitement.

Le but de ce travail a été dans un premier temps de faire un état des lieux des cas d'OCNM déclarés en France d'après les données enregistrées par la pharmacovigilance. Puis, par le biais d'un questionnaire adressé aux praticiens susceptibles d'être confrontés à des cas d'OCNM, d'étudier le taux de déclaration de cette pathologie et ses conséquences en termes de santé publique et de pratique.

Dans un premier temps, nous aborderons les connaissances actuelles sur l'OCNM d'un point de vue épidémiologique, clinique et physiopathologique ainsi que les médicaments connus comme pourvoyeurs d'OCNM. Par la suite, nous présenterons notre travail sous la forme d'un article scientifique (structure IMRAD).

II. RAPPELS ET CONTEXTE

A. Le métabolisme osseux

Le tissu osseux est un tissu vivant, siège d'un remodelage permanent représentant un renouvellement annuel d'environ 10% du volume osseux total [7]. La durée d'un cycle de remodelage est environ de quatre mois chez l'adulte [8]. Les cellules osseuses ont une durée de vie de 150 jours. On trouve d'une part les cellules ostéoformatrices : ostéoblastes, ostéocytes (à l'intérieur du tissu osseux, rôle de maintien et d'échange) et cellules bordantes (quiescentes). D'autre part les cellules ostéorésorptrices : les ostéoclastes. Le remodelage est le fruit de leur coopération [8]:

- Phase d'activation : sous l'effet de facteurs d'ostéorésorption les cellules bordantes libèrent l'accès à la matrice osseuse aux ostéoclastes. La différenciation des ostéoclastes est activée par 3 principales molécules : *Osteoclast Differentiating Factor*, Ostéoprotégérine et *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa* (RANK).
- Phase de résorption : la matrice osseuse est dissoute puis dégradée au sein des chambres de digestion (ou lacunes de Howship) des ostéoclastes. Elle est stimulée par la vitamine D3 (Vit D3), la parathormone ainsi que par des cytokines (Interleukine-1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor α* (TNF-α)). La Calcitonine et la Prostaglandine E2 l'inhibent.
- Phase d'inversion : les ostéoclastes entrent en apoptose après avoir creusé la lacune et sont remplacés par des macrophages.
- Phase de formation : les ostéoblastes sécrètent une matrice extra-cellulaire non-minéralisée au sein des lacunes. Elle est stimulée par les œstrogènes, les androgènes, la Vit D3 et par des facteurs de croissance ostéoblastiques (*Fibroblast Growth Factor 2*, *Tumor Growth Factor β*, *Insulin-like Growth Factor* et *Bone Morphogenetic Protein*), et inhibée par l'IL-1 et le TNF-α. Cette matrice est minéralisée par les phosphatases alcalines synthétisées par les ostéoblastes, stimulés par l'ostéocalcine et la Vit D3.

Le métabolisme osseux est également influencé par les contraintes mécaniques qui sont captées par les ostéocytes et transmises aux autres cellules du tissu osseux.

B. L'ostéochimionécrose des mâchoires (OCNM)

1. Définition

L'OCNM a été définie en 2009 par l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [9] comme :

- Présence d'expositions osseuses maxillaires et/ou mandibulaires persistant depuis au moins huit semaines après avoir été identifiées par un praticien,
- Chez un patient traité ou ayant été traité par BP,
- Qui ne doit présenter ni métastase ni antécédent d'irradiation de la région en question.

Cette définition a été élargie en 2011 par l'American Dental Association (ADA) puis en 2014 par l'AAOMS aux patients traités ou ayant été traités par d'autres substances potentiellement pourvoyeuses d'OCNM [10].

2. Historique

La première description d'une pathologie apparentée semble dater de 1838 [11] chez des sujets travaillant dans la fabrication d'allumettes, de laiton et dans l'armement. Elle aurait été causée par l'absorption de phosphore blanc et nommée *phossy jaws* ou nécrose phosphorique [12].

Les premiers cas retrouvés d'OCNM semblent être ceux décrits par Schwartz en 1982 chez deux patients traités par chimiothérapie [13]. En 2003, sont rapportés les premiers cas d'OCNM chez des patients traités par Bisphosphonates délivrés par voie intra-veineuse (BP IV) [4,5]. Les nouveaux traitements antirésorptifs osseux comme le Dénosumab ont aussi été reliés à des cas d'OCNM par Aghaloo en 2010 [14]. Enfin, des cas d'OCNM ont été rapportés avec des agents antinéoplasiques antiangiogéniques comme l'Aflibercept, le Bévacizumab et le Sunitinib [15].

3. Incidence

L'incidence de l'OCNM varie selon les pathologies causales, les molécules administrées et la voie d'administration. Elle est maximale pour les BP IV administrés dans le cadre de pathologies malignes, les doses étant plus importantes [16–19] (**Tableau 1**).

Ces données sont à interpréter avec prudence car l'estimation des incidences est difficile et la différence de qualité des études disponibles importante [16].

Tableau 1 : Incidence de l'OCNM selon les médicaments en cause

	Bisphosphonates		**Dénosumab**	**Bévacizumab**	**Sunitinib**
	IV	**Oraux**			
Pathologies malignes	1 – 10 %		1 – 2 %	Faible	Faible
Pathologies bénignes	Très faible	Faible : 0,001 – 0,1 %	Faible		

4. Manifestations

Le début de la maladie peut être difficile à identifier, l'OCNM pouvant rester asymptomatique pendant plusieurs mois et se révéler lors d'un épisode infectieux ou traumatique des tissus mous [20]. On peut noter un changement d'aspect du parodonte, des ulcérations persistantes, la mobilité voire la perte de dents, des épisodes infectieux des tissus mous sans cause évidente [21].

La phase d'état de l'OCNM est asymptomatique dans près d'un tiers des cas [22] mais peut se manifester par des signes très divers. L'aspect caractéristique de la pathologie est une exposition osseuse atone et hypodynamique, particulièrement de l'os alvéolaire, ne cicatrisant pas (**Figures 1 à 5**) [20–23].
D'autres signes peuvent être évocateurs comme des douleurs intermittentes [23], des mobilités dentaires voire l'expulsion spontanée de dents [23], des tuméfactions ou sensations de gêne au niveau des tissus mous [21,23], des fistules muqueuses ou cutanées (**Figure 6**) [22] ou un érythème muqueux [21]. L'halitose et l'hypoesthésie labiomentonnière sont rares [20,21].

Les lésions sont plus souvent localisées à la mandibule [12], particulièrement à sa portion linguale postérieure en regard de la ligne mylo-hyoïdienne (**Figure 7**) [2,24,25]. Elles peuvent toucher la mandibule seule (65%), le maxillaire seul (26%) ou les deux sites (9%) [2].

Figure 1 : Exposition osseuse mandibulaire après des avulsions dentaires chez un patient traité par Xgeva® pendant 2 ans

Figure 2 : Exposition osseuse maxillaire chez un patient traité par BP après mise en place d'un implant

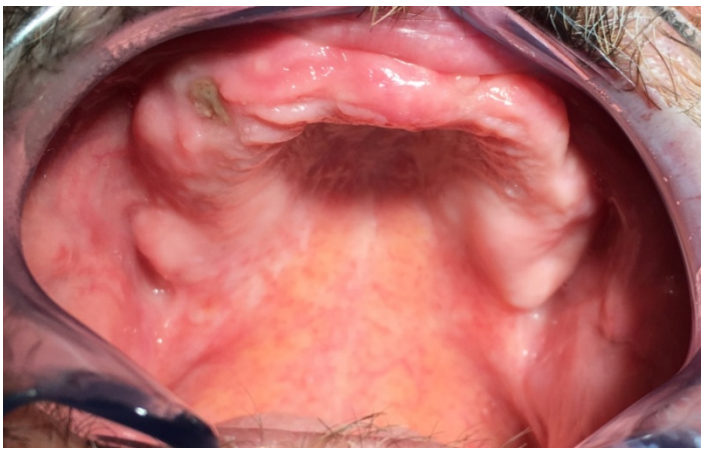


Figure 3 : Exposition osseuse maxillaire spontanée chez un patient traité par Xgeva® depuis 6 ans

Figure 4 : Exposition osseuse par traumatisme sous une prothèse inadaptée chez un patient traité par BP

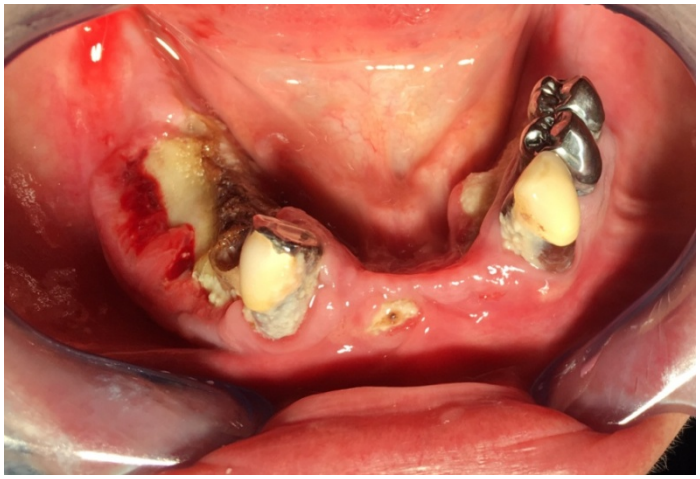


Figure 5 : Lésions mandibulaires au niveau d'un torus à gauche, de traumatismes sous une prothèse inadaptée et de l'alvéole de 44 ne cicatrisant pas à droite chez une patiente traitée par Xgeva®

Figure 6 : Patiente traitée par Xgeva®, A : exposition osseuse mandibulaire, B : fistule mentonnière

Figure 7 : Fistule et exposition osseuse mandibulaire linguale au niveau postérieur de la ligne mylo-hyoïdienne chez un patient traité par Actonel®

5. Signes radiologiques

Au stade initial la scintigraphie est l'examen le plus sensible mais n'est pas spécifique et rarement réalisé en première intention [26].

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

- Ostéolytiques : lacunes dites à l'emporte-pièce, élargissements ligamentaires ou sclérose des corticales au niveau des sites d'avulsion (**Figure 8)** [20,27],
- Ostéocondensantes : montrant un os « trop » radio-opaque, un épaississement de la lamina dura, des appositions périostées (**Figure 9**) [12,28],
- Séquestres osseux (**Figures 10 à 13**) [7].

Des fractures pathologiques peuvent compliquer les lésions à un stade avancé (**Figure 11**).

Le scanner et l'IRM ont des résultats supérieurs à la radiographie panoramique [29] et permettent de détecter respectivement 96 et 92% des lésions (contre 54% pour cette dernière). Les appareils *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) récents permettent une qualité d'image très intéressante pour un faible niveau d'irradiation, ce qui conduit certains auteurs à les préconiser [17].

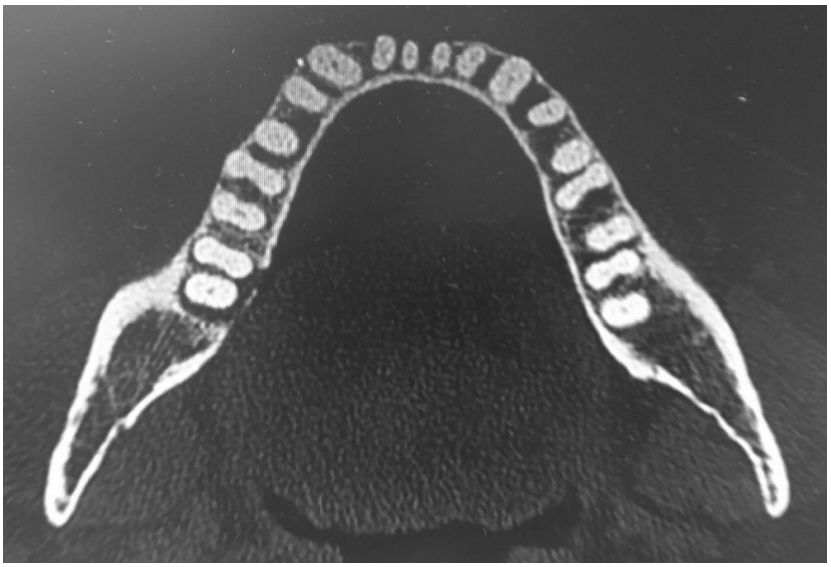


Figure 8 : Coupe TDM montrant un épaississement ligamentaire et une érosion corticale en lingual de 47 chez un patient traité par Actonel® (cf. ***Fig. 7)***

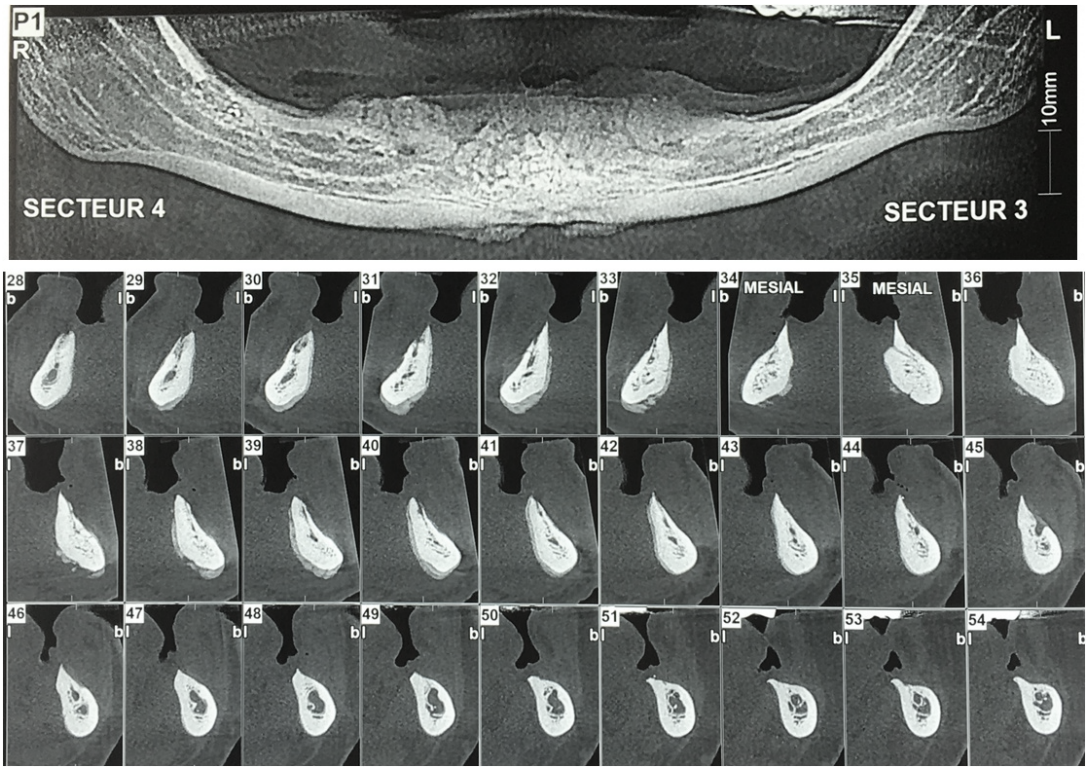


*Figure 9 : Patiente traitée par Xgeva® (cf. **Fig. 6**), CBCT montrant au niveau de la région symphysaire et parasymphysaire une ostéocondensation avec des appositions périostées*

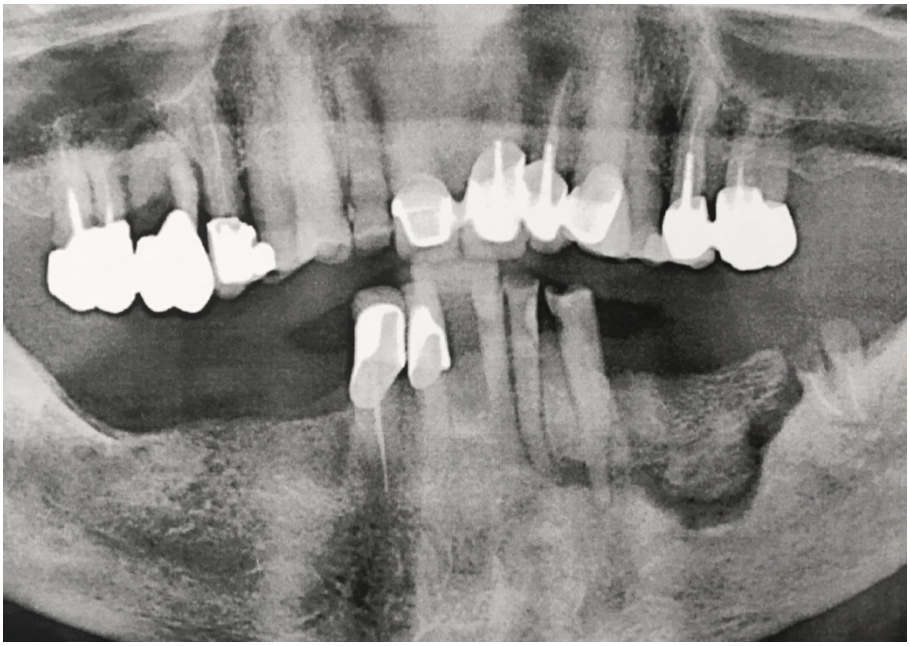


*Figure 10 : Panoramique dentaire montrant un volumineux séquestre mandibulaire chez un patient traité par Xgeva® pendant 2 ans (cf. **Fig. 1**)*

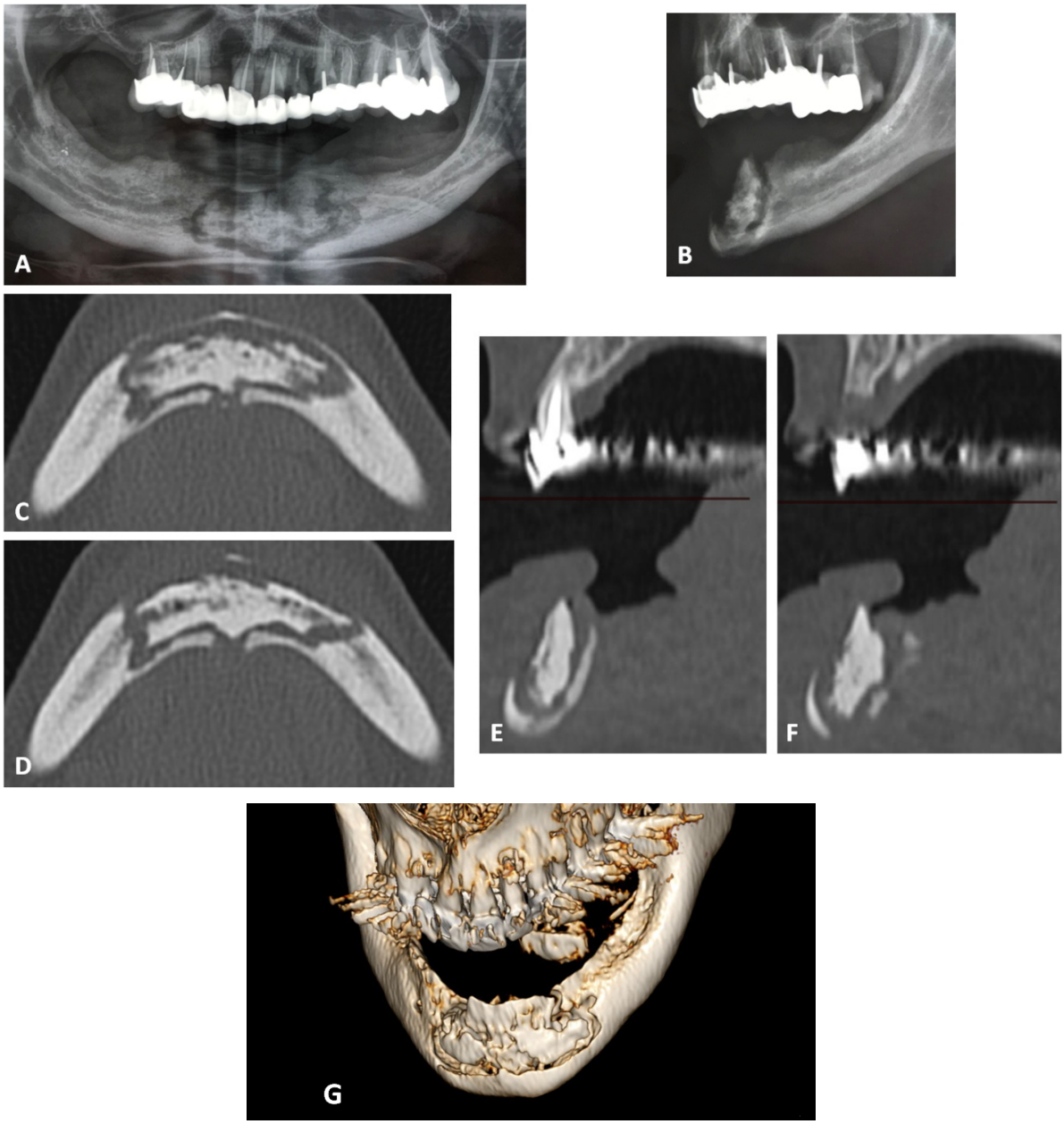


Figure 11 : Patiente traitée par Xgeva® (5 mois après, cf. ***Fig. 1*** *et* ***9****), A : panoramique dentaire montrant un volumineux séquestre mandibulaire, B : téléradiographie de profil, C, D, E et F : coupes CBCT montrant le séquestre et la destruction des corticales osseuses traduisant une fracture pathologique, G : reconstructions 3D*

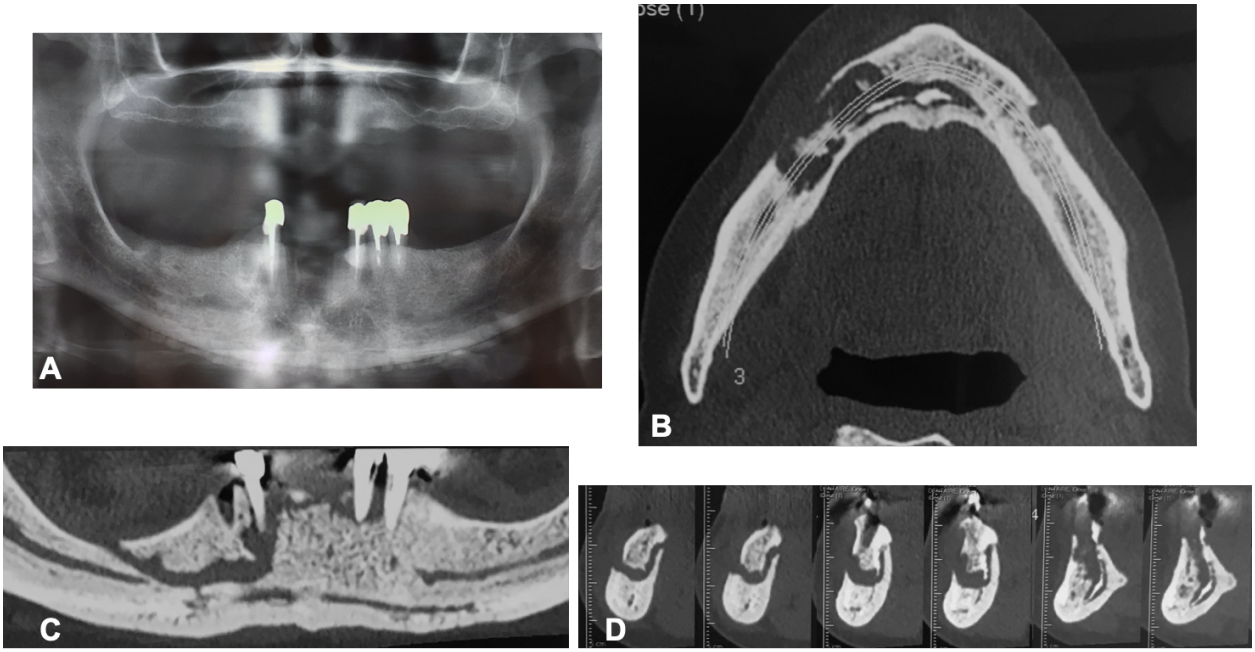


Figure 12 : Patiente traitée par Xgeva® (cf. ***Fig. 5****), A : radiographie panoramique montrant un séquestre mandibulaire secteur 4, l'absence de cicatrisation de l'alvéole de 14 et des appositions périostées au bord basilaire, B, C et D : coupes CBCT montrant le volumineux séquestre secteur 4*

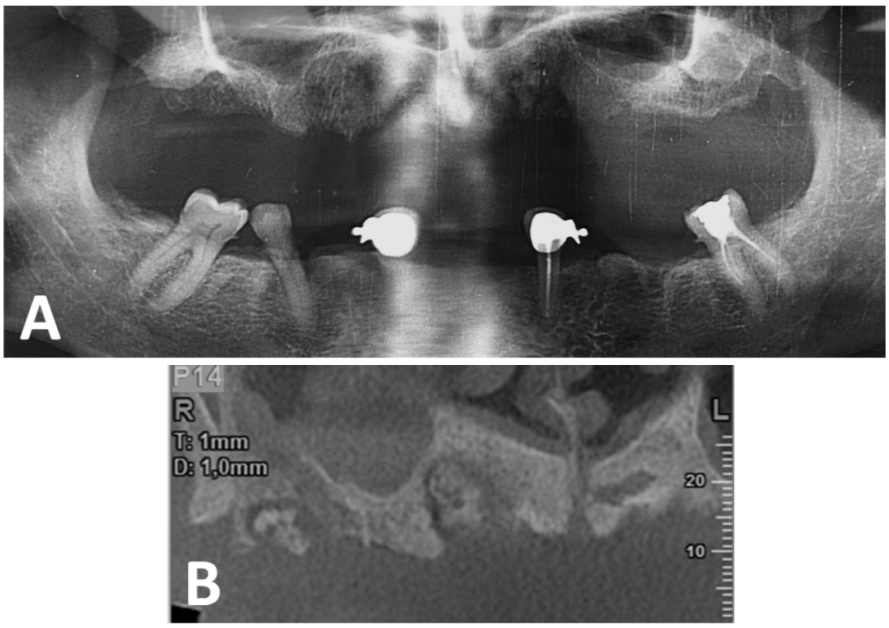


Figure 13 : Patient traité par Xgeva® depuis 6 ans (cf. ***Fig. 3****), A : radiographie panoramique dentaire montrant deux séquestres secteur 1 et un séquestre secteur 2, B : coupe CBCT montrant les séquestres*

6. Anatomopathologie

Les analyses ne sont pas très contributives puisqu'elles montrent une ostéite ou ostéomyélite avec présence de nécrose voire d'infection. La présence d'*Actinomyces* est fréquemment observée [12]. Ces analyses ne devraient être réalisées selon certains auteurs que pour éliminer ou rechercher une métastase ou un autre diagnostic [7].

7. Physiopathologie

La physiopathologie de l'OCNM reste à ce jour mal comprise. Le remodelage osseux des mâchoires étant plus important que dans le reste du tissu osseux [22], son inhibition entraînerait la persistance d'un os atone et hypodynamique incapable d'encaisser les contraintes subies [30].

La vascularisation des mâchoires est plus importante que le reste du tissu osseux [22]. Ceci ajouté au renouvellement plus rapide du tissu osseux des mâchoires pourrait expliquer une plus grande concentration des molécules inhibant la résorption osseuse à ce niveau [22]. Celles-ci possédant une action anti-angiogénique, l'hypovascularisation en résultant pourrait favoriser l'OCNM, réduire la cicatrisation du tissu osseux [31] et la diffusion des antibiotiques [11].

Les pathologies des tissus dentaires et parodontaux, leurs traitements et les traumatismes favorisent l'exposition des mâchoires aux bactéries en facilitant leur passage [7]. L'os atone et hypodynamique pour les raisons précédemment exposées est alors plus facilement colonisé tel un corps étranger [2,11]. Les bactéries et la réaction inflammatoire peuvent être à l'origine d'une résorption et contribuer à l'OCNM [6].

8. Classifications

La classification la plus utilisée est celle de l'AAOMS de 2009 en 4 stades (**Tableau 2**) [9].

Tableau 2 : Classification de l'OCNM selon l'AAOMS (2009)

Stade 0	Pas de signe d'ostéonécrose visible, mais des signes cliniques ou des symptômes non-spécifiques sont présents comme des douleurs, mobilités dentaires, œdèmes localisés, halitose
Stade 1	Ostéonécrose apparente mais les lésions sont asymptomatiques et sans infection
Stade 2	Ostéonécrose apparente et les lésions sont surinfectées car douloureuses et accompagnées d'un érythème en regard, purulentes ou non
Stade 3	Ostéonécrose apparente étendue dépassant l'os alvéolaire (c'est-à-dire dépassant le bord basilaire, le bord postérieur ramique, le sinus maxillaire ou le zygoma) à l'origine de fracture, de fistule extra-orale, de communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale

En 2012, une autre classification a été proposée par Bedogni (**Tableau 3**) [32]. Celle-ci permettrait d'identifier plus rapidement les OCNM débutantes. Elle supprime le stade 0 (et évite l'errance avec le stade 1) et définit la forme symptomatique par la présence de douleur ou de pus.

Chacun des stades est donc séparé en asymptomatique et symptomatique pour regrouper les patients au même stade de la maladie, symptomatiques ou non. Elle évite l'errance des patients entre groupe 1 et 2. Le séquestre n'est plus considéré comme témoignant d'une forme compliquée d'OCNM et les données radiographiques sont davantage prises en considération.

Tableau 3 : Classification de l'OCNM selon Bedogni (2012)

Stade 1 : OCNM focale - 1a : asymptomatique - 1b : symptomatique	Présence d'os exposé, de mobilités dentaires, de retard de cicatrisation après une avulsion, de fistule muqueuse, de tuméfaction des tissus mous, d'abcès, de trismus, d'une déformation de la mandibule, d'hypoesthésies ou paresthésies labiales.
	La TDM montre un épaississement et une densification de l'os alvéolaire, et éventuellement une lamina dura épaissie, l'absence de cicatrisation de l'alvéole d'avulsion, l'effacement de la corticale.
Stade 2 : OCNM diffuse - 2a : asymptomatique - 2b : symptomatique	Mêmes signes que pour le Stade 1.
	L'épaississement et la densification osseuse au TDM atteignent l'os basal, avec éventuellement une saillie du canal alvéolaire inférieur, la présence d'appositions périostées, de séquestre, de sinusite, de fistule oro-antrale.
Stade 3 : OCNM compliquée - 3a : asymptomatique - 3b : symptomatique	En plus des signes précédents la présence de fistule extra-orale, de migration de blocs osseux mandibulaires, de communication bucco-nasale.
	La TDM montre une sclérose osseuse étendue aux os de voisinage (zygomatique, palais dur), une fracture de la mandibule pathologique, une lyse osseuse du plancher des sinus.

9. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque sont significativement associés à l'OCNM (**Tableau 4**)[16].

Tableau 4 : Facteurs de risque d'OCNM (Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) 2012)

LOCAUX	**Chirurgie invasive** comme avulsion ou implant dentaire		**Traumatisme** par prothèse mal ajustée	**Maladie parodontale**	**Hygiène buccodentaire** insuffisante
SYSTEMIQUES	Patients atteints d'**affections malignes**		**Traitement par BP IV**, augmente avec durée et dose de traitement, risque majeur pour Zolédronate		
POSSIBLES	Age > 65 ans	Sexe féminin	Traitement concomitant par chimiothérapie, corticoïdes, anti-angiogéniques		Comorbidités comme diabète, obésité, tabac

C. Les médicaments pourvoyeurs d'ostéochimionécrose des mâchoires

1. Les bisphosphonates

Ce sont des analogues synthétiques des pyrophosphates inorganiques résistant à l'hydrolyse enzymatique [33]. On distingue des bisphosphonates de première génération ou non-amino-bisphosphonates, et des bisphosphonates de 2e et 3e génération ou amino-bisphosphonates, dont la puissance est bien plus importante (**Tableau 5**) [1,34]. Ceux-ci peuvent être administrés par voie intraveineuse ou orale dans le cadre d'affections causant une résorption osseuse excessive et leurs complications (fractures, douleurs, compressions, hypercalcémie). Ces pathologies peuvent être bénignes (ostéoporose, maladie de Paget, pathologies rares comme la dysplasie fibreuse et l'ostéogenèse imparfaite) ou malignes (myélome multiple, hypercalcémie maligne, métastases osseuses de cancers solides) [16].

Tableau 5 : BP existants, voies d'administration et indications (Schmouchkovitch, 2018)

Catégorie	DCI	Spécialité	Voie	Indication
1e Génération	Etiodronate	Didronel®	Per os (PO)	Ostéoporose
	Clodronate	Clastoban®	PO	Hypercalcémie maligne
		Lytos®		
	Tiludronate	Skelid®	PO	Maladie de Paget
2e Génération	Pamidronate	Aredia®	IV	Hypercalcémie maligne, préventif des complications osseuses de métastases ou myélome, maladie de Paget
		Ostepam®		
	Alendronate	Fosamax®	PO	Ostéoporose
		Fosavance®		
		Adrovance®		
		Steovess®		
3e Génération	Risédronate	Actonel®	PO	Ostéoporose, maladie de Paget
	Ibandronate	Bonviva®	PO/IV	Ostéoporose
		Bondronat®	IV	Hypercalcémie maligne, préventif des complications osseuses de métastases
	Zolédronate	Zométa®	IV	Hypercalcémie maligne, préventif des complications osseuses de métastases ou myélome
		Aclasta®		Ostéoporose, maladie de Paget

Leur mécanisme d'action est principalement l'inhibition du remodelage osseux. Les BP de 1e génération sont métabolisés et induisent directement une apoptose des ostéoclastes [3].

Les BP de 2e et 3e génération ne sont pas métabolisés et agissent en inhibant l'apoptose des ostéoclastes, mais aussi en permettant la survie d'ostéoclastes inactivés [2], l'inhibition du recrutement et du développement des ostéoclastes [2,35–38], l'inhibition des signaux de résorption produits par les ostéoblastes [36] et la stimulation du facteur d'inhibition ostéoclastique des ostéoblastes [39]. Les BP possèdent en outre une action anti-angiogénique [2,25,40].

Ces molécules apportent des résultats thérapeutiques significatifs et améliorent la qualité de vie des patients puisqu'elles diminuent la progression des métastases et la survenue des complications associées [16] et améliorent la survie des patients traités dans le cadre de myélomes [41]. Elles permettent de diminuer la fragilité osseuse et de réduire les fractures dans le cadre des pathologies bénignes [16]. Elles sont donc largement prescrites, représentant la 12e classe de médicaments les plus prescrits en 2015 dans le monde [1].

Cependant ces molécules exposent, de par leurs effets anti-résorptif osseux et anti-angiogénique au risque de survenue d'OCNM comme cela a été signalé depuis 2003 [4,5]. L'OCNM est désormais référencée comme effet indésirable dans le résumé des caractéristiques du produit des BP [6], considérée comme un effet indésirable rare. Leur durée d'action n'est pas connue [36] et leur persistance dans le tissu osseux entraîne un effet rémanent plusieurs années après l'arrêt du traitement [42].

2. Les anticorps monoclonaux anti-résorbeurs osseux

2.1. Le Dénosumab

Dirigé contre RANK-Ligand, il bloque la voie de formation des ostéoclastes [17], empêchant la résorption osseuse. Il existe sous forme de deux spécialités avec des indications propres (**Tableau 6**) [17]. Lors de l'arrêt du traitement son effet cesse rapidement car il ne persiste pas dans l'os contrairement aux BP [17], la demi-vie étant de 26 et 28 jours respectivement pour Prolia® et Xgeva® [43,44].

Tableau 6 : Spécialités existantes du Dénosumab, modes d'administration et indications (SFCO, 2013)

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

Le Dénosumab permet de diminuer significativement le risque fracturaire dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique et chez l'homme à risque de fracture ou en cours de traitement hormono-ablatif pour un cancer de prostate, lorsque les BP doivent être arrêtés en permettant d'augmenter la densité minérale osseuse [45,46]. Il représente également une alternative aux BP dans la prévention des complications des métastases osseuses de tumeurs solides et présente même une efficacité significativement supérieure pour les métastases de cancer du sein et de la prostate [47].

Il entraîne un risque d'OCNM de par son action anti-résorptive (**cf. I.B.7.**) comme signalé depuis 2010, maintenant enregistré comme effet indésirable dans le résumé des caractéristiques du produit [14]. L'incidence varie de faible pour les pathologies bénignes à 1 – 2% pour les pathologies malignes (**Tableau 1**).

2.2. Le Romosozumab (Evenity®)

Dirigé contre la sclérostine, qui bloque des signaux inhibant la formation osseuse, il favorise la formation osseuse au détriment de la résorption. Il a récemment été approuvé en administration SC pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture et des cas d'OCNM ont été rapportés durant l'étude [48,49].

3. <u>Les molécules antinéoplasiques anti-angiogéniques</u>

Le risque d'OCNM s'explique par ses propriétés anti-angiogéniques (**cf. I.B.7.**). Les données concernant les cas d'OCNM liés à ces molécules étant principalement issues de rapports de cas et non d'études il est difficile d'estimer leur incidence.

3.1. Le Bévacizumab (Avastin®)

Anticorps ciblant le facteur de croissance endothéliale vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) il empêche la liaison à son récepteur, ce qui diminue la vascularisation tumorale et inhibe la croissance de néovaisseaux. Associé à une chimiothérapie il est délivré par voie IV pour le traitement du cancer colorectal métastatique, du sein métastatique, bronchique, rénal, ovarien, du col de l'utérus, des trompes de Fallope et péritonéal [1].

3.2.Le Sunitinib (Sutent®)

Il bloque les récepteurs à tyrosine kinase responsables de la production de néovaisseaux tumoraux, de la croissance tumorale et de la formation de métastases. Il est administré PO pour le traitement des cancers du rein métastatiques, des tumeurs stromales gastro-intestinales et neuro-endocrines du pancréas [1].

3.3. L'Aflibercept (Zaltrap®)

Glycoprotéine se liant au VEGF, il empêche ainsi son action et bloque le développement de néovaisseaux tumoraux. Il est délivré par voie IV associé à une chimiothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique résistant ou progressant sous chimiothérapie [1].

3.4. Autres

D'autres molécules antinéoplasiques présentent de par leurs propriétés anti-angiogéniques un risque d'OCNM mais il est difficile d'établir une causalité certaine. De plus la neutropénie ainsi que de micro-ulcérations de la muqueuse buccale induites par certains médicaments antinéoplasiques favoriseraient la prolifération bactérienne pouvant affecter l'os sous-jacent. Ils sont donc à considérer comme des facteurs de risque d'OCNM et principalement lorsqu'ils sont associés à des BP ou d'autres molécules responsables d'OCNM. Il s'agit du Thalidomide (Thalidomide Celgen®) et du Lénalidomide (Revlimid®) dans le traitement du myélome, de l'Everolimus (Afinitor®) et du Temsirolimus (Torisel®) contre les cancers du rein, du Sorafénib (Névaxar®) dans les cancers hépatiques et mammaires, du Pazopanib (Votrient®) contre le cancer rénal [1] et du Palbociclib (Ibrance®) contre le cancer du sein.

III. L'ostéochimionécrose des mâchoires en France, épidémiologie et sous-déclaration

A. Résumé

Introduction :

L'ostéochimionécrose des mâchoires (OCNM) est un effet indésirable rare de certains médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse. Elle a été découverte grâce à la veille sanitaire après commercialisation et non pendant les essais cliniques préalables. Le but de ce travail a été d'étudier les cas d'OCNM en France depuis leur apparition, et le degré de déclaration de ceux-ci.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive. Les données constituant l'état des lieux de l'OCNM sont issues de l'article du Dr De Boissieu « Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: data from the French national pharmacovigilance database » et des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance sur les cas d'OCNM des cinq dernières années. La déclaration de l'OCNM en France a été étudiée grâce à un questionnaire de pratique adressé aux praticiens sur les cas d'OCNM et les données déclarées.

Résultats :

Sur la période 1985 – 2020 1299 cas d'OCNM ont été identifiés, 670 pour la période 2015 – 2020. Les OCNM surviennent principalement à la mandibule chez des patients de sexe féminin de plus de 65 ans traités pour des pathologies oncologiques. Après 2015 le principal médicament pourvoyeur d'OCNM est le Dénosumab, suivi par le Zolédronate et l'Alendronate qui étaient auparavant en tête. La pathologie est largement sous-déclarée car 70 % des praticiens voyant des OCNM dans leur pratique ne les déclarent pas.

Conclusion :

La surveillance dépend de la déclaration des cas, qui apparaît être insuffisante car les praticiens manquent d'information sur les processus de déclaration et sur leur rôle au sein de la pharmacovigilance. Il est nécessaire de réaliser d'autres travaux pour étudier l'impact précis de cette sous-déclaration sur l'étendue de l'importance de l'OCNM en santé publique et dans la balance bénéfice-risque des médicaments.

B. Introduction

L'ostéochimionécrose des mâchoires (OCNM) se définit par une exposition de l'os maxillaire ou mandibulaire depuis au moins huit semaines, dans une zone ne présentant pas d'antécédent d'irradiation ou de métastase, chez un patient traité ou ayant été traité par Bisphosphonates ou autres médicaments potentiellement pourvoyeurs d'ostéochimionécrose [9,10].

Le premier cas d'OCNM en France a été publié en 2005 [6]. L'OCNM a été mise en évidence grâce au processus de veille sanitaire et n'avait pas été notifiée pendant les essais cliniques sur les BP [4]. La pharmacovigilance joue un rôle important pour le recensement de ces cas et le recueil des données associées grâce aux déclarations d'effets indésirables. Ceci permet de surveiller des effets indésirables connus, mais également d'en identifier de nouveaux et de prendre les mesures nécessaires à la sécurité d'emploi des médicaments.

La déclaration de tout effet indésirable susceptible d'être causé par un médicament, grave ou non et/ou inattendu, est une obligation pour les professionnels de santé [50]. Les processus de déclaration en France ont considérablement évolué en 2011 avec la mise en place d'un portail permettant également aux patients eux-mêmes ou aux associations de patients d'effectuer une notification. Les notifications sont ensuite relues par l'un des 31 Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) avant d'être intégrées à la Base Nationale Française de Pharmacovigilance (BNFP) [6].

Un des écueils auquel se heurte la pharmacovigilance est la sous-déclaration. C'est un biais bien connu et extrêmement difficile à quantifier. Certaines études vont jusqu'à estimer le taux de sous-déclaration à 98% [51]. Ce biais de sous-déclaration conduisant à considérer à tort un effet indésirable comme rare ou peu fréquent, il en résulterait un manque voire une absence d'information des professionnels de santé. Ceci amplifierait la sous-déclaration déjà présente.

Le but de ce travail a été de réaliser un état des lieux de l'OCNM en France et de la déclaration des cas, afin d'en évaluer l'impact sur la pratique et l'établissement des règles de prise en charge. A ce jour et d'après les recherches bibliographiques effectuées, il n'existe sur la base de données PubMed® qu'une seule étude de ce type publiée à partir des données françaises [6] sur les cas d'OCNM en France entre 1985 et 2014.

C. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive d'une part des cas d'OCNM de la population française, et d'autre part de la pratique de la déclaration des OCNM par les praticiens français.

Les données de l'état des lieux de l'OCNM en France concernant la période entre 1985 et le 31 décembre 2014 sont issues d'un article publié en 2016 par le Dr De Boissieu intitulé « *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: data from the French national pharmacovigilance database* » [6]. Il s'agit du seul article de ce type dans la littérature étudiant ces données en France. De Boissieu a recueilli tous les cas enregistrés dans la BNFP sous le terme « ostéonécrose » puis exclu les cas qui n'étaient pas localisés aux mâchoires ni associés à des BP. Le recueil de données comprenait l'âge et le sexe du patient, le caractère de gravité, le site de l'OCNM, sa date de survenue et de déclaration et son issue. L'indication, le type, la durée d'exposition et le degré de causalité du médicament ainsi que la présence de facteurs de risque d'OCNM étaient également recueillis.

Afin de constituer un état des lieux complet jusqu'à aujourd'hui, les données sur les cas déclarés à partir de 2015 ont été recueillies par le biais du Centre de Pharmacovigilance de Montpellier. Elles ont été extraites de VigiBase, la base de données mondiale des notifications spontanées d'Effets Indésirables des Médicaments (EIM) gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les informations suivantes ont été extraites de la base de données : âge et sexe du patient, type de déclarant (professionnels de santé ou non), description du médicament et dates d'exposition, gravité, date de début, évolution et date de notification de l'EIM. Un EIM est considéré comme grave lorsqu'il entraîne la mort, met la vie du patient en danger, nécessite une hospitalisation ou sa prolongation, entraîne une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou constitue une anomalie/un défaut de naissance congénital [52]. Les médicaments sont codés selon la classification ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) [53] et les effets indésirables sont codés selon la classification MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 18.1) [54]. La requête a été effectuée en utilisant le *MedDRA Preferred Term* (PT) « *Osteonecrosis of jaw* » parmi les déclarations en France entre le 01/01/2015 et le 19/04/2020. Enfin, la localisation des lésions n'étant pas répertoriée dans VigiBase, elle a été extraite des données de la BNPV pour les cas concernés. Le médicament principal suspect a également été recueilli.

La sous-déclaration de l'OCNM en France a été étudiée par le biais d'un questionnaire adressé aux praticiens sur les cas d'ostéochimionécrose rencontrés (**Annexe 1**). Celui-ci comportait 19 questions et interrogeait les praticiens sur :

- Leur profil (sexe, âge, spécialité, mode et département d'exercice),
- Les cas d'OCNM rencontrés ou non sur l'année 2019, 2018 et les cinq dernières années (nombre de cas, localisation, sexe du patient, médicament en cause et son indication),
- Les déclarations effectuées ou non au CRPV (nombre de déclarations, facteurs ayant pu gêner la déclaration).

Il a été envoyé par mail sous forme d'un lien renvoyant vers un site hébergeant le questionnaire et les réponses (https://www.survio.com). Il a été décidé de ne pas calculer de nombre de réponses minimum nécessaire devant la complexité d'estimer le taux de réponse nécessaire à ce type de questionnaire. Un nombre de réponses compris entre 90 et 100 a été estimé comme suffisant. Les critères d'orientation du questionnaire étaient :

- Un nombre de praticiens le plus large possible, au niveau national.
- Les spécialités le plus à même d'être confrontées à des cas d'OCNM, au niveau national (Chirurgiens Maxillofaciaux (CMF), Chirurgiens Oraux, Oto-Rhino-Laryngologistes (ORL), Stomatologues, Chirurgiens-Dentistes (CD) omnipraticiens, ainsi qu'Oncologues et Rhumatologues.
- Des praticiens exerçant aussi bien dans le secteur public que libéral.

D'autres praticiens pouvant être confrontés à des cas d'OCNM n'ont pas été sollicités (Médecins Généralistes, Urologues, Gynécologues, etc.…) car les patients sont le plus souvent parallèlement déjà pris en charge par les praticiens spécialistes cités précédemment. En effet, les OCNM devenant symptomatiques lors d'un épisode de surinfection [7], les patients sont adressés à un spécialiste conformément aux recommandations [17].

Les protocoles de collecte de données utilisés dans ce travail ont reçu l'approbation de la CNIL et jugés conformes à la Méthodologie de Référence MR-04 (relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches, études et évaluations n'impliquant pas la personne humaine) et ont été enregistrés sous la référence 2219299 v 0.

Analyse statistique :

Les analyses descriptives ont utilisé les méthodes statistiques usuelles. Les variables qualitatives étaient définies par leur effectif et leur pourcentage. Les variables quantitatives étaient définies par la moyenne et l'écart-type.

Les analyses comparatives ont été effectuées à l'aide du test du Chi-2 pour les variables qualitatives, du test exact de Fischer pour les effectifs inférieurs à 5, et des tests de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Les analyses statistiques ont été conduites à l'aide des logiciels BiostaTGV ® et Stata ®. Le seuil de significativité des tests statistiques a été fixé à $\alpha = 0,05$.

D. Résultats

Étude des cas d'OCNM en France pour la période 1985 – 2014 :

Dans son article de 2016 [6] De Boissieu a identifié 629 notifications correspondant à des OCNM sous BP dans la BNPV pour la période comprise entre 1985 et le 31 décembre 2014. La majorité des cas (443, 71 %) concernaient des femmes (**Tableau 7A**), et la moyenne d'âge était de 66,5 ans (± 12). La localisation des lésions la plus fréquente était la mandibule avec 357 cas (57 %) (**Tableau 7B**).

Les OCNM étaient classées dans la BNFP comme des EIM graves pour la majorité des patients (572, 91 %) (**Tableau 7C**). La majorité des patients n'avait pas guéri ou présentait une guérison avec des séquelles (**Tableau 7D**).

Tableau 7 : Caractéristiques des patients atteints d'OCNM dans l'article de De Boissieu, A : sexe, B : localisation, C : nombre de médicaments suspects reçus, D : issue, E : cas classés comme EIM graves

CARACTERISTIQUES	**CAS (n = 629)**
A) Sexe	**n (%)**
Féminin	443 (71)
B) Localisation	**n (%)**
Mandibule	357 (57)
Maxillaire	166 (26)
Deux sites	19 (3)
Inconnu	87 (14)
C) Cas classés comme EIM graves	**n = 572 (91 %)**
Hospitalisation ou sa prolongation	293 (51)
Incapacité persistante	181 (32)
Décès	3 (1)
Autres raisons médicales	95 (16)
D) Issue	**n* (%)**
Pas de guérison	307 (49)
Guérison avec séquelles	72 (11)
Guérison sans séquelles	48 (8)
Guérison en cours	40 (6)
Décès	24 (4)
Inconnue	136 (22)
E) Nombre de médicaments suspects reçus	**n (%)**
1	508 (81)
2	108 (17)
3	13 (2)

** Données manquantes pour 2 patients*

Les indications des BP sont regroupées dans le **Tableau 8**. 440 (70 %) étaient d'origine oncologique, la prévention et le traitement des complications associées aux métastases osseuses de tumeurs solides étant le sous-groupe prédominant avec 323 cas (51 %). 143 (23 %) étaient d'origine non-oncologique, majoritairement représentées par l'ostéoporose (118 cas, 19 %).

Tableau 8 : Indications des BP chez les patients atteints d'OCNM dans l'article de De Boissieu

Indication	Nombre de cas (%)	Détail	Nombre de cas (%)
Oncologique	440 (70)	Métastases osseuses	323 (51)
		Myélome	117 (19)
Non-oncologique	143 (23)	Ostéoporose	118 (19)
		Autre	25 (4)
Inconnue	46 (7)		

Les BP responsables d'OCNM et la durée d'exposition au médicament sont listés dans le **Tableau 9** et la **Figure 14**, les trois molécules le plus prescrites sont le Zolédronate (442 cas, 70%), l'Alendronate (102 cas, 16 %) et le Pamidronate (71 cas, 11 %). La majorité des patients (508 cas, 81 %) avait reçu un seul BP (**Tableau 7E**).

Tableau 9 : BP et durée d'exposition chez les patients atteints d'OCNM dans l'article de De Boissieu

Molécule	Nombre de cas (%)*	Durée moyenne d'exposition (mois)
Zolédronate	442 (70)	20,1
Alendronate	102 (16)	48,4
Pamidronate	71 (11)	21,6
Clodronate	66 (10)	14,3
Risédronate	43 (7)	42,8
Bévacizumab	37 (6)	*Non-calculé*
Ibandronate	32 (5)	34,3
Dénosumab	21 (3)	*Non-calculé*
Sunitinib	11 (2)	*Non-calculé*
Etiodronate	6 (1)	51,9

** Le total est supérieur à 100 % car certains cas ont pu être déclarés par plusieurs personnes*

D'autres molécules considérées actuellement comme potentiellement responsables d'OCNM étaient associées aux BP chez certains patients. Elles ont été considérées comme des facteurs de risque de survenue d'OCNM. Il s'agit du Dénosumab (21 cas, 3 %), du Bévacizumab (37 cas, 6 %) et du Sunitinib (11 cas, 2 %). Elles sont aussi listées dans le **Tableau 9** et la **Figure 14**, toutefois la durée d'exposition pour ces molécules n'était pas calculée par les auteurs. De plus 198 patients (31 %) recevaient également un traitement par chimiothérapie. Aucun patient atteint d'OCNM traité par Dénosumab seul n'a été identifié lors de la recherche des cas.

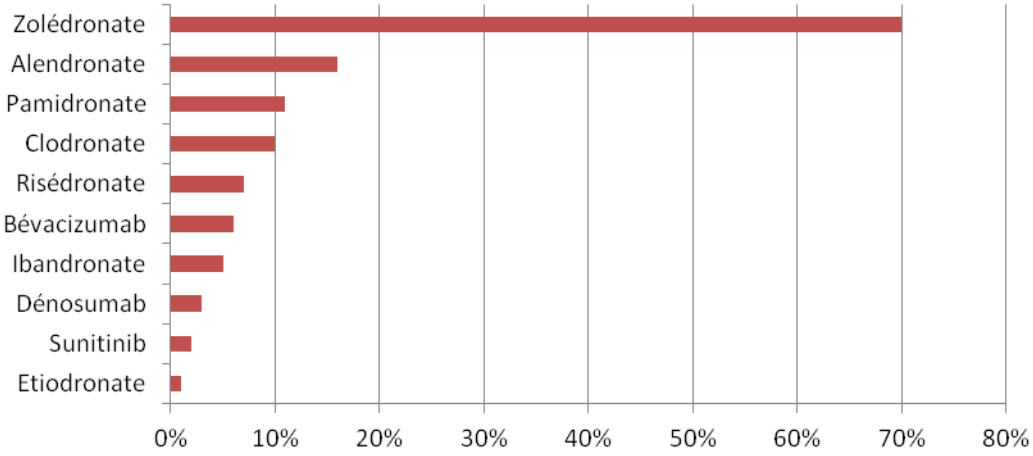


Figure 14 : Répartition des BP pourvoyeurs d'OCNM dans l'article de De Boissieu

La **Figure 15** présente le nombre annuel de cas d'OCNM selon (a) l'année de déclaration à la Pharmacovigilance et (b) la date de début des symptômes. La première manifestation d'OCNM en France date de 2001, et la première déclaration à la Pharmacovigilance de 2004. Le nombre annuel de cas et de déclarations a ensuite augmenté entre 2005 et 2009 puis diminué pour se maintenir à un niveau stable.

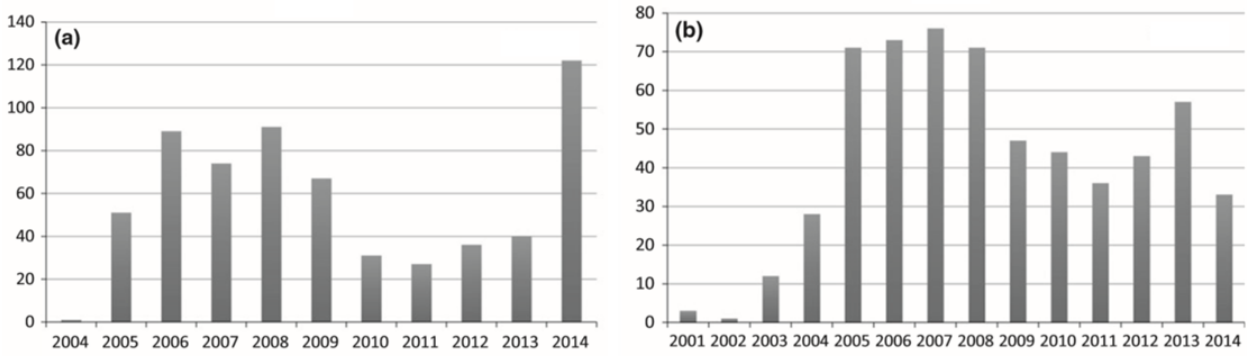


Figure 15 : Nombre de cas d'OCNM selon (a) l'année de déclaration à la Pharmacovigilance et (b) la date de début des symptômes. De Boissieu P. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: data from the French national pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2016 ; 30 : 450-8

Les MedRA PT les plus fréquemment utilisés pour classer les cas étaient « *Osteonecrosis* » et « *Osteonecrosis of the Jaw* » pour respectivement 348 cas (55 %) et 174 cas (28 %), ainsi que l'association d'un de ces deux MedRA PT avec un autre pour 75 cas (12 %).

Étude des cas d'OCNM en France pour la période 2015 – 2020 :

L'analyse des données de VigiBase a porté sur la période comprise entre le 1er janvier 2005 et le 19 avril 2020. 670 cas d'OCNM ont été identifiés. La majorité des cas (415, 61,9 %) concernaient des femmes (**Tableau 10A**). La moyenne d'âge était de 67,8 ans (± 10,9) et la majorité des cas survenaient chez des patients de plus de 65 ans (**Tableau 10B**).

La mandibule était la localisation la plus fréquente avec 300 cas (44,8 %) (**Tableau 10C**). Parmi les données manquantes 65 cas étaient des déclarations incomplètes dans la BNPV et 149 des cas déclarés par les laboratoires dont les données n'était pas accessible sur la BNPV.

Les OCNM étaient classées comme des EIM graves pour 647 patients (96,6 %) (**Tableau 10D**). La majorité des patients n'avait pas guéri ou présentait une guérison sans séquelles ou en cours (**Tableau 10E**). La plupart des cas ont été déclarés par un professionnel de santé (**Tableau 10F)**.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients atteints d'OCNM pour la période 2015 – 2020, A : sexe, B : âge, C : localisation, D : cas classés comme EIM graves, E : issue, F : type de déclarant, G : nombre de médicaments susp :ects reçus, H : année de déclaration, I : année de survenue des symptômes

CARACTERISTIQUES	**CAS (n = 670)**
A) Sexe	**n (%)**
Féminin	415 (69,1)
Masculin	186 (30,9)
Inconnu	69
B) Age (années)	**n (%)**
18 – 44	8 (1,6)
45 – 64	187 (36,9)
65 – 74	170 (33,5)
≥ 75	142 (28)
Inconnu	163
C) Localisation	**n (%)**
Mandibule	300 (65,8)
Maxillaire	112 (24,6)
Maxillaire et mandibulaire	44 (9,6)
Inconnu	214
D) Cas classés comme EIM graves	**n = 647 (96,6 %)**
Hospitalisation ou prolongation	259 (38,7)
Incapacité persistante	40 (6)
Mise en jeu du pronostic vital	4 (0,6)
Décès	1 (0,1)
Autres raisons médicales	375 (56)

E) Issue	n (%)
Pas de guérison	374 (73,3)
Guérison avec séquelles	27 (5,3)
Guérison sans séquelles	50 (9,8)
Guérison en cours	58 (11,4)
Décès	1 (0,2)
Inconnue	160
F) Type de déclarant	**N = 747 (111,15 %)***
Professionnel de santé	729 (108,8)
Non professionnel de santé	18 (2,7)
G) Nombre de médicaments suspects reçus	**n (%)**
1	478 (71,3)
2	141 (21)
3	25 (3,7)
4 et plus	26 (4)
H) Année de déclaration	**n (%)**
2015	70 (10,4)
2016	125 (18,7)
2017	103 (15,4)
2018	166 (24,8)
2019	182 (27,2)
2020	24 (3,6)

I) Année de survenue des symptômes	n (%)	Année	n (%)
2007	1 (0,2)	2014	46 (9)
2008	1 (0,2)	2015	97 (16,9)
2009	3 (0,5)	2016	94 (16,3)
2010	5 (0,9)	2017	116 (20,1)
2011	7 (1,2)	2018	113 (19,6)
2012	10 (1,7)	2019	69 (12)
2013	11 (1,9)	2020	3 (0,5)
Inconnue	94		

** Le total est supérieur à 100 % car certains cas ont pu être déclarés par plusieurs personnes*

L'indication des médicaments pourvoyeurs d'OCNM est présentée dans le **Tableau 11 et dans la Figure 16**. La majorité des cas (699 soit 70,8 %) était d'origine oncologique, la prévention et le traitement des complications associées aux métastases osseuses de tumeurs solides étant le sous-groupe prédominant avec 357 cas (51,1 %). 283 cas (28,7 %) étaient d'origine non-oncologique, majoritairement représentées par l'ostéoporose (212 cas, 74,9 %). Les cas d'OCNM sont présentés dans la **Figure 17** selon le caractère oncologique ou non de l'indication et le médicament en cause.

Les cas induits par le Dénosumab viennent très majoritairement de prescriptions pour des raisons oncologiques, mais ceux induits par les Bisphosphonates en général sont dus à presque autant d'indications malignes que bénignes.

Tableau 11 : Indications des médicaments pourvoyeurs d'OCNM, période 2015 – 2020

Indication	Nombre de cas (%)	Détail	Nombre de cas (%)
Oncologique	699 (70,9)	Métastases osseuses	357 (64,1)
		Tumeur solide	136 (24,4)
		Myélome	37 (6,7)
		Hypercalcémie maligne	23 (4,1)
		Hémopathie maligne	1 (0,2)
		Autre	3 (0,5)
		Inconnue	142
Non-oncologique	283 (28,7)	Ostéoporose	212 (78,8)
		Hyperostose, maladie de Paget	1 (0,4)
		Autre	56 (20,8)
		Inconnue	14
Inconnue	4 (0,4)		

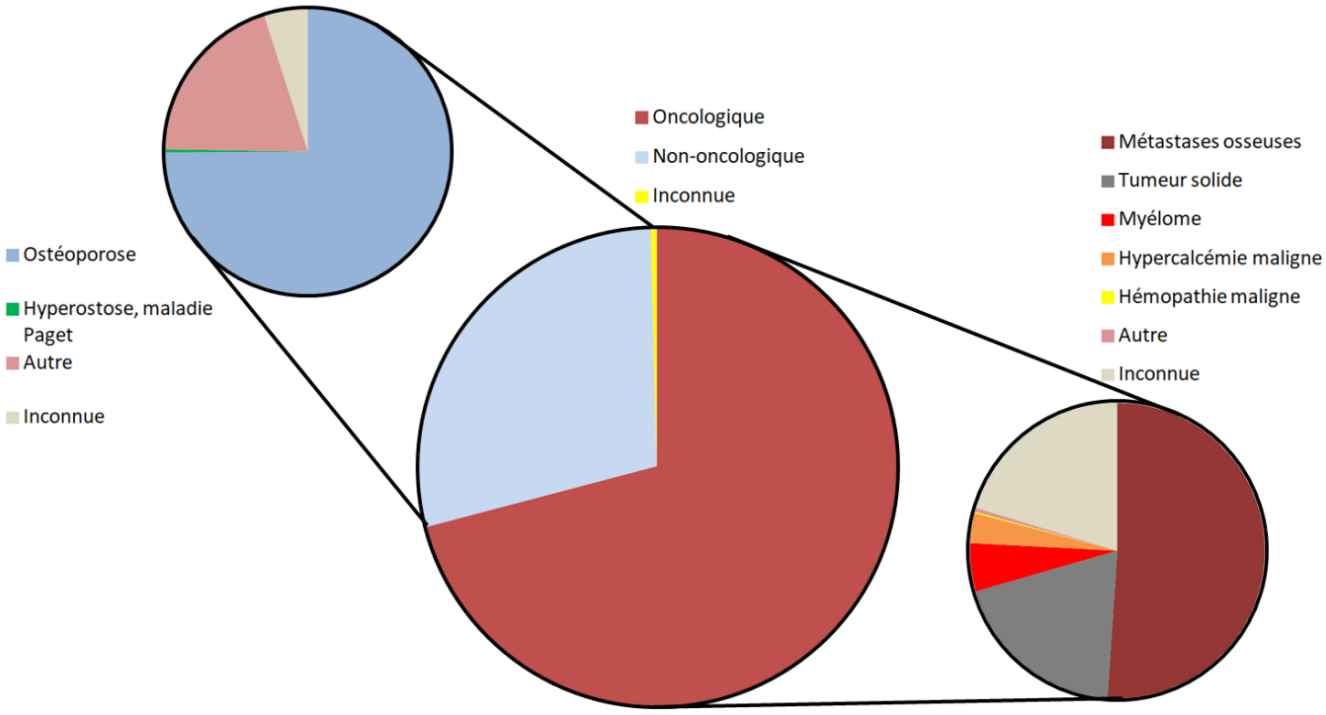


Figure 16 : Indications des médicaments pourvoyeurs d'OCNM, période 2015 – 2020. De gauche à droite : indications non-oncologiques, indications en général, indications oncologiques.

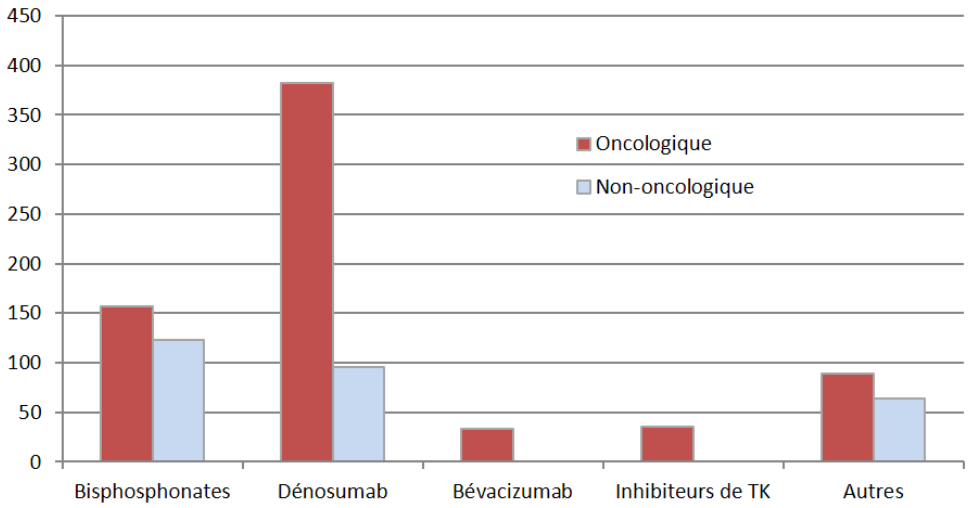


Figure 17 : Répartition des cas d'OCNM selon le caractère de l'indication et les classes de médicaments

Le détail des médicaments pourvoyeurs d'OCNM, les durées moyennes d'exposition et le délai moyen de survenue sont listés dans le **Tableau 12** et la **Figure 18**. Les molécules les plus prescrites étaient le Dénosumab (471, 70,3 %), le Zolédronate (154, 23 %) et l'Alendronate (58, 8,7 %). La majorité des patients (478, 71,3 %) avait reçu un seul médicament suspect (**Tableau 10G**). Le délai moyen de survenue de l'OCNM était de 27,9 mois après exposition au médicament (± 27,8) et était significativement différent selon les molécules (**p = 0,002**, test de Kruskal-Wallis). La durée moyenne d'exposition aux molécules était de 24,7 mois (± 27,8) et était significativement différente selon les molécules (**p = 0,0001**, test de Kruskal-Wallis)

Tableau 12 : Principaux médicaments pourvoyeurs d'OCNM et durée d'exposition, période 2015 – 2020

Molécule	Nombre de cas (%)*	Durée moyenne d'exposition (mois)	Délai moyen de survenue (mois)
Dénosumab	471 (70,3)	21 (± 16,9)	23,8 (± 21,4)
Zolédronate	154 (23)	21,1 (± 18,7)	29,3 (± 28,1)
Alendronate	58 (8,7)	75,9 (± 56,9)	63,7 (± 48,7)
Bévacizumab	33 (4,9)	10,5 (± 7,6)	15,9 (± 10,3)
Clodronate	20 (3)	19,9 (± 22,7)	38,9 (± 29,4)
Risédronate	16 (2,4)	39,3 (± 26,6)	55,1 (± 51,8)
Ibandronate	13 (1,9)	28,8 (± 24,7)	94,5 (± 52,4)
Prednisone	12 (1,8)	*Données manquantes*	*Non-calculé*
Palbociclib	12 (1,8)	22,1 (± 32)	8,2 (± 4,2)
Pamidronate	11 (1,6)	11 (± 15,2)	44,1 (± 0)
Everolimus	8 (1,2)	5,6 (± 5,1)	*Non-calculé*
Sunitinib	7 (1)	8,1 (± 2,1)	*Non-calculé*
Cabozantinib	6 (0,9)	6,9 (± 9,9)	*Non-calculé*
Rituximab	5 (0,7)	3,4 (± 3,7)	*Non-calculé*
Prednisolone	4 (0,6)	*Données manquantes*	*Non-calculé*
Méthotrexate	4 (0,6)	*Données manquantes*	*Non-calculé*

** Le total est supérieur à 100 % car certains cas étaient exposés à plusieurs médicaments suspects*

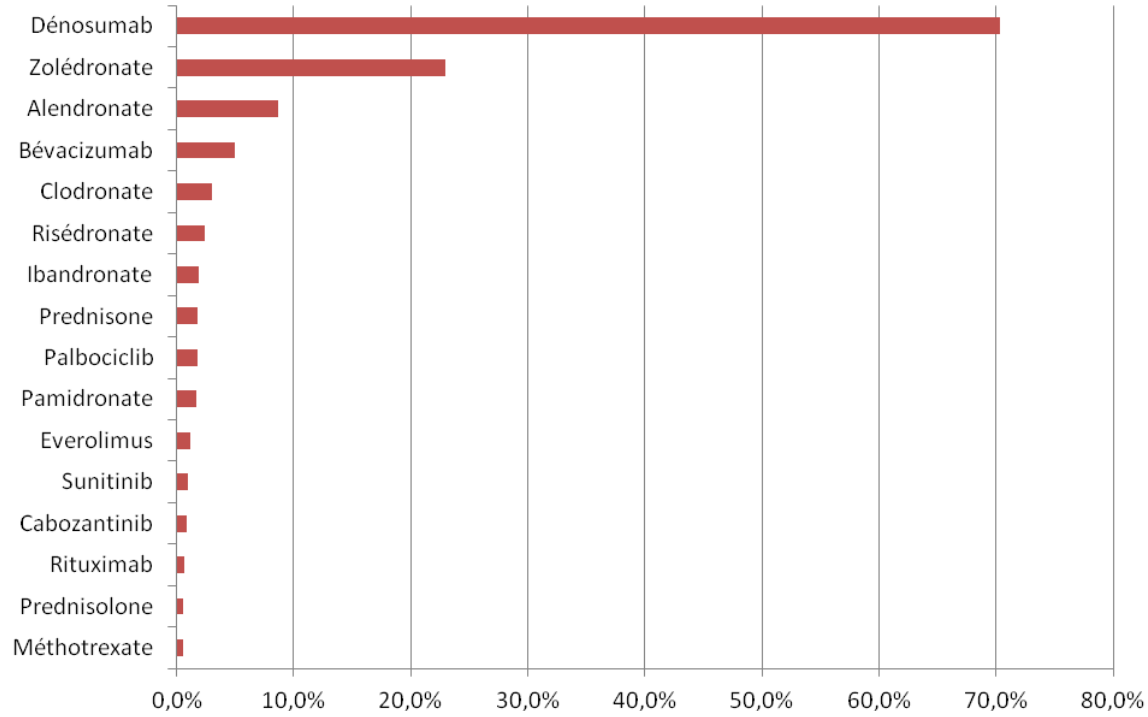


Figure 18 : Répartition des médicaments pourvoyeurs d'OCNM pour la période 2015 – 2020

Tableau 13 : Relation entre médicaments suspects et localisation

	Deux sites	**Mandibule**	**Maxillaire**	**Total**	Chi-deux
Dénosumab	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Non	12 (8,82)	91 (66,91)	33 (24,26)	136 (100)	
Oui	32 (10)	209 (65,31)	79 (24,69)	320 (100)	
Total général	**44 (9,65)**	**300 (65,79)**	**112 (24,56)**	**456 (100)**	p = 0,91
Zolédronate	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Non	40 (9,46)	279 (65,96)	104 (24,59)	423 (100)	
Oui	4 (12,12)	21 (63,64)	8 (24,24)	33 (100)	
Total général	**44 (9,65)**	**300 (65,79)**	**112 (24,56)**	**456 (100)**	p = 0,88
Alendronate	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Non	41 (9,47)	287 (66,28)	105 (24,25)	433 (100)	
Oui	3 (13,04)	13 (56,52)	7 (30,43)	23 (100)	
Total général	**44 (9,65)**	**300 (65,79)**	**112 (24,56)**	**456 (100)**	p = 0,63
Bisphosphonates	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Non	36 (9,89)	238 (65,38)	90 (24,73)	364 (100)	
Oui	8 (8,7)	62 (67,39)	22 (23,91)	92 (100)	
Total général	**44 (9,65)**	**300 (65,79)**	**112 (24,56)**	**456 (100)**	p = 0,91
> 1 molécule suspecte	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Non	36 (10,17)	233 (65,82)	85 (24,01)	354 (100)	
Oui	8 (7,84)	67 (65,69)	27 (26,47	102 (100)	
Total général	**44 (9,65)**	**300 (65,79)**	**112 (24,56)**	**456 (100)**	p = 0,72

Des croisements ont été réalisés afin d'étudier la relation entre les médicaments suspects et les variables suivantes : localisation maxillaire et mandibulaire, mandibulaire seule, maxillaire seule. Il n'est pas mis en évidence de lien entre médicament suspect et localisation (**Tableau 13**).

La **Figure 19** présente le nombre annuel de cas d'OCNM selon (a) l'année de déclaration à la Pharmacovigilance et (b) la date de début des symptômes (**Tableau 10 H et I**). Le faible nombre de cas sur l'année 2020 s'explique car ne sont présents que les cas déclarés avant le 19/04/2020.

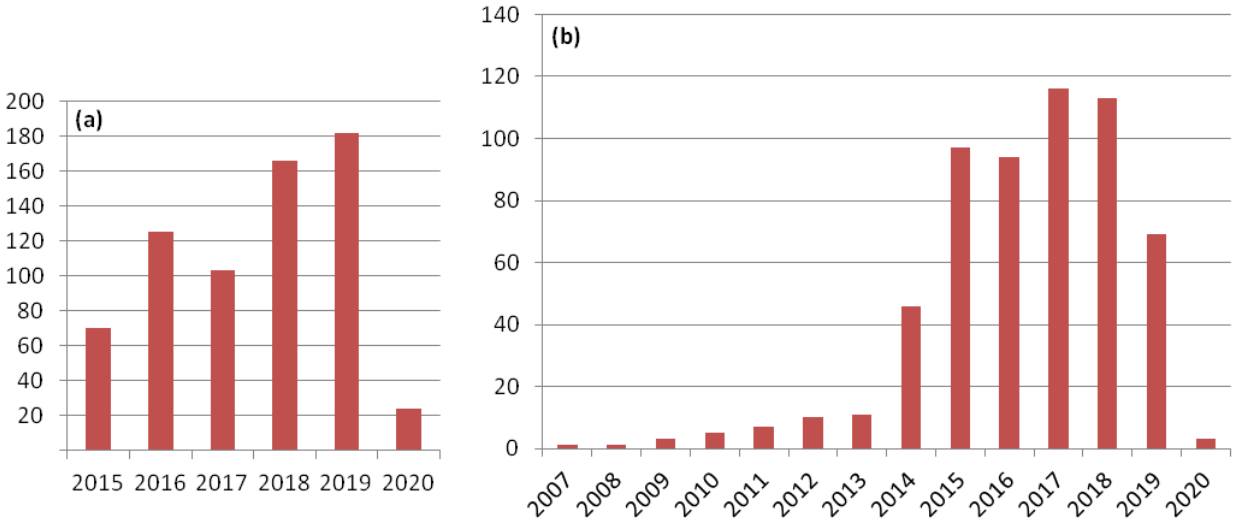


Figure 19 : nombre annuel de cas d'OCNM selon (a) l'année de déclaration à la Pharmacovigilance et (b) la date de début des symptômes

Tous les cas étaient classés avec le MedDRA PT « *Osteonecrosis of the Jaw* ». Dans 82 cas (12,2 %) d'autres MedDRA PT étaient associés, les plus fréquents sont listés dans le **Tableau 14**.

Tableau 14 : MedDRA PT les plus fréquemment utilisés en association à « Osteonecrosis of the Jaw *»*

MedRA PT	Nombre (%)
Decreased appetite	8 (1,2)
Asthenia	6 (0,9)
Weight decreased	6 (0,9)
Tooth extraction	6 (0,9)
Jaw fistula	5 (0,7)
Abscess	4 (0,6)
Arthralgia	4 (0,6)
Pain in jaw	4 (0,6)
Tooth abscess	4 (0,6)
Gingival ulceration	4 (0,6)

MedRA PT	Nombre (%)
Off label use	4 (0,6)
Cellulitis	3 (0,4)
Haemoglobin decreased	3 (0,4)
Impaired healing	3 (0,4)
Nausea	3 (0,4)
Neutrophil count decreased	3 (0,4)
Oral pain	3 (0,4)
Periodontitis	3 (0,4)
Oral herpes	3 (0,4)
Injury associated with device	3 (0,4)

Étude de la sous-déclaration de l'OCNM en France :

Le questionnaire a été envoyé par mail à 1186 praticiens parmi les spécialités ciblées. Il est resté disponible du 11 avril 2020 au 14 juin 2020. Pendant cette période, le site hébergeur a recensé 228 visites et le questionnaire a été rempli par 95 personnes. Le taux de visite du questionnaire suite au mail est de 19,2% et le taux de réponse au questionnaire est de 8%. Le taux de réponse au questionnaire après s'être rendu sur le site est de 41,7%.

Parmi les praticiens ayant répondu au questionnaire 48 (50,5 %) étaient des femmes. La moyenne d'âge était de 38,6 ans (± 10,2). Il s'agissait d'un échantillon jeune, la moitié avait entre 30 et 40 ans (**Tableau 15A**). Les spécialités les plus représentées étaient la Chirurgie Orale (44 praticiens, 44,6 %) puis la CMF (18 praticiens, 18,9 %) (**Tableau 15C**). La majorité (56, 58,9 %) exerçait dans le secteur public (**Tableau 15D**).

Tableau 15 : Caractéristiques de l'échantillon de praticiens ayant répondu au questionnaire

CARACTERISTIQUES	**REPONDEURS (n = 95)**
A) Age (années)	**n (%)**
20 – 29	12 (12,6)
30 – 39	49 (51,6)
40 – 49	15 (15,8)
50 – 59	13 (13,7)
≥ 60	6 (6,3)
B) Spécialité	**n (%)**
Chirurgien Oral	44 (46,3)
CMF	18 (18,9)
Rhumatologue	11 (11,6)
Oncologue	9 (9,5)
Chirurgien-Dentiste omnipraticien	6 (6,3)
ORL	5 (5,3)
Stomatologue	2 (2,1)
C) Mode d'exercice	**n (%)**
Secteur public	56 (58,9)
Activité libérale	19 (20)
Activité mixte	18 (18,9)
Autre	2 (2,1)

La **Figure 20** liste les numéros des 35 départements où exerçaient les praticiens.

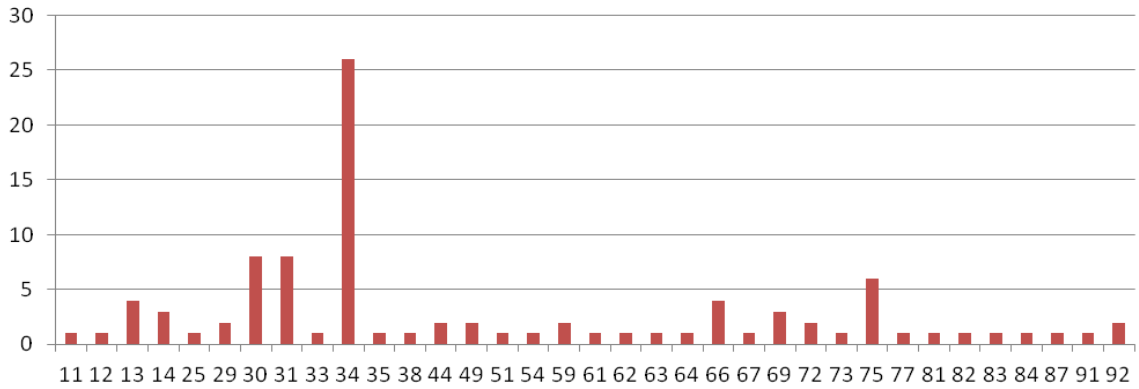


Figure 20 : Nombre de praticiens ayant répondu au questionnaire par département

La plupart des praticiens sondés voyaient des cas d'OCNM dans leur pratique (**Tableau 16A**). Les lésions touchaient surtout des femmes (**Tableau 16B**), à la mandibule (**Tableau 16C**). La majorité voyait entre 1 et 5 cas d'OCNM par an (**Tableau 16D, E et F**).

Les médicaments en cause étaient principalement prescrits dans le cadre de pathologies malignes (**Tableau 16G**) et sont listés dans le **Tableau 16H** et la **Figure 21**. Les plus fréquents étaient le Dénosumab (64 cas, 67,4 %), le Zolédronate (53 cas, 55,8 %) et l'Alendronate (25 cas, 26,3 %).

Tableau 16 : Caractéristiques des cas d'OCNM vus par les praticiens ayant répondu au questionnaire

CARACTERISTIQUES	**REPONDEURS (n = 95)**
A) Cas d'OCNM vus en pratique	**n (%)**
Oui	83 (87,4)
Non	12 (12,6)
B) Sexe majoritaire	**n (%)**
Masculin	9 (9,5)
Féminin	57 (60)
Répartition équivalente	19 (20)
Autre*	10 (10,5)
C) Site de prédilection	**n (%)**
Mandibule	60 (63,2)
Maxillaire	9 (9,5)
Répartition équivalente	19 (20)
Autre**	7 (7,4)
D) Nombre de cas vus en 2019	**n (%)**
0	13 (13,7)
1 – 2	30 (31,6)
3 – 5	30 (31,6)
> 5	22 (23,1)
E) Nombre de cas vus en 2018	**n (%)**
0	18 (18,9)
1 – 2	28 (29,5)
3 – 5	28 (29,5)
> 5	21 (22,1)

F) Nombre de cas vus sur les 5 dernières années	n (%)
0	9 (9,5)
1 – 4	21 (22,1)
5 – 9	13 (13,7)
10 – 19	12 (12,6)
20 – 29	19 (20)
> 29	21 (22,1)
G) Indication des traitements	**n (%)**
Pathologie maligne	58 (61)
Pathologie bénigne	12 (12,6)
Répartition équivalente	19 (20)
Autre**	6 (6,4)
H) Médicaments en cause	**n (%)*** **
Dénosumab	64 (67,4)
Zolédronate	53 (55,8)
Alendronate	25 (26,3)
Bévacizumab	9 (9,5)
Risédronate	8 (8,4)
Pamidronate	4 (4,2)
Ibandronate	4 (4,2)
Sunitinib	3 (3,2)
Clodronate	2 (2,1)
Etiodronate	2 (2,1)
Autre*	9 (9,5)

** Praticiens ne voyant pas de cas ou ne se souvenant plus*
*** Praticiens ne voyant pas de cas*
**** Le total est supérieur à 100 % car les praticiens pouvaient déclarer plusieurs médicaments*

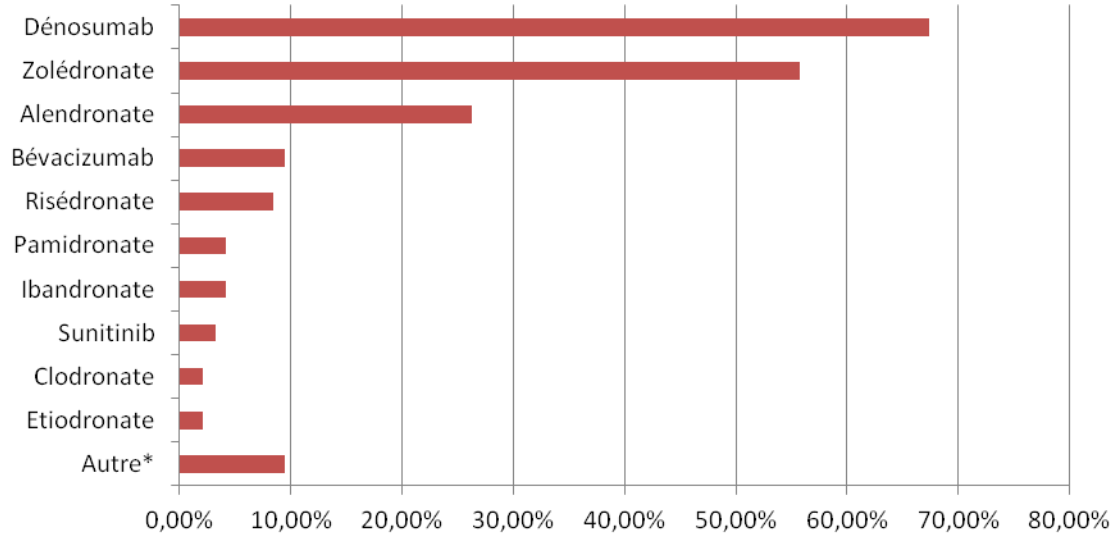


Figure 21 : Médicaments pourvoyeurs des OCNM vues par les praticiens ayant répondu au questionnaire

** Praticiens ne voyant pas de cas ou ne se souvenant plus*

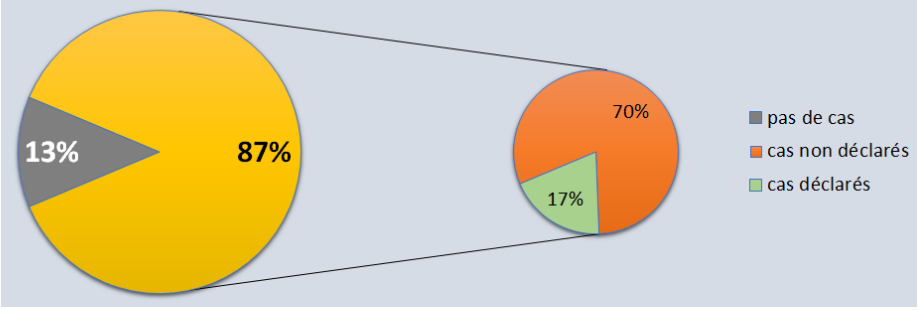
Au sein des praticiens interrogés, la très grande majorité ne déclarait pas les cas d'OCNM (77, soit 81 %) (**Tableau 17 A, B, C et D**). Ainsi, parmi les 87 % voyant des OCNM 70 % ne les déclarait pas (**Figure 22**).

Tableau 17 : Déclarations réalisées par les praticiens ayant répondu au questionnaire

CARACTERISTIQUES	REPONDEURS (n = 95)
A) Déclarations des cas d'OCNM	**n (%)**
Oui	16 (16,9)
Non	77 (81)
Autre*	2 (2,1)
B) Nombre de cas déclarés en 2019	**n (%)**
0	83 (87,4)
< 10	7 (7,4)
≥ 10	5 (5,2)
C) Nombre de cas déclarés en 2018	**n (%)**
0	82 (86,3)
< 10	10 (10,5)
≥ 10	3 (3,2)
D) Nombre de cas déclarés sur les 5 dernières années	**n (%)**
0	79 (83,2)
< 10	8 (8,4)
≥ 10	8 (8,4)
E) Facteurs ayant gêné la déclaration	**n (%)****
Manque d'informations sur le processus de déclaration	49 (51,6)
Processus trop chronophage	23 (24,2)
Manque d'informations sur le cas	18 (18,9)
Processus trop complexe	5 (5,3)
Autre	18 (18,9)

** Praticiens ne voyant pas de cas*
*** Le total est supérieur à 100 % car les praticiens pouvaient déclarer plusieurs facteurs*

Figure 22 : Proportion de cas non-déclarés parmi les praticiens voyant des OCNM



Les praticiens expliquaient principalement ce frein à la déclaration par un manque d'informations quant au processus de déclaration (**Tableau 17 E**). Parmi les réponses données sous la proposition « Autre » 2 praticiens déclaraient que les OCNM sont un effet indésirable connu de ce type de médicaments, 4 que l'OCNM a déjà été diagnostiquée ou déclarée par un autre praticien, 2 que le patient était déjà suivi par un autre praticien pour cette pathologie et 1 ne pas savoir qu'il doit déclarer ces EIM. Ceci conforte le manque d'informations mis en avant par les praticiens quant à leur rôle dans la déclaration des EIM à la Pharmacovigilance. 24,2 % des praticiens jugeaient le processus de déclaration trop long et 18,9 % manquaient d'informations sur le cas pour pouvoir le déclarer.

Des croisements ont été réalisés pour étudier la relation entre la sous-déclaration et les variables : sexe du déclarant, son âge, sa spécialité, son mode d'exercice, manque d'information sur le processus de déclaration, processus trop complexe, trop chronophage, manque d'informations sur le cas à déclarer. Les praticiens trouvant le processus de déclaration trop complexe ou trop chronophage étaient significativement associés à une plus grande déclaration des cas d'OCNM (**Tableau 18**), les effectifs ayant permis de réaliser ces calculs sont présentés en **Annexe 3**.

Tableau 18 : Relation entre la sous-déclaration et les variables étudiées

A) Sexe du déclarant

	Déclaration des OCNM			
	Non	Oui	Total	Chi-deux
Hommes	33 (82,9 %)	7 (17,1 %)	41	0,61
Femmes	34 (78,6 %)	9 (21,4 %)	42	
Total	67 (80,7 %)	16 (19,3 %)	83	

B) Age du déclarant (ans)

	Âge moyen selon la déclaration	
Cas non déclarés	37,7 ± 10,2	Mann-Whitney
Cas déclarés	39,4 ± 10,5	p = 0,55

C) Spécialité du déclarant*

	Pourcentage de cas déclarés		
CD omnipraticien	20.0 %	ORL	0.0 %
Chirurgien Oral	26.8 %	Rhumatologue	0.0 %
CMF	16.7 %	Stomatologue	50.0 %
Oncologue	0.0 %		
	Pourcentage de praticiens voyant des cas		
CD omnipraticien	83,3 %	ORL	80 %
Chirurgien Oral	92,3 %	Rhumatologue	36,4 %
CMF	100 %	Stomatologue	100 %
Oncologue	100 %		

D) Mode d'exercice du déclarant		
	Pourcentage de cas déclarés	
Hospitalier	18,9 %	Chi-deux
Libéral	20 %	p = 0,6
Mixte	14,3 %	
	Pourcentage de praticiens voyant des cas	
Hospitalier	94,6 %	
Libéral	78,9 %	
Mixte	77,8 %	

E) Manque d'information sur le processus de déclaration		
	Pourcentage de cas déclarés	
Pas de manque d'information	25 %	Chi-deux
Manque d'information	14,9 %	p = 0,25

F) Processus de déclaration trop complexe		
	Pourcentage de cas déclarés	
Pas de processus trop complexe	16,9 %	Chi-deux
Processus trop complexe	60 %	**p < 0,05**

G) Processus de déclaration trop chronophage		
	Pourcentage de cas déclarés	
Pas de processus trop chronophage	11,5 %	Chi-deux
Processus trop chronophage	40,9 %	**p = 0,003**

H) Manque d'informations sur le cas à déclarer		
	Pourcentage de cas déclarés	
Pas de manque d'informations	18,8 %	Chi-deux
Manque d'informations	21,4 %	p = 0,54

** Il n'était pas possible de réaliser de test statistique à cause des spécialités ne déclarant pas de cas*

De même la relation entre le manque d'informations sur le processus de déclaration, le sexe du déclarant, sa spécialité, son mode d'exercice et son âge a été étudiée. Seul l'âge influait car les praticiens rapportant un manque d'informations sur le processus de déclaration étaient significativement plus jeunes (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Relation entre le manque d'informations sur le processus et les variables étudiées

A) Sexe du déclarant

	Manque d'informations			
	Non	Oui	Total	Chi-deux
Hommes	24 (51,1 %)	23 (48,9 %)	47	0,61
Femmes	22 (45,8 %)	26 (54,2 %)	48	
Total	46 (48,4 %)	49 (51,6 %)	95	

B) Age du déclarant (ans)

	Âge moyen	
Pas de manque d'informations	43,4 ± 11,0	Mann-Whitney
Manque d'informations	34,0 ± 7,4	**p = 0,0001**

C) Spécialité du déclarant*

	Manque d'informations			
	Non	Oui	Total	Chi-deux
Non chirurgien oral	26 (51 %)	25 (49 %)	51	0,59
Chirurgien oral	20 (45,5 %)	24 (54,5 %)	44	
Total	46 (48,4 %)	49 (51,6 %)	95	

D) Mode d'exercice du déclarant

	Manque d'informations			
	Non	Oui	Total	Chi-deux
Hospitalier	26 (46,4 %)	30 (53,6 %)	51	0,59
Libéral	8 (42,1 %)	11 (57,9 %)	44	
Mixte	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)		
Total	45 (48,4 %)	48 (51,6%)	95	

***** *Il était nécessaire de prendre une spécialité comme référence pour faire les tests statistiques, la Chirurgie Orale a été choisie car elle était la plus représentée dans l'échantillon*

E. Discussion

Au total sur l'ensemble de la période 1985 – 2020 1299 cas d'OCNM ont été identifiés, 670 pour la seule période 2015 – 2020.

Les résultats sont en accord avec la littérature, les OCNM survenant principalement chez des patients traités pour des pathologies oncologiques [6,55–58] et à la mandibule [59,60]. Ceci peut s'expliquer par la vascularisation moins importante de la mandibule comparée au maxillaire et par l'importance des contraintes masticatoires à ce niveau [61]. Le sexe majoritairement féminin et l'âge supérieur à 65 ans sont aussi en accord avec la littérature [55,56], cette répartition est cohérente avec l'indication majoritaire des traitements pourvoyeurs d'OCNM (pathologies de type cancer ou ostéoporose).

Un changement notable est observé après 2015 puisque le principal médicament pourvoyeur d'OCNM est le Dénosumab, reléguant le Zolédronate et l'Alendronate respectivement en 2e et 3e position. En effet le Dénosumab, mis sur le marché français en 2010 (Prolia® [62]) et 2011 (Xgeva® [63]), a remplacé en partie les BP car il couvre plusieurs de leurs indications et représente une alternative lorsque ceux-ci sont mal tolérés. De plus, des cas dus à des molécules considérées habituellement comme facteurs de risque d'OCNM ont été décrits. Il s'agit de l'Everolimus, du Rituximab, du Méthotrexate, de corticoïdes et de deux molécules inhibitrices des tyrosine-kinase : le Palbociclib et le Cabozantinib. Ceux-ci étant le plus souvent utilisés en association avec des substances pourvoyeuses d'OCNM il est difficile d'établir une causalité certaine. De plus, le faible nombre de cas induits par ces médicaments rend l'émergence d'un effet indésirable leur étant dû difficile à repérer dans le temps. Toutefois ces thérapeutiques semblant capables d'induire à elles seules des OCNM, d'autres travaux sont nécessaires afin d'étudier ce risque.

De plus, le nombre de cas d'OCNM dus à des médicaments prescrits pour des indications non-oncologiques est moins important que les indications oncologiques. Cependant, contrairement à une idée largement répandue, il est loin d'être négligeable car il représente près d'un tiers des cas. Particulièrement avec les Bisphosphonates, pour lesquels le nombre de cas d'OCNM dus à des indications d'origine oncologique ou non est sensiblement le même.

Après la description des premiers cas d'OCNM, le nombre de cas déclarés par an a augmenté progressivement. De Boissieu [6] explique la hausse entre 2004 et 2009 par le biais de notoriété [64]. Les politiques mises en place par les autorités françaises ont permis de faire connaître cet effet indésirable, et les praticiens étaient plus vigilants et plus enclins à déclarer.

Puis une baisse du nombre annuel de déclarations entre 2010 et 2013 s'explique par une meilleure prise en charge des patients traités par des médicaments potentiellement pourvoyeurs d'OCNM. Après 2015 le nombre de cas déclarés augmente de nouveau. Le biais de notoriété peut encore expliquer cela, couplé à un retard à la déclaration car certains cas ont été déclarés bien après le début des symptômes. Cette hausse brutale peut aussi s'expliquer par la mise sur le marché du Dénosumab dont la durée moyenne d'apparition des cas est d'environ 2 ans. La méconnaissance des praticiens pour l'effet pourvoyeur d'OCNM de ce nouveau médicament peut en effet expliquer un retard important à la déclaration.

L'apparition d'effets indésirables après la commercialisation des médicaments [4] et le changement au fil du temps des médicaments en cause comme nous l'avons vu pour l'OCNM démontrent l'importance d'une veille permanente par la Pharmacovigilance. Cependant cette veille est tributaire de la déclaration des effets indésirables, notamment par les professionnels de santé. La déclaration des cas a posteriori (**Figure 19b**) laisse entrevoir une sous-déclaration des cas d'OCNM par les professionnels de santé français. Celle-ci a été confirmée par le questionnaire et estimée à 70 % des praticiens rencontrant des cas d'OCNM dans leur pratique.

Ce nombre ne peut cependant pas estimer précisément la sous-déclaration à l'échelle nationale car l'échantillon de réponse est petit, le faible taux de réponse à des questionnaires est un problème connu. Cependant, cet échantillon se veut relativement représentatif des praticiens à l'échelon national car il ciblait de façon homogène les différentes tranches d'âge et spécialités à même de voir des cas d'OCNM. La proportion importante parmi les répondeurs de praticiens en Chirurgie Orale ou exerçant dans la région Occitanie s'explique par un nombre élevé de ceux-ci parmi la population interrogée. De plus, les données concernant les cas vus par les praticiens sont en accord avec la littérature. Au sein de cet échantillon aucune des caractéristiques des déclarants n'était associée à une déclaration plus ou moins importante. Les praticiens rapportant un manque d'informations sur le processus de déclaration étaient significativement plus jeunes. Mais la déclaration ne changeant pas selon le manque d'informations, l'âge ne peut pas être vu comme une variable explicative de la sous-déclaration. Les praticiens qui trouvaient le processus de déclaration trop complexe ou trop chronophage étaient significativement associés à une plus grande déclaration des cas d'OCNM. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces praticiens déclarant plus de cas ressentaient plus la pénibilité des formalités de déclaration.

Plus de la moitié des praticiens interrogés déclaraient manquer d'informations sur le processus de déclaration et presque un quart d'entre eux décrivait ce processus comme trop chronophage. Certains ignoraient que la déclaration est un devoir des professionnels de santé, et d'autres ne pensaient pas devoir déclarer des effets indésirables qui étaient connus.

Ceci montre le déficit d'informations existant, non seulement sur le processus de déclaration mais également sur leur rôle dans la Pharmacovigilance. Il existe un numéro de téléphone permettant au praticien de déclarer directement et en quelques minutes (**Annexe 2**, exemple du CRPV de Montpellier), mais ce processus n'est pas connu. Celui-ci étant au contraire perçu comme trop long, l'effet produit est l'inverse de celui attendu car il peut rebuter les praticiens. Il convient donc de porter à la connaissance des praticiens les moyens à leur disposition, par exemple en renforçant la formation des professionnels de santé à ce propos durant leurs études ou par des rappels par mail ou par courrier par les CRPV auprès des praticiens.

Cependant, simplifier les procédures à l'excès n'est pas une solution idéale car cela entraîne le risque de déclarer des dossiers incomplets. Ce qui était le cas d'une grande partie de ceux rencontrés dans ce travail, et donc difficilement utilisables en termes de santé publique. En effet, afin de déclarer un effet indésirable seulement 4 éléments sont obligatoires : un déclarant identifiable, un patient identifiable, une molécule suspecte et un effet indésirable suspect, le reste est facultatif. Il importe donc d'encourager les praticiens à tenir des dossiers le plus complets possible afin de disposer de toutes les informations nécessaires en cas de déclaration, sans pour autant rendre le processus de déclaration trop long et complexe. A l'ère du numérique l'avènement des Dossiers Médicaux Partagés, des archives dématérialisées, voire d'une application accessible à distance peut être une aide précieuse pour permettre à tous les praticiens impliqués dans le suivi d'un patient d'avoir accès au dossier et de notifier un éventuel effet indésirable. A fortiori si le patient change de praticien référent, si le déclarant n'est pas le prescripteur initial, ou si une procédure potentiellement contre-indiquée par le traitement doit être mise en œuvre. A titre d'illustration, beaucoup de dossiers d'OCNM étudiés pour ce travail étaient dus à une avulsion dentaire par un praticien qui n'était pas au courant des médicaments pris par le patient. Pour lutter contre cela, le laboratoire Amgen® qui commercialise le Dénosumab® a mis en place des carnets de suivi pour les patients, des courriers types d'information des praticiens et des cartes patient mentionnant le traitement. Malheureusement ces moyens sont trop peu utilisés (**Annexe 4**). Les praticiens prescripteurs seraient ainsi directement informés du risque d'OCNM des médicaments qu'ils délivrent et plus enclins à réaliser un bilan complet des facteurs de risque des patients candidats, notamment l'examen bucco-dentaire qui est trop peu réalisé en pratique.

Les autorités sanitaires ont ainsi alerté les professionnels de santé et publié des recommandations de prise en charge des patients à risque d'OCNM [65,66]. Il semble nécessaire de poursuivre dans cette voie afin de placer le curseur de la lutte contre l'OCNM en amont de sa survenue.

Ceci d'autant que les recommandations de prise en charge une fois l'OCNM survenue sont peu nombreuses et apportent peu d'aide aux praticiens confrontés à des cas [17]. La mise en place de protocoles validés par des sociétés savantes pour le suivi des patients à risque d'OCNM d'une part, et pour la prise en charge de ceux atteints d'OCNM d'autre part semble donc nécessaire. On peut citer comme exemples le site à destinée des professionnels de santé confrontés à des cas d'OCNM www.toutsurlonm.fr, et le protocole Optimo® mis en place par Amgen® pour fluidifier la prise en charge des patients atteints d'OCNM.

On peut donc supposer que le nombre de cas d'OCNM en France sur la période 2015 – 2020 dépasse largement les 670 cas recensés. Bien que la sous-déclaration soit un biais largement connu, ce travail appuie et explore son existence en France pour l'OCNM. La problématique n'est pas spécifique à la France puisque des études précédentes avaient mis en évidence la sous-déclaration des cas d'OCNM en Italie et en Norvège [55,67]. Les politiques de santé publique et les recommandations sont construites en connaissance de cette sous-déclaration, cependant il est extrêmement difficile de la quantifier. Les essais cliniques, construits pour évaluer l'efficacité plus que la sécurité [6] peuvent sous-estimer cet effet indésirable, et ne paraissent donc pas les plus adaptés. Les études observationnelles, basées sur des effectifs plus importants avec des patients en conditions réelles, une durée de suivi plus longue et une inclusion rétrospective possible paraissent plus adaptées à la surveillance et à l'évaluation de l'incidence des effets indésirables. D'autres travaux sont nécessaires sur de plus grands échantillons pour quantifier précisément l'impact de cette sous-déclaration en termes de santé publique.

IV. CONCLUSION

Dans ce travail nous avons observé que les médicaments pourvoyeurs d'OCNM ont changé au fil du temps avec l'apparition du Dénosumab comme principal responsable actuel. Le profil des patients reste identique car sont toujours concernées en majorité des femmes de plus de 65 ans, traitées pour des pathologies d'origine oncologique. Il est important de continuer à surveiller l'apparition des cas d'OCNM pour identifier de nouvelles molécules pouvant donner des OCNM.

La surveillance dépend de la déclaration des cas, qui apparaît être insuffisante car les praticiens manquent d'information sur les processus de déclaration et sur leur rôle au sein de la pharmacovigilance. Il est nécessaire de réaliser d'autres travaux pour étudier l'impact précis de cette sous-déclaration sur l'étendue de l'importance de l'OCNM en santé publique et dans la balance bénéfice-risque des médicaments.

La cause du manque de connaissance des praticiens sur leur rôle au sein de la veille sanitaire est difficile à établir. Mais il apparaît plus important, afin de pallier la sous-déclaration des cas d'OCNM et plus largement en général, de former les professionnels de santé sur l'importance de leur rôle au sein de la veille sanitaire. Il vaut mieux déclarer un cas qui peut déjà l'avoir été par un confrère que de s'abstenir de déclarer. Il apparaît également important de faciliter la coopération des professionnels de santé impliqués dans la prescription des médicaments pourvoyeurs d'OCNM, par le biais de dossiers partagés ou de documents patients standardisés.

Les procédures de déclaration doivent certes être allégées, mais surtout portées à la connaissance des professionnels de santé, car trop d'entre eux semblent ignorer que des moyens simples et rapides existent. Il convient également d'informer les patients et tous les praticiens impliqués dans la prise en charge impliquant des médicaments pourvoyeurs d'OCNM grâce à une information claire, consensuelle pouvant s'aider de documents explicatifs pour le patient et les professionnels de santé.

ANNEXES

- **Annexe 1 :**

  Modèle du questionnaire adressé aux praticiens sur les cas d'ostéochimionécrose rencontrés pour estimer la sous-déclaration de l'OCNM en France.

- **Annexe 2 :**

  Moyens de déclaration d'un effet indésirable médicamenteux au CRPV Occitanie-Est

- **Annexe 3 :**

  Effectifs ayant permis de calculer les calculs du Tableau 18

- **Annexe 4 :**

  Exemple de documents d'information distribués par Amgen® :
  - Courrier d'information à destination du Chirurgien-Dentiste
  - Carte patient traité par Xgeva®

ANNEXE 1 :

QUESTIONNAIRE DE RECUEIL DE DONNEES

Dans le cadre de ma thèse concernant l'épidémiologie de l'ostéochimionécrose des mâchoires induite par les bisphosphonates et autres médicaments (cf. exemples) j'ai élaboré ce court questionnaire.

Je vous remercie par avance du temps que vous prendrez pour y répondre, les informations recueillies me seront fort utiles pour l'élaboration de la thèse.

Aucune information nominative n'est demandée dans ce questionnaire.

Exemples de médicaments pourvoyeurs d'ostéochimionécrose :

Bisphosphonates :

- Zolédronate/Zométa®, Aclasta®
- Ibandronate/Bonviva®, Bondronat®
- Risédronate/Actonel®
- Alendronate/Fosamax®, Fosavance®, Adrovance®
- Pamidronate/Aredia®, Ostepam®
- Clodronate/Clastoban®, Lytos®
- Etiodronate/Didronel®
- Tiludronate/Skelid®

Médicaments équivalents bisphosphonates :

- Dénosumab/Prolia®, Xgeva®

Autres médicaments :

- Sunitinib/Sutent®
- Bévacizumab/Avastin®
- Aflibercept/Zaltrap®

Question 1 :

Êtes-vous :

☐ Un homme
☐ Une femme

Question 2 :

Quel est votre âge ?

Réponse numérique

Question 3 :

Quelle est votre spécialité ?

☐ CMF
☐ ORL
☐ Stomatologue
☐ Chirurgien Oral
☐ Chirurgien-Dentiste Omnipraticien
☐ Oncologue
☐ Rhumatologue
☐ Autre

Question 4 :

Quel est votre mode d'exercice ?

☐ Hospitalier
☐ Libéral
☐ Mixte
☐ Autre

Question 5 :

Dans quel département exercez-vous ?

Réponse numérique

Question 6 :

Voyez-vous dans votre pratique des cas d'ostéochimionécrose des mâchoires induites par des bisphosphonates ou équivalents ?

☐ Oui
☐ Non

Question 7 :

Combien pensez-vous en avoir vu sur l'année 2019 (environ) ?

Réponse numérique, si non répondre « 0 »

Question 8 :

Combien pensez-vous en avoir vu sur l'année 2018 (environ) ?

Réponse numérique, si non répondre « 0 »

Question 9 :

Combien pensez-vous en avoir vu sur les cinq dernières années (environ) ?

Réponse numérique, si non répondre « 0 »

Question 10 :

Sur l'ensemble de ces cas, le site de prédilection était-il plutôt maxillaire ou mandibulaire ?

☐ Maxillaire
☐ Mandibulaire
☐ Répartition équivalente
☐ Autre

Question 11 :

Sur l'ensemble de ces cas, le sexe majoritairement représenté était-il plutôt masculin ou féminin ?
☐ Masculin
☐ Féminin
☐ Répartition équivalente
☐ Autre

Question 12 :

Ces patients étaient-ils majoritairement traités pour des pathologies bénignes type ostéoporose ou malignes type métastase osseuse de cancer solide ?

☐ Pathologies bénignes
☐ Pathologies malignes
☐ Répartition équivalente
☐ Autre

Question 13 :

Avez-vous effectué des déclarations au Centre Régional de Pharmacovigilance ?

☐ Oui
☐ Non
☐ Autre

Question 14 :

Si oui, combien de cas avez-vous déclarés sur l'année 2019 (environ) ?

Réponse numérique, si non répondre « 0 »

Question 15 :

Si oui, combien de cas avez-vous déclarés sur l'année 2018 (environ) ?

Réponse numérique, si non répondre « 0 »

Question 16 :

Si oui, combien de cas avez-vous déclarés sur les cinq dernières années (environ) ?

Réponse numérique, si non répondre « 0 »

Question 17 :

Pour les cas rencontrés, les médicaments majoritairement en cause étaient selon vous :

Choisissez une ou plusieurs réponses

- Zolédronate/Zométa®, Aclasta®
- Ibandronate/Bonviva®, Bondronat®
- Risédronate/Actonel®
- Alendronate/Fosamax®, Fosavance®, Adrovance®
- Pamidronate/Aredia®, Ostepam®
- Clodronate/Clastoban®, Lytos®
- Etiodronate/Didronel®
- Tiludronate/Skelid®
- Dénosumab/Prolia®, Xgeva®
- Sunitinib/Sutent®
- Bévacizumab/Avastin®
- Aflibercept/Zaltrap®
- Autre

Question 18 :

Qu'est ce qui, selon vous, a pu vous gêner/empêcher de déclarer des cas au Centre Régional de Pharmacovigilance ?

Choisissez une ou plusieurs réponses

☐ Manque d'informations sur le processus de déclaration
☐ Processus de déclaration trop complexe
☐ Processus de déclaration trop chronophage
☐ Manque d'informations sur le cas à déclarer
☐ Autre ….

Question 19 :

Merci beaucoup d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire

Si vous souhaitez un retour sur les résultats du questionnaire et/ou me donner votre avis sur le questionnaire ou toute autre suggestion, merci d'écrire votre e-mail et suggestions ci-dessous

☐ Votre mail
☐ Suggestions

ANNEXE 2 :

Par téléphone en appelant directement le CRPV : 04 67 33 67 56

En envoyant une fiche de déclaration à télécharger sur le site de l'ANSM (https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dd527d3fd8e9727b05476386c555fbcd.pdf) :

- Par mail : pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
- Par fax : 04 67 33 67 51
- Par courrier : Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier
  Dép. de Pharmacologie Médicale et Toxicologie Hôpital Lapeyronie
  371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier

Pour les praticiens du CHU de Montpellier, via DxCare par le questionnaire de pharmacovigilance

Par le portail national de déclaration : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

ANNEXE 3 :

Spécialité du déclarant			
	Pas de cas	Cas déclarés	Cas non-déclarés
CD omnipraticien	1	1	4
Chirurgien oral	3	11	30
CMF	0	3	15
Oncologue	0	0	9
ORL	1	0	4
Rhumatologue	7	0	4
Stomatologue	0	1	1

Mode d'exercice du déclarant			
	Pas de cas	Cas déclarés	Cas non-déclarés
Hospitalier	3	10	43
Libéral	4	3	12
Mixte	4	2	12

Manque d'information sur le processus de déclaration			
	Pas de cas	Cas déclarés	Cas non-déclarés
Pas de manque d'information	10	9	27
Manque d'information	2	7	40

Processus de déclaration trop complexe			
	Pas de cas	Cas déclarés	Cas non-déclarés
Pas de processus trop complexe	12	13	64
Processus trop complexe	0	3	2

Processus de déclaration trop chronophage			
	Pas de cas	Cas déclarés	Cas non-déclarés
Pas de processus trop chronophage	11	7	54
Processus trop chronophage	1	9	13

Manque d'information sur le cas à déclarer			
	Pas de cas	Cas déclarés	Cas non-déclarés
Pas de manque d'information	8	13	56
Manque d'information	4	3	11

ANNEXE 4 :

COURRIER D'INFORMATION À DESTINATION DU DENTISTE

AMGEN Oncologie

Votre patient va recevoir un traitement
par inhibiteur de la résorption osseuse (IRO)

Suivant les recommandations de l'AFSSAPS du 18 décembre 2007 sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates [1], il est indispensable de :

1/ Réaliser, avant l'instauration du traitement par inhibiteur de la resorption osseuse :
- Un **examen bucco-dentaire** et des **soins préventifs appropriés** [1]
- Un **bilan radiologique** comprenant un panoramique dentaire complété par des clichés rétroalvéolaires voire un dental scanner en cas de doute concernant un foyer infectieux [1]

2/ Au cours du traitement par IRO[1] :
- Maintenir de **bonnes pratiques d'hygiène buccale**
- Faire des **bilans dentaires réguliers** tous les 4 mois
- Inciter votre patient à **signaler immédiatement tout symptôme ou inflammation de la muqueuse gingivale** tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, ulcères non-cicatrisés ou écoulement
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. Éviter, si possible toute intervention dentaire invasive au cours du traitement par IRO

Il est préférable de ne débuter le traitement par BP, si l'état clinique du patient le permet, qu'une fois la situation dentaire assainie : il faut effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours).[1]
C'est pourquoi il est **nécessaire d'informer le médecin prescripteur de l'absence de contre-indication à initier ou à poursuivre le traitement par IRO**.[1]
Pour cela Amgen met à votre disposition un courrier à destination du médecin prescripteur, pour l'informer de votre avis sur l'initiation/poursuite du traitement par IRO.

Prise en charge des patients qui développent une ONM [2]
Le plan de prise en charge des patients qui développent une ONM doit être établi en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien-dentiste expérimenté dans l'ONM.

Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de[1] :
- Réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre,
- Éviter tout geste chirurgical et intervention dentaire invasive,
- Traiter médicalement la douleur,
- Poursuivre une hygiène bucco-dentaire stricte.

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

Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de cette complication.
La poursuite du traitement par IRO doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.

(1) AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge buccodentaire des patients traités par bisphosphonates. 19 décembre 2007. En ligne, disponible à l'adresse suivante : https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates (consulté le 01.02.2019).
(2) RCP des Inhibiteurs de la Résorption Osseuse

FR-NP-162x-0119-071140 - Juillet 2019

AMGEN Oncologie

Le ..... , à .....

Après avoir réalisé un bilan bucco-dentaire complet à M/Mme .....
j'émets un avis :

- **Favorable à l'initiation/poursuite du traitement par IRO**
- **Défavorable à l'initiation/poursuite du traitement par IRO**

Commentaires :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Pour un déroulement optimal du traitement par IRO, il est important que le patient **maintienne de bonnes pratiques d'hygiène bucco-dentaire**, et **signale sans attendre tout symptôme oral** tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, inflammation de la muqueuse gingivale, ulcère non cicatrisé ou écoulement.

Pour assurer le meilleur suivi possible au patient lors de son traitement par IRO, un suivi bucco-dentaire est nécessaire et à effectuer tous les 4 mois.

Date du prochain rendez-vous : .....

Tampon et signature :

Carte patient XGEVA®

Cette carte patient contient des informations de sécurité importantes dont vous devez avoir connaissance avant et pendant votre traitement par denosumab (XGEVA®).
Elle vous servira aussi à avertir les professionnels de santé, notamment votre dentiste, infirmier(e) et médecin traitant, que vous êtes traité par XGEVA®.

Votre médecin spécialiste vous a prescrit des injections de denosumab (XGEVA®) pour aider à prévenir les complications osseuses (comme les fractures) résultant de métastases osseuses ou de cancer des os.
Un effet indésirable appelé **ostéonécrose de la mâchoire (ONM)** (altération des os de la mâchoire) a été fréquemment rapporté (il peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients recevant XGEVA® dans le traitement d'affections liées au cancer.
L'ONM peut aussi apparaître après l'arrêt du traitement, avec une majorité des cas se déclarant dans les 5 mois après la dernière dose administrée. Il est important d'essayer de prévenir l'apparition de l'ONM car c'est une affection qui peut être douloureuse et difficile à traiter. Afin de réduire le risque de développer une ONM, voici quelques précautions à prendre :

Avant de commencer le traitement :
- Evaluer avec votre médecin si un examen dentaire est recommandé avant d'initier le traitement par denosumab (XGEVA®). Vous devez en particulier l'informer si vous avez un traitement dentaire en cours ou subi une chirurgie dentaire récemment.
- Prévenez votre médecin / infirmier / dentiste (professionnel de santé) de toutes affections au niveau de votre bouche ou de vos dents.

Les patients subissant une chirurgie dentaire (par exemple une extraction dentaire), ne recevant pas de soins dentaires réguliers, ayant une affection des gencives, étant fumeurs, et ayant différents types de traitements contre le cancer (radiothérapie, chimiothérapie, corticoïdes…) ont un **risque plus élevé de développer une ONM**.

Pendant le traitement :
- Vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire et faire des bilans dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles sont bien ajustées.
- Si vous êtes en cours de traitement dentaire ou si vous avez prévu une intervention de chirurgie dentaire (par exemple une extraction dentaire), informez votre médecin de votre traitement dentaire et dites à votre dentiste que vous êtes traité par denosumab (XGEVA®).
- Veuillez contacter immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez un problème au niveau de votre bouche ou de vos dents, comme une mobilité dentaire (déchaussement d'une dent), des douleurs ou un gonflement, un ulcère non-cicatrisé ou un écoulement, car cela pourrait être le signe d'une ONM.

Pour plus d'information, concernant notamment les **autres effets indésirables** susceptibles de survenir lors d'un traitement par XGEVA®, **veuillez lire attentivement la notice de votre médicament**.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr.
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

FR-NP-162x-0615-108371(1) - Mai 2019

Pour plus d'information,
veuillez lire la notice de votre médicament.

AMGEN Oncologie

Arcs de Seine - 20, quai du Point du Jour - CS 10096
92650 Boulogne Billancourt
Tél : 01 70 28 90 00. Fax : 01 70 28 90 99.
Information médicale et pharmacovigilance : Tél : 0 969 363 363.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schmouchkovitch A, Remaud M, Simon H, Herry H, Le Toux G, Boisramé S. Les médicaments inducteurs d'ostéchimionécroses des maxillaires. Presse Med. 2018;47(1):19-33.

2. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. 2006;144(10):753-61.

3. Green JR. Bisphosphonates: Preclinical Review. Oncologist. 2004;9(S4):3-13.

4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(9):1115-7.

5. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(9):1104-7.

6. de Boissieu P, Gaboriau L, Morel A, Trenque T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: data from the French national pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2016;30(5):450-8.

7. Maes JM, Vieillard MH, Penel G, Raoul G, Ferri J. Ostéonécroses des maxillaires sous bisphosphonates. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 2008;28-385-C-10:28-385-C-10.

8. FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.4.html

9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5 Suppl):2-12.

10. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2011;142(11):1243-51.

11. Somerman M, McCauley L. Bisphosphonates : sacrificing the jaw to save the skeleton? Bonekey Osteovision. 2006;3(12).

12. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate Osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): Is This Phossy Jaw of the 21st Century? J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(5):682-9.

13. Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. Head Neck Surg. 1982;4(3):251-3.

14. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68(5):959-63.

15. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. J Can Dent Assoc. 2012;78:c85.

16. Société française de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale et chirurgie orale. Recommandations de Bonne Pratique « Implantologie et Bisphosphonates » [Internet]. 2012 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: http://www.sfscmfco.fr

17. Société française de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale et chirurgie orale. Recommandations de Bonne Pratique « Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorpteursosseux,antiangiogéniques) » [Internet]. 2013 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: http://www.sfscmfco.fr

18. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356(18):1809-22.

19. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving 5 Milligrams of Zoledronic Acid: Data from the Health Outcomes and Reduced Incidence With Zoledronic Acid Once Yearly clinical trials program. J Am Dent Assoc. 2010;141(11):1365-70.

20. American Dental Association. Expert panel recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws. LDA J. 2005;64(3):21-4.

21. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc. 2005;136(12):1658-68.

22. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(11):1567-75.

23. American Dental Association. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. J Am Dent Assoc. 2006;137(8):1144-50.

24. Wooltorton E. Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures. CMAJ. 2005;172(13):1684.

25. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. Am J Hematol. 2006;81(1):73-5.

26. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova M, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Dentomaxillofac Radiol. 2006;35(4):236-43.

27. Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, Som PM. Bisphosphonate-Associated Mandibular Osteonecrosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(5):1096-7.

28. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1 mai 2009;67(5, Supplement):75-84.

29. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam F-W, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. Clin Oral Invest. 2010;14(3):311-7.

30. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015;27(4):489-96.

31. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. Ann N Y Acad Sci. 2011;1218:62-79.

32. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Oral Dis. 2012;18(6):621-3.

33. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates. Ann N Y Acad Sci. 2007;1117(1):209-57.

34. Haute Autorité de Santé. Avis commission de la transparence. STEOVESS 70 mg comprimé effervescent. 29 avril 2015 [Internet]. 2015 [cité 20 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr

35. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest. 1996;97(12):2692-6.

36. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates Are Associated With Increased Risk for Jaw Surgery in Medical Claims Data: Is it Osteonecrosis? J Oral Maxillofac Surg. 2006;64(6):917-23.

37. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman DG, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res. 1995;10(10):1478-87.

38. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. J Clin Invest. 1989;83(6):1930-5.

39. Vitté C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. Endocrinology. 1996;137(6):2324-33.

40. Robinson NA, Yeo JF. Bisphosphonates--a word of caution. Ann Acad Med Singap. 2004;33(4 Suppl):48-9.

41. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. Blood. 2012;119(23):5374-83.

42. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004;350(12):1189-99.

43. VIDAL®. PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie - Monographie [Internet]. 2020 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr

44. VIDAL®. XGEVA 120 mg sol inj - Monographie [Internet]. 2020 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr

45. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-65.

46. Haute Autorité de Santé. Avis commission de la transparence. PROLIA 60 mg solution injectable en seringue pré-remplie. 14 décembre 2011 [Internet]. 2011 [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr

47. Brown-Glaberman U, Stopeck AT. Role of denosumab in the management of skeletal complications in patients with bone metastases from solid tumors. Biologics. 2012;6:89-99.

48. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375(16):1532-43.

49. UCB. European Commission Approves EVENITY[®] (Romosozumab) for the Treatment of Severe Osteoporosis in Postmenopausal Women at High Risk of Fracture [Internet]. 2019 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ucb.com

50. Code de la Santé Publique. Article L5121-25, loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr

51. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.

52. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products [Internet]. 2017 [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu

53. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Internet]. 2019 [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://www.whocc.no

54. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Saf. 1999;20(2):109-17.

55. Parretta E, Sottosanti L, Sportiello L, Rafaniello C, Potenza S, D'Amato S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an Italian post-marketing surveillance analysis. Expert Opin Drug Saf. 2014;13 Suppl 1:S31-40.

56. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langaee TY, et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). J Bone Miner Res. 2016;31(2):336-40.

57. Gering A, Grange L, Villier C, Woeller A, Mallaret M. [Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: review on reported cases]. Therapie. 2007;62(1):49-54.

58. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(8):1117-24.

59. O Hoff A, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008;23(6):826-36.

60. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. J Clin Oncol. 2005;23(34):8580-7.

61. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. Clin Oral Invest. 2010;14(3):271-84.

62. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM, produits de santé, Prolia 60 mg [Internet]. 2010 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr

63. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ANSM, produits de santé, Xgeva 120 mg [Internet]. 2011 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr

64. Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. Drug Saf. 2007;30(10):891-8.

65. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Lettre aux professionnels de santé : acide zolédronique/pamidronate de sodium et ostéonécrose de la mâchoire [Internet]. 2005 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr

66. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates [Internet]. 2007 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr

67. Krüger TB, Sharikabad MN, Herlofson BB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. Acta Odontol Scand. 2013;71(6):1386-90.

SERMENT D'HIPPOCRATE

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Introduction :

L'ostéochimionécrose des mâchoires (OCNM) est un effet indésirable rare de certains médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse. Elle a été découverte grâce à la veille sanitaire après commercialisation et non pendant les essais cliniques préalables. Le but de ce travail a été d'étudier les cas d'OCNM en France depuis leur apparition, et le degré de déclaration de ceux-ci.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive. Les données constituant l'état des lieux de l'OCNM sont issues de l'article du Dr De Boissieu « Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: data from the French national pharmacovigilance database » et des données de Vigibase (la base de données mondiale des notifications spontanées d'Effets Indésirables des Médicaments gérée par l'Organisation Mondiale de la Santé) ainsi que de la Base Nationale de Pharmacovigilance sur les cas d'OCNM des cinq dernières années. La déclaration de l'OCNM en France a été étudiée grâce à un questionnaire de pratique adressé aux praticiens sur les cas d'OCNM et les données déclarées.

Résultats :

Sur la période 1985 – 2020 1299 cas d'OCNM ont été identifiés, 670 pour la période 2015 – 2020. Les OCNM surviennent principalement à la mandibule chez des patients de sexe féminin de plus de 65 ans traités pour des pathologies oncologiques. Après 2015 le principal médicament pourvoyeur d'OCNM est le Dénosumab, suivi par le Zolédronate et l'Alendronate qui étaient auparavant en tête. La pathologie est largement sous-déclarée car 70 % des praticiens voyant des OCNM dans leur pratique ne les déclarent pas.

Conclusion :

La surveillance dépend de la déclaration des cas, qui apparaît être insuffisante car les praticiens manquent d'information sur les processus de déclaration et sur leur rôle au sein de la pharmacovigilance. Il est nécessaire de réaliser d'autres travaux pour étudier l'impact précis de cette sous-déclaration sur l'étendue de l'importance de l'OCNM en santé publique et dans la balance bénéfice-risque des médicaments.

MOTS-CLES : ostéochimionécrose de la mâchoire, Bisphosphonates, Dénosumab, complication de métastases osseuses, sous-déclaration, pharmacovigilance