



Prise en charge au CHU de Poitiers des osteonécroses de la mâchoire secondaires aux anti-résorptifs osseux

Solène Clara Menneteau

► To cite this version:

Solène Clara Menneteau. Prise en charge au CHU de Poitiers des osteonécroses de la mâchoire secondaires aux anti-résorptifs osseux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03373612

HAL Id: dumas-03373612

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03373612v1>

Submitted on 11 Oct 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.

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2021

Thèse n°67

THESE POUR L'OBTENTION DU
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 04 octobre 2021

Par MENNETEAU, Solène Clara

Née le 16 octobre 1996 à Poitiers

**PRISE EN CHARGE AU CHU DE POITIERS DES
OSTEONECROSES DE LA MACHOIRE
SECONDAIRES AUX ANTI-RESORPTIFS OSSEUX**

Sous la direction de : Professeur Jean Christophe Fricain

Membres du jury :

M. CATROS, Sylvain
M. FRICAIN, Jean Christophe
Mme FENELON, Mathilde
M. BOU, Christophe
M. KABLI, Tarik

Président
Directeur
Rapporteur
Accesneur
Co-directeur

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ
01/09/2021

Président M. TUNON DE LARA Manuel

Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE **UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES**

Directrice	Mme BERTRAND Caroline	58-01
Directeur Adjoint à la Pédagogie	Mr DELBOS Yves	56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. CATROS Sylvain	57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales	M.SEDARAT Cyril	57-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Cécile	BADET	Biologie Orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M,	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01

M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noémie	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

AUTRES ENSEIGNANTS

M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-01

ASSISTANTS

M.	Bastien	BERCAULT	Chirurgie Orale	57-01
M.	Baptiste	BERGES	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Mathilde	BOUDEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Laura	DONNET	Biologie Orale	57-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mr	Pierre-André	GUILLAUD	Parodontologie	57-01
Mme	Jane	GOURGUES	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mr	Louis	HUAULT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
Mme	Mathilde	JACQUEMONT	Parodontologie	57-01
Mme	Clémence	JAECK	Prothèse dentaire	58-01
Mr	Aymeric	JOUBERT DU CELLIER	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mr	Jean-Baptiste	IRIBARREN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Claudine	KHOURY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Camille	LACAULE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Antoine	LAFITTE	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mme	Léa	MASSE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Aude	MENARD	Prothèse dentaire	58-01
M	Florian	PILEU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mme	Florianne	VILLAT	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Clément	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M	Paul	VITIELLO	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Sophia	ZIANE	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

Remerciements

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Sylvain CATROS
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Chirurgie orale 57-01

Merci de nous faire l'honneur de présider cette thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

A notre Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-01

Merci pour votre aide précieuse durant l'élaboration de notre travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mes sentiments les plus sincères.

A notre co-directeur de thèse

Mr le Docteur KABLI Tarik

Merci pour votre aide ainsi que votre disponibilité durant notre travail. Votre rigueur ainsi que votre exigence durant ma 6^{ème} année à Poitiers est un exemple pour la suite de mon parcours professionnel.

Veillez trouver le témoignage de ma sincère amitié.

A notre Rapporteur

Madame le Docteur Mathilde FENELON
Assistante Hospitalo-Universitaire
Sous-section Chirurgie orale 57-01

Merci d'avoir accepté le rôle de rapporteur de cette thèse et d'avoir pris de votre temps pour la relecture de celle-ci.

Veillez trouver le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A notre assesseur

Monsieur le Docteur Christophe BOU
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Prévention épidémiologie – Économie de la santé – Odontologie légale 56-02

Merci de l'honneur que vous nous faites en acceptant de nous juger.

Les vacations hospitalières effectuées à vos côtés à Saint André lors de mon cursus ont été inestimables dans ma formation.

Veillez trouver le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mes parents,

Vous qui êtes dévoués pour vos enfants. Merci d'être ce que vous êtes, ne changez rien.

A ma grande et belle famille,

Pour les beaux moments tous ensemble.

A Aimery,

Qui me supporte, qui me fait rire, qui me soutient, qui me rend heureuse. Merci pour ton soutien tout le long de ce fastidieux travail, pour tes relectures à 22heures interminables, je ne te remercierai jamais assez. Ton avis est et sera toujours le meilleur. Je t'aime.

A mes amis,

Salomé, une amie, une sœur, un double, juste merci d'être toi.

A mes amis d'enfance, je n'aurai jamais pu espérer mieux.

A tous mes amis

Table des matières

Remerciements	
Table des matières.....	
I. INTRODUCTION.....	5
A. OSTEONECROSE DES MACHOIRES	6
1. <i>Définition</i>	6
2. <i>Rappel sur le métabolisme osseux</i>	7
a) Principe du remodelage osseux.....	7
b) La voie RANK/RANKL/OPG	7
3. <i>La physiopathologie</i>	8
a) Hypothèse 1 : inhibition du remodelage osseux.....	8
b) Hypothèse 2 : inflammation et infection.....	9
c) Hypothèse 3 : inhibition de l'angiogenèse.....	10
d) Hypothèse 4 : toxicité des tissus mous	10
4. <i>Localisation</i>	11
5. <i>Facteurs de risques</i>	11
a) Facteurs de risque liés aux molécules administrées	11
i. Les Biphosphonates	11
ii. Les anti-RANKL	12
iii. Les anti-angiogéniques	13
iv. Les immunomodulateurs	14
b) Les facteurs de risque généraux.....	16
c) Les facteurs de risque locaux.....	16
6. <i>Le manifestations cliniques et radiologiques des ONM</i>	18
a) Les manifestations cliniques de l'ONM	18
b) Les manifestations radiologiques de l'ONM.....	20
7. <i>Diagnostics différentiels</i>	22
8. <i>Les traitements</i>	22
a) Différentes recommandations internationales des prises en charge de l'ONM.....	22
b) Les thérapies alternatives	24
II. CAS CLINIQUES.....	26
A. PRISE EN CHARGE DE L'ONM AU CHU DE POITIERS.....	26
B. PRISE EN CHARGE DE L'ONM AU STADE 0 : MONSIEUR Y, 74 ANS	27
C. PRISE EN CHARGE AU STADE 1 : MONSIEUR B, 72 ANS	29
D. PRISE EN CHARGE D'UN STADE 1 AU STADE DE SEQUESTRE : MONSIEUR D, 91 ANS	33
E. PRISE EN CHARGE AU STADE 2 : MONSIEUR F, 74 ANS	35
F. PRISE EN CHARGE AU STADE 3 : MONSIEUR B, 77 ANS	39
G. PRISE EN CHARGE CHEZ UN PATIENT INOPERABLE : MADAME D, 66 ANS	41
III. DISCUSSION	43
A. COMPARAISON DE NOTRE PRISE EN CHARGE AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE	43
1. <i>Stade 0</i> :	43
2. <i>Stade 1</i> :	43
3. <i>Stade 2</i> :	45
4. <i>Stade 3</i> :	45
IV. CONCLUSION.....	47
LISTE DES TABLEAUX.....	49
LISTE DES ILLUSTRATIONS	50
LISTE DES ABREVIATIONS	51
BIBLIOGRAPHIE.....	52

I. Introduction

Le tissu osseux se renouvelle de façon constante, il subit des phases **d'apposition-résorption** durant toute la vie de l'individu.

Prescrits depuis plus de trois décennies, les traitements par biphosphonates (BP) ont fait leur preuve dans la prise en charge de pathologies du remodelage osseux, comme l'ostéoporose ou les complications des affections liées au cancer, comme l'hypercalcémie maligne, les SRE (Skeletal-Related Events ou événements liés au squelette) associés aux métastases osseuses dans le contexte de tumeurs solides, et des lésions osseuses dans le cadre d'un myélome multiple, et de pathologies comme la maladie de Paget ou l'ostéogénèse imparfaite. (1)

Cependant, un effet indésirable rare mais grave suite à ces traitements a vu le jour dans les années 2000 : l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). Cette maladie peut affecter les deux mâchoires.

L'histoire de l'ONM d'origine chimique remonte à la fin du 19e siècle. Décrit pour la première fois sous le terme de "phossy jaw" pour les ouvriers des usines d'allumettes qui utilisaient du phosphore blanc ou jaune, hautement toxique, entraînant l'apparition de l'ONM ainsi que d'autres maladies graves. (2)

Les premiers cas d'ostéonécrose de la mâchoire dus aux rayonnements ont été décrits dans un premier temps par Claudius Régaut en 1922 (3). La théorie d'apparition de l'osteoradionécrose (ORN) repose sur des phénomènes d'hypoxie, d'hypo-cellularité et d'hypo-vascularisation (les 3H de Marx). (4)

Les patients atteints d'ONM induite par la prise de BP ont été rapportés par Marx en 2003. (5) Depuis, de nombreux cas d'ONM associés aux bisphosphonates ont été publiés. Aujourd'hui, la relation entre les bisphosphonates et l'ONM est établie, ce qui implique que les lignes directrices et les protocoles pour la prévention et le traitement de cette pathologie sont plus adaptés.

Suite à cette découverte, une liste croissante de médicaments, autre que les BP, a été identifiée ayant potentiellement le même effet secondaire, avec un risque plus ou moins élevé de développer une ONM. On note dans cette liste les antirésorbeurs, principalement le DENOSUMAB, et plus rarement les médicaments antiangiogéniques et les immunomodulateurs.

La définition de l'ONM, les facteurs de risques ainsi que les recommandations sur la prévention et la prise en charge de cette pathologie sont multiples. Ce qui implique des consensus parfois différents en fonction de chaque pays, société, et d'hôpitaux voir de services dans un même hôpital.

L'organisation d'une prise en charge multidisciplinaire des ONM est primordiale pour fournir les soins optimaux aux patients. Des études récentes sont publiées afin d'aider les cliniciens, impliqués dans le traitement de la maladie, à communiquer entre eux.

Dans cet esprit, nous avons souhaité exposer la prise en charge réalisée au CHU de Poitiers en fonction du stade de l'ONM. Une comparaison internationale des recommandations actuelles ainsi qu'un point sur la prise en charge pluridisciplinaire a été fait.

A. Ostéonécrose des mâchoires

1. Définition

Les définitions de l'ONM ont évolué avec le temps. En 2013, la Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale (SFSCMFCO) a publié une définition. La définition de l'American Association of Oral and Maxillo Facial Surgeons (AAOMS) en 2014 est celle la plus souvent utilisée dans la littérature.

En 2019, l'European Workshop a repris la définition de la MRONJ, en retirant le délai d'attente de 8 semaines d'os exposé pour établir le diagnostic. Les conditions suivantes doivent être réunies pour établir le diagnostic clinique : (6)

- (1) Traitement actuel ou antérieur avec des agents antirésorptifs ou anti-angiogéniques
- (2) Os exposé ou os qui peut être sondé à travers une fistule intra-orale ou extra-orale dans la région maxillo-faciale
- (3) Aucun antécédent de radiothérapie ou de maladie métastatique évidente dans la région cranio-faciale. (7) (8) (9)

Pour la majorité des patients, l'exposition osseuse n'est pas le premier signe de l'ONM, néanmoins les définitions Française et Américaine impose une persistance minimale de 6 à 8 semaines pour confirmer la suspicion clinique. Le diagnostic final est alors généralement retardé de plusieurs semaines ou mois. (6)

Le terme d'ONM a évolué avec le temps (Figure 1) : (10) (11)

- BRONJ : Ostéonécrose de la mâchoire liée aux bisphosphonates
- ARONJ : Ostéonécrose de la mâchoire liée aux agents antirésorptifs (bisphosphonates et denosumab)
- MRONJ : Ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments (antirésorptifs et antiangiogéniques)

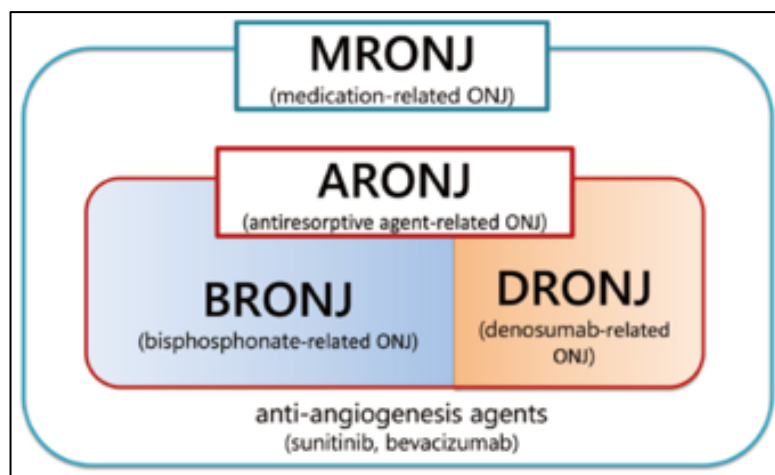


Figure 1: Schéma des termes d'ONM dû aux médicaments (11)

De nos jours, la définition présente des failles pour le diagnostic précoce de l'ONM. Par exemple, les patients présentant une MRONJ non exposé sans fistule ne sont pas inclus dans la définition (appelée la phase prodromique). Il est donc nécessaire d'élargir cette dernière afin de diagnostiquer et prendre en charge ces patients le plus rapidement possible. (6)

2. Rappel sur le métabolisme osseux

a) Principe du remodelage osseux

Dans le squelette, 3 types de cellules osseuses matures aux fonctions différentes mais complémentaires peuvent être observés : les ostéoclastes, les ostéoblastes et les ostéocytes. (12)

- Les Ostéoblastes : Ils produisent la matrice osseuse, et participe à sa minéralisation. Ils s'aplatissent et ont ensuite 2 potentiels de différenciation : se loger dans la matrice minéralisée et se transformer en ostéocyte, ou, devenir une cellule bordante en surface du tissu osseux (communications avec le milieu extérieur)
- Les Ostéocytes : Ils font office de mécano-récepteurs, permettant des modifications dans les processus d'apposition/résorption.
- Les Ostéoclastes : Ils sont responsables de la résorption osseuse en se liant à la matrice osseuse via des podosomes.

Ces cellules ont un rôle dans le remodelage osseux qui se déroule en 5 étapes successives (Figure 2) :

- **Phase d'activation** : Les cellules bordantes résorbent la couche collagénique, et attirent les pré-ostéoclastes par chimiotactisme.
- **Phase de résorption** : Les pré-ostéoclastes se différencient, et commencent la résorption osseuse.
- **Phase d'inversion** : Des macrophages remplacent les ostéoclastes, et nettoient la zone, afin de combler la lacune créée.
- **Phase de formation** : Les ostéoblastes sont recrutés pour synthétiser la matrice osseuse.
- **Phase de quiescence** : Transformation des ostéoblastes en ostéocytes (solidité osseuse)

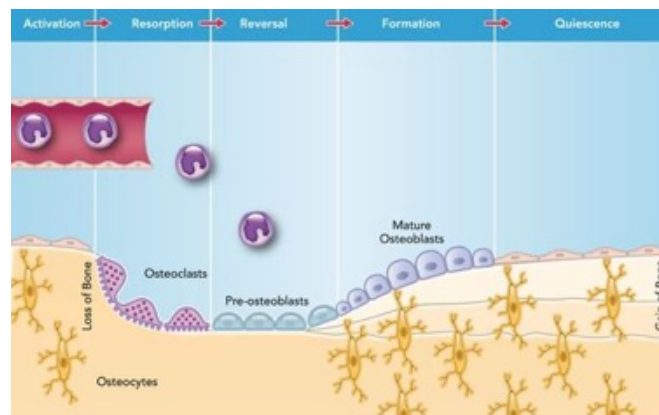


Figure 2: Les phases du remodelage osseux (12)

Ce remodelage est guidé par des facteurs exogènes, ainsi que par des facteurs endogènes comme les facteurs hormonaux ou locaux (Parathormone, le système RANK, l'OPG...).

b) La voie RANK/RANKL/OPG

Le RANKL est l'une des plus importantes cytokines influençant le remodelage :

- Produit par les ostéoblastes et les cellules mésenchymateuses
- Agissant sur la différenciation, la fonction et la survie des ostéoclastes
- Il se lie au récepteur RANK situé à la surface des pré-ostéoclastes ce qui entraîne leur différenciation en ostéoclastes.

Dans le même temps, les ostéoblastes et les cellules mésenchymateuses produisent l'ostéoprotégérine (OPG). L'OPG est un récepteur qui se lie à RANKL et antagonise l'interaction RANKL-RANK. En se liant à RANKL, OPG inhibe la différenciation ostéoclastique, diminue la survie des ostéoclastes matures, et freine ainsi la résorption osseuse. Le taux d'OPG diminuent contrairement au taux de RANKL qui augmentent avec la différenciation des ostéoblastes. Cet équilibre régule la résorption osseuse. (cf. figure 3) (11)

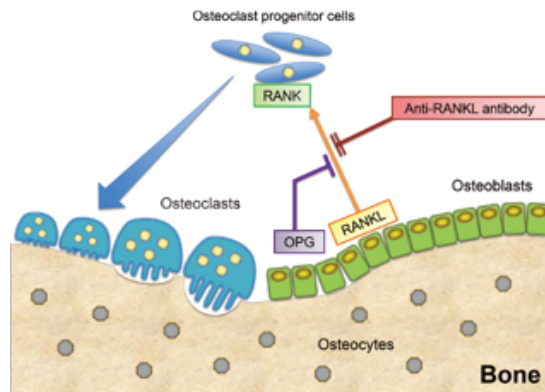


Figure 3 : La voie RANK/RANKL/OPG (11)

3. La physiopathologie

Bien que le premier cas d'ONM ait été signalé depuis bientôt deux décennies, la séquence des événements menant au développement de l'ONM n'est pas claire. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer la physiopathologie de l'ONM : (13)

a) Hypothèse 1 : inhibition du remodelage osseux

Lors de la mise en place d'un traitement par anti-résorptif osseux, les ostéoclastes subissent plusieurs actions : apoptose (traitement sous BP) ou non différenciation/inhibition (traitement sous denosumab). La formation de l'os est alors assurée par les ostéoblastes. En conséquence, l'épaisseur des travées osseuses augmentent, éloignant les espaces conjonctivo-vasculaires des ostéocytes. Spontanément ou à la suite d'un traumatisme muqueux ou osseux, ces derniers disparaissent en se nécrosant par défaut de vascularisation. Cela aboutit à un os nécrosé.

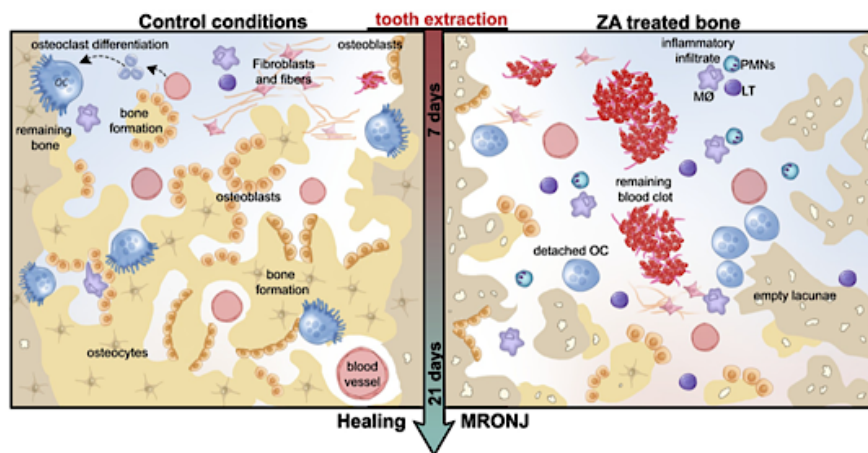


Figure 4 : Événements microscopiques de J0 à J21 après extraction dentaire (14)

- A gauche : Groupe contrôle traité par solution saline : remodelage osseux normal à 21 jours
- A droite : Groupe traité avec des doses cumulatives d'Acide Zolédronique (Biphosphonate de 3ème génération) : processus de guérison perturbé à 21 jours. Sur la coupe microscopique, on trouve un retard dans l'élimination des caillots sanguins, une infiltration inflammatoire élevée, une augmentation de l'occurrence des lacunes vides, du séquestre osseux et des ostéoclastes détachés.

Étant donné que le mécanisme des anti-résorptifs consiste à inhiber la fonction des ostéoclastes par différents mécanismes, l'altération du remodelage osseux semble être la principale hypothèse du développement de l'ONM. (13)

b) Hypothèse 2 : inflammation et infection

L'extraction dentaire semble être l'événement déclencheur le plus courant associé à l'ONM, mais les dents sont essentiellement extraites en raison d'une infection ou d'une inflammation périapicale/parodontale. (13)

De plus en plus d'études suggèrent que l'infection dentaire, et non pas l'extraction dentaire en elle-même, pourrait être le principal facteur de risque local de MRONJ. De récentes études ont déclaré, au moment de l'extraction, la présence d'un os nécrotique prouvé histologiquement et associé à une infection dentaire/parodontale. Bien que d'autres essais cliniques soient nécessaires, l'European Workshop estime que les patients sous traitement anti-résorptif doivent subir les extractions dentaires nécessaires pour le traitement des infections dentaires/parodontales réfractaires aux traitements conservateurs, car la persistance de l'infection représente un facteur de risque considérable pour le développement de MRONJ. (6)

En 2021, Li *et al.* ont mené une étude sur le développement de la flore bactérienne au niveau des sites d'ONM et sur l'utilisation des marqueurs de l'inflammation. L'infection bactérienne déclenche la réponse immunitaire de l'hôte en stimulant la libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires. En effet, l'effet pro-inflammatoire IL8/IFN γ /TNF α entraîné par les bactéries *Porphyromonas*, *Treponema* et *Mogibacterium* pourrait être une cause de l'évolution de la maladie. Un biofilm bactérien désorganisé et des altérations des médiateurs de la réponse immunitaire semble créer un environnement propice à la colonisation de pathogènes. Cela pourrait être une nouvelle cible pour contrôler l'infection de la MRONJ. (15) (16)

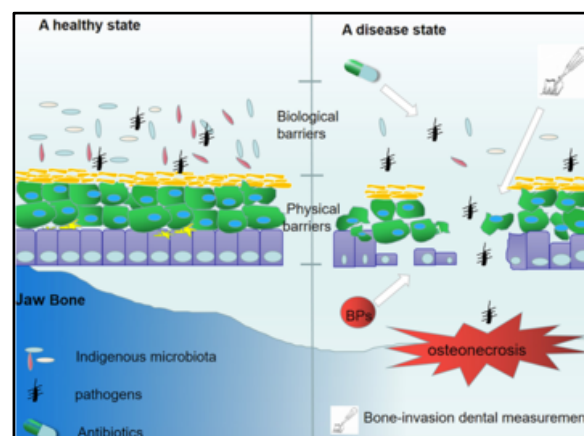


Figure 5 : Destruction de la protection de la barrière muqueuse (17)

Ce schéma (Figure 5) a été tiré d'une revue publiée en 2021 par Zhang *et al.* (17)

- A gauche : état sain avec une barrière de bactéries qui supprime l'invasion des agents pathogènes.
- A droite : le traitement antibiotique protège de l'ostéonécrose induite par l'inflammation, en diminuant le risque de formation de l'ONM, néanmoins cela perturberait la flore bactérienne entraînant une perte des barrières biologiques. De plus, l'effet toxique des BP et certaines chirurgies buccales perturbent la barrière muqueuse et facilitent l'invasion bactérienne dans l'os.

c) Hypothèse 3 : inhibition de l'angiogenèse

L'angiogenèse est un processus qui comprend la croissance, la migration et la différenciation des cellules endothéliales afin de former de nouveaux vaisseaux sanguins (Figure 6). Elle est donc essentielle dans la progression de pathologies impliquant une néo-vascularisation, comme les cancers métastatiques.

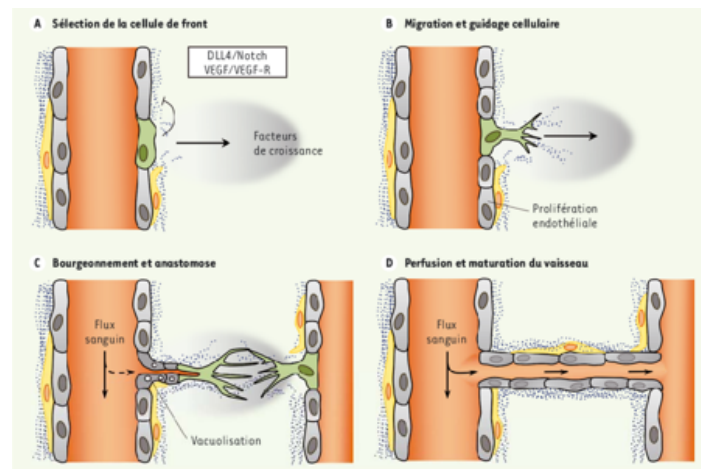


Figure 6 : Mécanisme de l'angiogenèse (18)

Par conséquent, les inhibiteurs de l'angiogenèse interfèrent avec la formation de nouveaux vaisseaux en se liant à diverses molécules de signalisation, comme le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), ou la tyrosine kinase (TKI), perturbant ainsi la cascade de signalisation de l'angiogenèse. L'os se nécrose sans apport sanguin adapté.

De plus, les BP comportent des propriétés anti-angiogéniques, en particulier l'acide zolédronique. Aucune inhibition de l'angiogenèse n'a été rapportée avec le Denosumab seul.

Cependant, le nombre de nécroses sous antiangiogéniques reste faible. De ce fait, cette hypothèse n'est pas viable.

d) Hypothèse 4 : toxicité des tissus mous

La toxicité directe des BP sur les tissus mous est une autre hypothèse. L'administration de BP, en particulier ceux contenant de l'azote, peut induire l'apoptose ou la diminution de la prolifération des cellules épithéliales de la muqueuse buccale.

Contrairement aux BP, aucune toxicité sur les tissus mous n'a été rapportée avec le dénosumab. De ce fait, cette hypothèse ne semble pas être celle à retenir pour expliquer la physiopathologie de l'ONM.

4. Localisation

Plusieurs hypothèses essaient d'expliquer la prédominance de la localisation de l'ONM dans les mâchoires. Elles comprennent : (9)

- Un microtraumatisme constant,
- La vascularisation terminale de la mandibule qui n'a pas de branche de suppléance, en conséquence le territoire se nécrosera s'il y a une oblitération.
- La densité osseuse plus importante à la mandibule
- Un remodelage osseux important des os des mâchoires

Les MRONJ sont plus fréquemment retrouvés à la mandibule (73% contre 22,5% au maxillaire), dans la zone postérieure des mâchoires et dans les zones avec une muqueuse mince (exostoses, crête mylo-hyoïdienne). (19) Une méta-analyse publiée en 2009 par Almazrooa confirme ces localisations à risque. L'explication comprend la prédominance de l'os cortical à cet endroit incluant une vascularisation moindre, ainsi que des contraintes masticatoires et musculaires importantes. (20)

De plus, un taux élevé de remodelage osseux dans les mâchoires pourrait expliquer cette prédisposition par comparaison aux autres os du squelette. En effet, les os de la mâchoire et les os longs ne se développent pas de la même manière. Cela entraîne des différences dans l'anatomie, la densité et la proportion d'os cortical par rapport à l'os spongieux.

Il est estimé que la mandibule présente une plus grande quantité de collagène que les os longs, nécessaire aux besoins mécaniques des mâchoires. On note donc un renouvellement osseux plus important. L'absorption des BP dans l'os est directement proportionnelle au taux de renouvellement osseux. (21)

5. Facteurs de risques

Avant toute prise en charge chez un patient à risque d'ONM, il est impératif de connaître son dossier médical, ses facteurs de risques afin d'évaluer le risque d'ONM pour le patient.

a) Facteurs de risque liés aux molécules administrées

Les principaux antirésorbeurs associés à l'apparition de l'ONM comprennent les **bisphosphonates et le dénosumab**. Ces médicaments présentent plusieurs avantages, comme une diminution du nombre d'événements squelettiques (fractures pathologiques, par exemple) et une diminution du besoin de radiothérapie ou de chirurgie. (10)

i. Les Biphosphonates

Les bisphosphonates (BP) sont des inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils ont une forte affinité pour le tissu osseux et se lie aux cristaux d'hydroxyapatite de l'os grâce à leurs groupes d'atomes phosphates. Leur mode d'action : ils induisent l'apoptose des ostéoclastes. (cf. Figure 7)

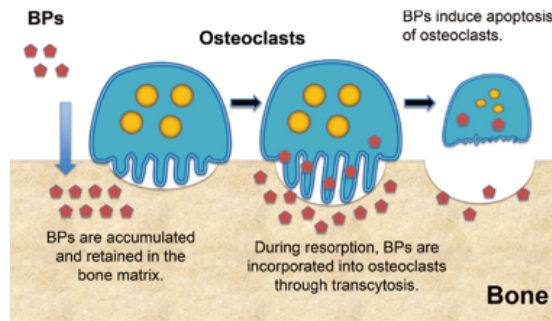


Figure 7 : Mécanisme d'action des BP (11)

L'incidence de l'ONM est plus élevée dans la population de patients traités pour une pathologie maligne (1% à 15%) par rapport au patient atteint d'ostéoporose (de 0,15% à moins de 0,01%). (8)

À noter que ces incidences semblent sous-estimées car elles proviennent principalement d'études rétrospectives portant sur des effectifs peu importants. (7) (9)

Les ONM dues aux BP sont liées à la **dose cumulée** et à la **puissance d'action** du BP. Le **contexte malin est donc le facteur de risque principal** car ces 2 conditions sont réunies.

En fonction de la génération du BP, la puissance d'action peut fortement différer. L'acide Zolédronique est un BP de 3^{ème} génération avec la puissance d'action la plus importante. Ces propriétés chimiques avec son groupe azoté améliorent ses capacités à se lier à l'os et à inhiber la résorption osseuse. *CHOI et al.* ont publié une étude rétrospective en 2020 afin de montrer le taux de réussite du traitement chirurgical des MRONJ et d'identifier les facteurs influençant le traitement. L'administration d'acide zolédronique pourrait avoir une influence négative sur le traitement de la MRONJ. En effet, une analyse de **régression logistique multivariée** a montré que son utilisation (OR 21,40, IC 95 % 2,48-184,71, p = 0,005) est associée à de moins bons résultats du traitement. (22)

La demi vie des BP est très importante (environ 10 ans) ce qui implique que leurs effets dans l'os peuvent durer à vie. (23)

ii. Les anti-RANKL

Le denosumab est le principal antirésorptif biologique associé au MRONJ. C'est un anticorps monoclonal (IgG2) qui neutralise la protéine Rank-ligand. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse. (cf. figure 3)

Lors de leur autorisation de mise sur le marché en 2010 pour le Prolia® et en 2011 pour le Xgeva®, l'absence d'ONM dû au Denosumab (DRONJ) avait été initialement mise en avant, mais peu de temps après, le premier cas d'ONM a été rapporté.

Il est estimé que le risque de DRONJ pour les pathologies malignes se situe entre 0,7% et 1,9% et pour les pathologies bénignes, le risque est beaucoup plus faible, puisqu'il est estimé à environ 0,04%. (2)

Le Denosumab, de par son mécanisme d'action, diffère des BP par :

- Sa demi-vie beaucoup moins importante, d'environ 21 jours. Les nécroses osseuses sont en théorie associées à un taux de guérison plus rapide avec le dénosumab. À partir de 6 à 8 mois, le DENOSUMAB ne semble plus être présent dans l'os. (7)
- Aucune toxicité rénale n'a été signalée

Après initiation du traitement, le délai d'apparition de la BRONJ est d'environ 33 mois (par voie orale) à 48 mois (par voie IV). La BRONJ dépend fortement de la voie d'administration, de la quantité et de la durée du traitement. (11) Dans une étude rétrospective publiée en 2020, la DRONJ est apparue en moyenne 14 mois après l'administration. (24)

Dans une méta-analyse récente publiée en 2020, Limones *et al.* ont réuni tous les essais cliniques randomisés et contrôlés à ce jour, comparant l'incidence, le risque et le pronostic de l'ONM du au dénosumab par rapport à l'acide Zolédronique. Le dénosumab présente un risque significativement plus important (de 1,3 à 3,2% après 3 ans d'exposition) de développer une MRONJ par rapport à l'acide zolédronique (1,0 à 2,3 % après 3 ans d'exposition). En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant le pronostic. (25)

L'Association Multinationale de Soins de Support en Cancérologie, la Société Internationale d'Oncologie Buccale (MASCC / ISOO) et l'ASCO ont publié, en 2019, un guide incluant des études réalisées entre 2007 et 2018, afin d'établir un consensus sur la prévention et la prise en charge des MRONJ. Le tableau ci-dessous (cf. tableau 1), présente 3 molécules associées à la MRONJ administrées chez les patients atteints de cancers. En fonction de la molécule et de l'indication, la fréquence d'administration ainsi que l'incidence de la MRONJ sont différentes. (10)

Médicaments	Indication	Voie d'administration	Dosage	Programme de traitement	Fréquence de la MRONJ en %*
Pamidronate	Métastases osseuses de tumeurs solides	IV	90	Tous les 3-4 semaines	3.2-5.0
	Myélome multiple				
Acide Zolédronique	Métastases osseuses de tumeurs solides	IV	4	Tous les 3-4 ou 12 semaines	1.0-8.0
	Myélome multiple				
	Traitement adjuvant	IV	4	Tous les 3-6 mois	0-1.8
Denosumab	Métastases osseuses de tumeurs solides	SC	120	Tous les 4 semaines	0.7-6.9**
	Traitement adjuvant	SC	60	Tous les 6 mois	0

Abbr : IV : Intraveineux, SC : sous-cutanée

* L'estimation de 6,9% provient de 2 études de phase 3 d'extension en ouvert. ** Elle n'est pas ajustée en fonction des années d'exposition ou du suivi des patients et n'inclut pas les cas survenus pendant la phase de traitement en aveugle. Traitement par denosumab : l'incidence de l'ONM était de 1,1 % au cours de la 1ère année, de 3,7 % au cours de la 2ème année et de 4,6 % par an par la suite.

Tableau 1 : Fréquences des ONM selon les molécules utilisées (10)

Ainsi, les biphosphonates et le dénosumab sont les molécules le plus souvent associé au risque de développement d'une MRONJ. La liste des biphosphonates à risque est énuméré dans le tableau 2.

iii. Les anti-angiogéniques

Dès 2008, plusieurs cas de MRONJ ont été rapportés chez des patients traités par des agents anti-angiogéniques pour une pathologie maligne avec le BEVACIZUMAB, et dès 2009 avec le SUNITINIB. Les premiers cas décrits avaient tous reçu auparavant ou simultanément des BP. (26) (cf. tableau 2) Néanmoins, plusieurs nouveaux cas ont commencé à être publiés par la suite avec des patients traités uniquement par des agents anti-angiogéniques. (2)

L'incidence globale de l'ONM liée au BEVACIZUMAB est d'environ de 0,3 % à 0,4 %. Pour les patients traités simultanément par BEVACIZUMAB et BP, l'incidence augmente de 0,9 % à 2,4 %. Des études rétrospectives rapportent qu'un traitement par des agents anti-angiogéniques (bevacizumab et sunitinib) combiné aux BP induit des ONM avec une fréquence plus élevée (16%). (27)

Les cas d'ONM associés aux médicaments antiangiogéniques :

- Peuvent apparaître spontanément ou à la suite d'une intervention chirurgicale.
- Plus fréquentes à la mandibule : apport sanguin plus faible et muqueuses plus fines
- Délai entre le début du traitement et l'apparition de l'ONM variable : quelques semaines à 15 mois. Néanmoins cela dépend des études menées ainsi que des comorbidités des patients. (2)

Ces dernières années, plusieurs publications de nouveaux cas associés à d'autres antiangiogéniques ont été publiées. Ces derniers pourraient être considérés comme des médicaments à risque d'ONM. Néanmoins, le niveau de preuve reste insuffisant. (2) (cf. tableau 3)

iv. Les immunomodulateurs

Récemment, des cas isolés d'ONM ont été décrits, associés à ces médicaments : (cf. tableau 3) (27)

- **L'INFLIXIMAB** (anti-TNF α), **l'ADALIMUMAB** (anti-TNF α), **RITUXIMAB** (anti-CD20) sont des immunomodulateurs biologiques (anticorps monoclonaux humanisés).
Aucune preuve scientifique ne permet d'affirmer que ces médicaments seuls sont à risque d'ONM. Néanmoins, pour éviter l'apparition de cas d'ONM à l'avenir, il semble préférable de réaliser les mêmes protocoles de prévention que pour les patients sous antirésorptifs ou anti-angiogéniques.
- Concernant le **Méthotrexate** (MTX), son association avec l'ONM reste controversé. Dans de nombreux cas, les patients sous MTX avaient également été traités avec des BP et/ou des corticoïdes de façon concomitante.
- **L'EVEROLIMUS** et le **TEMSIROLIMUS** sont des inhibiteurs de mTOR avec des propriétés antiangiogéniques et immunosuppressives. Elles permettent de contrôler la survie et la prolifération cellulaire. Ils sont principalement utilisés pour prévenir le rejet des greffes et, à fortes doses, pour les stades avancés du cancer.
La plupart des cas d'ONM liés à ces derniers ont été décrits chez des patients recevant de façon concomitante des BP ou du Dénosumab ou des anti-angiogéniques. Ces médicaments engendrent essentiellement des ulcérations.
Toutefois, en 2017, des cas d'ONM ont été décrit chez des patients traités uniquement par **Everolimus**. (27)
- L'utilisation de **corticoïdes** à long terme par voie systémique augmente le risque d'ostéonécrose, d'infections.
Au niveau des mâchoires, les corticoïdes seuls ne semblent pas pouvoir provoquer d'ONM. Cependant, les patients recevant des BP ou du Dénosumab concomitant semblent avoir un risque accru de la développer.

Tableau 2 : Les molécules à risques de développer une MRONJ (55) (2) (5) (33)

PRINCIPE ACTIF	Nom Commercial	Groupe ment Amine	Voie d'administration	Puissance d'action	Mécanisme d'action	Indication
BP DE 1^{ERE} GENERATION						
ETIDRONATE	Didronel®	NON	Orale	1		Ostéoporose
CLODRONATE	Clastoban® Lytos®	NON	Orale/IV Orale	10		Onco-hématologie
TIUDRONATE	Skelid®	NON	Orale	10		Maladie de Paget
BP DE 2^{EME} GENERATION						
PAMIDRONATE	Aredia® Ostepam®	OUI	IV	100		Onco-hématologie Maladie de Paget
ALENDRONATE	Fosamax® Fosavance® Adrovan®	OUI	Orale	1000		Ostéoporose
BP DE 3^{EME} GENERATION						
RISEDRONATE	Actonel®	OUI	Orale	5000		Ostéoporose Maladie de Paget
IBANDRONATE	Boniva® Bondronat®	OUI	Orale IV	10000		Ostéoporose Onco-hématologie
ZOLEDRONATE	Aclasta® Zometa®	OUI	IV IV IV	20000		Ostéoporose - Maladie de Paget Onco-hématologie
ANTIRESORBEURS OSSEUX (AUTRES QUE LES BP)						
DENOSUMAB	Prolia® Xgeva®		Sous cutanée Sous cutanée			Ostéoporose Oncologie
ANTI-ANGIOGENIQUE						
SUNITINIB	Sutent®		Orale		Anti-TKI	Oncologie
BEVACIZUMAB	Avastin®		IV		Anti-VEGF	Oncologie

Tableau 3 : Les molécules potentiellement à risques de développer une MRONJ (2)

PRINCIPE ACTIF	Nom Commercial	Voie d'administration	Mécanisme d'action	Indication
ANTI-ANGIOGENIQUE				
AFLIBERCEPT	Zaltrap®, Eylea®	IV	Anti-VEGF	Oncologie
PAZOPANIB	Votrient®	Orale	Anti-TKI	Oncologie
CABOZANTINIB	Carbometyx®	Orale	Anti-TKI	Oncologie
AXITINIB	Inlyta®	Orale	Anti-TKI	Oncologie
DASATINIB	Sprycell®	Orale	Anti-TKI	Oncologie
IMATINIB	Glivec®	Orale	Anti-TKI	Oncologie
ERLOTINIB	Tarceva®	Orale	Anti-TKI	Oncologie
SORAFENIB	Nexavar®	Orale	Anti-TKI	Oncologie
IMMUNOMODULATEURS BIOLOGIQUES				
INFLIXIMAB	Remicade®	IV	Anti-TNF α	Maladie inflammatoires chroniques
ADULIMUMAB	Humira®	IV	Anti-TNF α	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RITUXIMAB	Mabthera®	IV	Anti-CD20	Oncologie, Polyarthrite rhumatoïde
IMMUNOMODULATEURS NON BIOLOGIQUES				
METHOTREXATE	Imeth®, Metoject®, Nordimet®, Bertanel®	Orale/IV		Oncologie, Maladie inflammatoires chroniques, Polyarthrite, Psoriasis
TEMSIROLIMUS	Torisel®	IV	Inhibiteur protéine mTOR	Oncologie
EVEROLIMUS	Cartican®, Afinitor®, Votubia®	Orale	Inhibiteur protéine mTOR	Oncologie

b) Les facteurs de risque généraux

Certains facteurs ou situations engendrent un risque plus important de développement d'une ONM :

- Âge supérieur à 65 ans,
- Sexe féminin (ostéoporose)
- Traitements systémiques autres (chimiothérapie cytotoxique) (1)
- Comorbidités (anémie avec une hémoglobine < 10g/dl, diabète, obésité, stéroïdes, Hypertension artérielle (HTA), polyarthrite rhumatoïde) (28)
- La localisation du cancer (incidence plus élevée chez les patients atteints de myélome multiple ou de cancer du sein métastatique) (19)
- Tabac. (29; 30)

L'âge et le sexe sont des facteurs variables. La prévalence la plus importante des ONM se retrouve chez les femmes, sûrement dû aux maladies sous-jacentes pour lesquelles les traitements sont mis en place (ostéoporose et cancer du sein). Néanmoins, les patients atteints d'un myélome présentent le même nombre d'ONM chez l'homme ou chez la femme. (9)

L'association entre l'âge et l'apparition d'une ONM reste controversé. Yamazaki *et al.*, dans une étude de cohorte en 2012, retrouve une association significative entre l'ONM et l'âge après une extraction dentaire. (31) En revanche, plus les patients sont âgés, plus le risque de développer une pathologie ou de prendre des médicaments (par exemple des BPs) est important. De ce fait, on pourrait penser que l'âge est un « faux » facteur de risque.

Tous les patients présentant les mêmes comorbidités accompagnées d'une prise en charge médicale similaire ne développent pas tous une ONM. La variabilité de la réponse à un médicament d'un patient à un autre constitue un problème majeur dans la pratique clinique et dans le développement des médicaments. La **pharmacogénomique** semble donc être une variable à prendre en compte dans le risque de développer une ONM. (32)

Depuis quelques années, des auteurs ont émis l'hypothèse que certains facteurs de risque seraient significativement plus présents chez les patients atteints de cancer sous DENOSUMAB. Dans une étude rétrospective observationnelle publiée en 2020, OKUMA *et al.* ont statistiquement trouvé que l'apparition de DRONJ était plus importante avec ces FDR : l'hormonothérapie, la chimiothérapie/thérapie ciblée et la parodontite apicale. (24)

c) Les facteurs de risque locaux

Il existe des facteurs de risque bucco-dentaires tels que :

- La maladie parodontale ou une pathologie péri-apicale
- Une mauvaise hygiène bucco-dentaire
- Des traumatismes liés à une prothèse mal ajustée ou un appui muqueux traumatisant
- Le geste chirurgical

Les traitements chirurgicaux dentaires et osseux sont considérés comme un des facteurs de risque majeur de développement de l'ONM. Plusieurs études ont rapporté que chez les patients atteints

d'ONM, l'extraction dentaire est un événement prédisposant souvent retrouvée. En effet, dans l'une d'elle, 52 à 61% des patients ont rapporté l'extraction dentaire comme l'événement déclencheur. (19) Le risque d'ONM augmente si la dent est pluri-radiculée (prémolaire-molaire) ou si des extractions multiples sont prévues. En effet, cela expose d'autant plus l'os. Une extraction localisée atraumatique d'une dent mono-radiculée constitue la situation la moins à risque de développer une ONM. (cf. tableau 4)

Certains des facteurs généraux et locaux sont des **FDR modifiables** : une mauvaise hygiène bucco-dentaire, les actes dentaires invasifs, les prothèses mal ajustées, le diabète non contrôlé et le tabagisme. Les professionnels de santé en charge du patient doivent aborder ces facteurs le plus tôt possible pour éviter l'apparition d'une ONM. (10)

En fonction des patients, des traitements en cours, du milieu bucco-dentaire ainsi que des actes dentaires, le risque de développer une ONM est différent. Le tableau 4, ci-dessous, permet à l'équipe médicale de déterminer si le patient présente un risque faible ou élevé de développer une ONM.

	RISQUE FAIBLE	RISQUE ELEVE
Facteurs liés au patient	• Pas de comorbidité • Non-fumeur	• Age > 65 ans • Sexe (plus élevé chez les femmes) • De race blanche • Obésité • Tabac • Alcool • Facteur génétique • Diabète • HTA • Anémie • Polyarthrite rhumatoïde • Hypothyroïdie • Maladie rénale • Traitement à l'érythropoïétine
Facteurs liés au milieu bucco-dentaire	• État dentaire et parodontal sain • Bonne hygiène bucco-dentaire • Pas de traumatisme ou de blessure par prothèse dentaire	• Maladie parodontale non stabilisée • Mauvaise hygiène bucco-dentaire • Prothèse dentaire pas adaptée • Lésions péri-apicales • Lésions carieuses • Facteurs anatomiques : zone postérieure des mâchoires, exostoses, torus, crête mylo-hyoïdienne)
Facteurs liés aux traitements	• Contexte bénin : Maladie de Paget, ostéoporose • BPs oraux, denosumab ou BPs IV en injection annuelle • Traitement antirésorbeur depuis moins de 2 ans	• Contexte malin : myélome multiples, métastases osseuses, hypercalcémie maligne, cancer du sein • BP IV ou denosumab longue durée • Traitement antirésorbeur à forte dose • Médicaments associés : - Immunosuppresseurs - Immunomodulateurs biologiques - Corticothérapie en cours ou antérieure - Corticostéroïdes - Chimiothérapie - Anti-angiogéniques associés ou non aux BPs
Facteurs liés à l'actes	• Avulsion simple et localisée • Pas d'anesthésies intra-osseuses, intra-septales et intra-ligamentaire	• Chirurgies dentoalvéolaires (étendue ou avulsions multiples non nécessaires, implants) • Réalisation d'anesthésies intra-osseuses, intra-septales et intra-ligamentaire

Abbr : BP : Biphosphonates, IV : Intraveineuse

Tableau 4 : Évaluation du risque d'ONM (33)

6. Le manifestations cliniques et radiologiques des ONM

a) Les manifestations cliniques de l'ONM

Selon la définition, le diagnostic d'une ONM est clinique. Les manifestations peuvent être très variables et sont liées au stade d'évolution de l'ONM. (34)

Le système de stadification permet d'identifier les caractéristiques de chaque stade et fournir une classification appropriée pour le diagnostic et la prise en charge.

Les stades 1, 2 et 3 sont les principaux stades inclus dans toutes les recommandations actuelles.

- Le stade 1 : Os nécrosé exposé sans symptômes, ni infection.
- Le stade 2 : Os nécrosé exposé avec douleur et infection.
- Le stade 3 : Os nécrosé exposé avec douleur, infection et au moins un des symptômes suivants : fracture, communication sinusienne, fistule.

La prise d'agents anti-résorptifs doit alerter le praticien car le patient présente un risque de développer une MRONJ. Dès 2009, Rugierro *et al.* ont ajouté la catégorie « à risque » ainsi que le stade 0. Le stade 0 de l'ONM correspond à une ONM à os non exposé. (8)

L'AAOMS a émis des inquiétudes sur l'utilisation de la terminologie du stade 0 car cela peut conduire à un surdiagnostic de l'ONM. Ce surdiagnostic pourrait entraîner des effets néfastes sur la santé osseuse, en particulier si la modification ou l'arrêt du médicament antirésorptif est envisagé. (8)

Avec le temps, plusieurs propositions de stades de la maladie ont été proposées et remises à jour par plusieurs pays (*cf. tableau 5*). Les différences entre ces classifications imposent aux cliniciens d'utiliser le même système tout au long de la prise en charge.

Par exemple, Patel *et al.* en 2012, ont proposé une modification de la classification de l'AAOMS de 2009 en incluant dans les stades 1,2 et 3 des catégories d'os non exposé (NE). Cette dernière n'a pas été reprise par les autres classifications.

Au départ, les signes cliniques ne sont pas visibles. Un patient peut rester asymptomatique durant plusieurs semaines ou mois, avant que l'exposition osseuse ne soit détectée. (35)

Ces lésions deviennent le plus souvent symptomatiques lors d'une inflammation des tissus aux alentours. Les signes et les symptômes peuvent survenir avant le développement d'une nécrose cliniquement détectable et comprennent :

- Douleur non expliquée par une cause dentaire,
- Une gêne
- La mobilité dentaire,
- Le gonflement et le suintement des muqueuses,
- L'érythème,
- L'ulcération,
- La fistule
- Abscès récurrents
- Ouverture buccal limitée (trismus)
- Halitose
- Difficulté à avaler, à mâcher ou à parler
- Engourdissement / dyesthésie de la lèvre inférieure de la branche associée au nerf trijumeau. (43)

Tableau 5 : Différentes définitions des stades de l'ONM

	SFSCMFCO 2013 : CLASSIFICATION DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE STOMATOLOGIE, CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET CHIRURGIE ORALE (7)	PATEL <i>ET AL.</i> 2012 (34) : MODIFICATION DE LA CLASSIFICATION AAOMS 2009 AUCUN OS EXPOSE : NE	ITALIAN SOCIETY FOR MAXILLOFACIAL SURGERY (SICMF) AND THE ITALIAN SOCIETY OF ORAL PATHOLOGY AND MEDICINE (SIPMO) 2012 (44) (36)	SALVATORE L. RUGGIERO <i>ET AL.</i> 2014 (9) : CLASSIFICATION AAOMS 2014	YOMEDA <i>ET AL.</i> 2017 (37)
A RISQUE				Pas d'ON apparent chez des patients qui ont été traités par des agents anti-résorptifs ou anti-angiogéniques	
STADE 0	Aucun signe clinique apparent d'ON mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques			Pas de signe clinique apparent d'ON mais signes/symptômes cliniques non expliqués par une maladie péri-apicale/parodontale, en présence / absence de ttt antirésorptif.	<u>Clinique</u> : pas d'ON exposé, poche parodontale profonde, dent mobile, muqueuse ulcérée, abcès, trismus, hypoesthésie de la lèvre inférieure (signe de Vincent), douleur non odontogène. <u>Radiographie</u> : os alvéolaire sclérosé, épaissement et sclérose de la lamina dura, alvéole d'extraction dentaire
STADE 1	ON apparent chez des patients : - Asymptomatiques - Sans infection associée	<u>Stade 1NE</u> : - Asymptomatique - Aucun signe clinique d'infection - <u>Radiographie</u> : résultats parfois présents	BRONJ localisé a/n os alvéolaire <u>Cliniques</u> : ON exposé, mobilité dentaire, alvéole post-extraction non cicatrisée, fistule, gonflement, abcès, trismus, déformation mandibulaire et/ou hypoesthésie/paresthésie des lèvres. <u>Radiographie</u> : densité osseuse augmentée (épaississement trabéculaire et/ou ostéosclérose focale), avec/sans les signes suivants : lamina dura épaissie et sclérosée ; persistance de l'alvéole ; et/ou perturbation corticale. 1a. Asymptomatique 1b. Symptomatique (douleur, pus)	ON exposé ou fistule dans laquelle l'os est palpable avec une sonde chez des patients : - Asymptomatiques - Sans infection <u>Radiographie</u> : ON a/n de l'os alvéolaire	<u>Clinique</u> : ON exposé ou fistule dans laquelle l'os est palpable avec une sonde chez des patients : - Asymptomatique - Sans signe d'infection <u>Radiographie</u> : os alvéolaire sclérosé, épaissement et sclérose de la lamina dura, alvéole d'extraction dentaire.
STADE 2	ON apparent associée à : - Infection - Douleur - Erythème dans la zone exposée - Avec ou sans écoulement purulent	<u>Stade 2NE</u> : - ON non exposé - Symptomatique - Signes d'infection (gonflement) - Trajets sinusaux intra-oraux - Parésie/dysesthésie - <u>Radiographie</u> : Signes d'ON	BRONG diffuse a/n os alvéolaire et basale <u>Cliniques</u> : identiques au stade 1 <u>Radiographie</u> : densité osseuse augmentée et étendue (ostéosclérose diffuse), avec ou sans les signes suivants : proéminence du canal du NAI; réaction périostée ; sinusite ; formation de séquestres ; et/ou fistule oro- antrale. 2a. Asymptomatique 2b. Symptomatique (douleur, pus)	ON exposé ou fistule dans laquelle l'os est palpable avec une sonde, associée à : - Infection, - Douleur - Érythème - Avec ou sans écoulement purulent <u>Radiographie</u> : ON a/n de l'os alvéolaire	<u>Clinique</u> : ON exposé ou fistule dans laquelle l'os est palpable avec une sonde associée à : - Infection, - Douleur - Rougeur - Avec ou sans drainage de pus <u>Radiographie</u> : Image mixte d'ostéosclérose/ostéolyse diffuse à partir de l'os alvéolaire, épaissement du canal mandibulaire, réaction périostée, sinusite maxillaire, formation de séquestres
STADE 3	ON apparent avec à un ou plusieurs des signes suivants : - ON s'étendant a/d de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mdb, sinus max et zygoma) - Fracture, - Fistule extra-orale, - Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, - Ostéolyse s'étendant au bord inférieur mdb ou au plancher sinusien.	<u>Stade 3NE</u> : ON non exposé avec symptômes du stade 2 NE, et un ou pls des éléments suivants : - Fracture pathologique - Fistule extra-orale - Communication orale antrale/orale nasale - <u>Radiographie</u> : ON a/d de l'os alvéolaire (ostéolyse s'étendant au bord inférieur mdb ou plancher sinusal)	BRONJ avancé et compliqué Identique au stade 2, avec un ou plusieurs des éléments suivants : <u>Clinique</u> : fistule extra-orale ; moignons mandibulaires déplacés ; écoulement nasal <u>Radiographie</u> : ostéosclérose des os adjacents (zygoma, palais dur) ; fracture mbd pathologique ; et/ou ostéolyse s'étendant au plancher sinusal.	ON exposé avec : douleur, inflammation des tissus environnants, et à un ou pls des éléments suivants : - ON a/d de la région alvéolaire (lyse osseuse s'étendant au bord inférieur mdb ou au plancher sinusal) - Fracture pathologique, - Fistule extra-orale, - Communication bucco-sinusienne/bucco- nasale	<u>Clinique</u> : ON exposé ou fistule dans laquelle l'os est palpable avec une sonde avec : douleur, infection, ou un ou pls des symptômes suivants : - ON exposé atteignant le bord inférieur/ramus mdb, ou le sinus max ou la pommette), pouvant entraîner fracture pathologique, fistule extra-orale, fistule nasale, ou ostéolyse avancée. <u>Radiographie</u> : ostéosclérose / ostéolyse de l'os environnant, fracture mdb pathologique et ostéolyse s'étendant au plancher du sinus max.

Abbr : a/n : au niveau ; a/d : au-delà ; mdb : mandibulaire ; max : maxillaire ; Nerf alvéolaire inférieur : ON : Os nécrosé ; NAI : plusieurs : pls

Bien que le diagnostic d'ONM soit principalement clinique, l'imagerie peut être utile pour confirmer le diagnostic et la stadification.

b) Les manifestations radiologiques de l'ONM

L'examen radiographique chez un patient avec une ONM peut montrer :

- Un épaissement ou noircissement de l'espace desmodontal (épaississement de la lamina dura)
- Une ostéolyse,
- Une sclérose diffuse,
- Un os d'aspect « sucre mouillé »,
- Une apposition osseuse sous-périostée,
- Une absence ou mauvaise cicatrisation d'un site d'avulsion (38)

On peut évaluer la morphologie osseuse à l'aide :

- De **radiographies rétro-alvéolaires** : faciles à acquérir, peu chères, faible dose de rayonnement. Elles sont utilisées lors des premiers signes d'ONM.
- Un **orthopantomogramme (OPT)** ou radiographie panoramique : imagerie de référence.
 - Utile pour l'évaluation des deux arcades et des structures anatomiques adjacentes.
 - Peut servir de prédicteurs de l'étendue de l'ONM
 - Fournit des informations utiles concernant la présence de lésions carieuses, maladie parodontale/péri-apicale, qui sont tous des facteurs de risque de l'ONM. (39) (40)

Ces deux radiographies peuvent présenter des limites pour visualiser avec précision des lésions d'ONM. Si le diagnostic requiert plus d'investigations dentaires ou osseuses, il existe des méthodes d'imagerie plus avancées décrites ci-dessous.

Les progrès de l'imagerie comprennent l'utilisation de la tomodensitométrie à faisceau conique (CBCT ou Cone Beam Computerized Tomography), la tomodensitométrie ou Scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la scintigraphie osseuse et la tomographie par émission de positons (TEP SCAN). (41)

- La **tomodensitométrie ou scanner permet de mieux délimiter l'étendue des lésions** et de **réaliser un bilan d'extension de la nécrose** en recherchant notamment une atteinte du sinus maxillaire ou le risque de fracture mandibulaire. Le **CBCT** ou **tomodensitométrie à faisceau conique** offre des avantages semblables au scanner pour évaluer les structures osseuses maxillaires, tout en délivrant nettement moins d'irradiation.

Les avantages par rapport à l'imagerie 2D :

- Plus de détails sur l'intégrité de l'architecture corticale et trabéculaire, le gonflement des parties molles (y compris la gencive), la réaction osseuse périostée et le séquestre, permettant une détection plus précoce des lésions ONM (Stade 0). (42)
- Facilite la programmation d'une intervention chirurgicale.

Un inconvénient majeur du CBCT est la faible résolution de contraste et le mauvais détail des tissus mous.

- L'**IRM** fournit des détails complémentaires pour le diagnostic et l'étendue de l'ONM, sur des lésions parfois indétectables au CBCT. Il permet un meilleur dépistage des tuméfactions des tissus mous (bilan d'extension des tissus mous comme une atteinte du sinus maxillaire par exemple), qui est d'environ 94 % sur l'IRM contre 80 % sur le CBCT/Scanner. Néanmoins, l'IRM reste un examen d'évaluation de l'évolution de l'ONM et non pas de diagnostic précoce. (40)

Le métabolisme osseux, quant à lui, est étudié en ayant recours à une scintigraphie osseuse avec du ^{99m}Tc -Méthylène-Di-Phosphonate (MDP) ou une tomographie par émission de positon (TEP). Ces examens sont essentiellement réalisés pour évaluer l'extension métastatique des patients atteints de cancer, et ses informations pourraient également être utilisées dans le cadre du diagnostic de MRONJ.

Ces examens ne sont pas spécifiques au diagnostic de MRONJ mais peuvent contribuer à une détection plus précoce de l'ONM.

En effet, au stade précoce de la maladie et en l'absence de signe clinique, la scintigraphie osseuse semble être la technique la plus sensible de dépistage. En revanche la spécificité n'est pas bonne car le foyer inflammatoire quelle qu'en soit l'étiologie montre un marquage positif. (26)

La superposition d'un scanner et d'un TEP ((PET)/CT) montre une activité hypermétabolique diffuse et intense dans les mâchoires chez les patients atteints d'ONM. Associés à d'autres modalités (comme le ^{99m}Tc -sestamibi), elle pourrait aider au diagnostic de l'ONM. (38)

En 2014, Khan *et al.* a publié une analyse sur le diagnostic et la prise en charge de l'ONM. Des recommandations concernant l'imagerie ont été proposé : (cf. Tableau 6) (8)

Patients	Recommandations imageries
Sans signes / symptômes d'ONM	<u>TTT antirésorptif à faible dose</u> : pas d'imagerie supplémentaire en plus de l'évaluation clinique <u>TTT antirésorptif à forte dose</u> : Examen clinique complet dans tous les cas et si des symptômes/signes bucco-dentaires sont présents : - Radiographies rétro-alvéolaires de toutes les dents existantes - Radiographies panoramiques - CBCT si possible pour diagnostiquer les maladies périapicales et parodontales
Signes / Symptômes d'ONM	<u>TTT antirésorptif à faible ou à forte dose</u> : - Radiographies rétro-alvéolaires et panoramiques - CBCT : rechercher les changements précoces de l'architecture osseuse (Stade 0)
ONM cliniquement observée : Stades 1 et 2 (prise en charge conservatrice)	- Radiographies rétro-alvéolaires et panoramiques - CBCT
ONM cliniquement observée : Stades 2 et 3 (prise en charge chirurgicale envisagée)	- CBCT - Si indiqué, peut être complétée par une IRM, une scintigraphie osseuse ou une TEP

Tableau 6: Proposition de recommandation de l'imagerie pour la prise en charge de l'ONM (8)

Au final, le CBCT ou scanner reste l'examen radiographique de choix lorsque les radiographies 2D sont insuffisantes au diagnostic et l'évaluation par IRM est complémentaire.

Le rôle de l'imagerie dans la définition et la classification des MRONJ doit encore évoluer. L'imagerie peut faciliter le diagnostic et aider à déterminer l'extension de la maladie et à planifier le traitement.

7. Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel de l'ONM comprend d'autres affections cliniques préalablement définies.

Les diagnostics différentiels sont : (10)

- Pulpes dentaires nécrotiques avec présence d'un abcès péri-apical
- Abcès parodontal
- Douleurs des sinus maxillaires et myofasciales
- Processus néoplasique de la mandibule. Comme vu précédemment, les biopsies ne sont pas recommandées en cas de MRONJ. Cependant, s'il existe une forte suspicion clinique de maladie métastatique dans la mâchoire et que le diagnostic modifiera les décisions de traitement, une biopsie doit être envisagée. (30)
- Toute lésion des tissus mous de la muqueuse alvéolaire (ulcération causant une douleur régionale)
- OUBS : Ulcération buccale et séquestration bénigne. C'est une exposition spontanée de l'os qui survient en l'absence de maladie systémique prédisposant ou de traitement antirésorptif. La localisation est prédominante le long de la ligne mylo-hyoïdienne.

Les antécédents du patient, les impressions du patient et l'examen clinique restent les outils de diagnostic les plus sensibles pour l'ONM.

8. Les traitements

- a) Différentes recommandations internationales des prises en charge de l'ONM

Comme vu précédemment, différents stades ont été établies. La définition de chaque stade varie selon les sociétés de chaque pays présenté. (cf. tableau 5)

Ces variations conduisent à une prise en charge complexe, induisant des traitements différents. (cf. tableau 7)

La diversité des traitements ne permet pas l'établissement d'un consensus international sur la prise en charge de la MRONJ.

Les stratégies de traitement vont du traitement non chirurgical conservateur au traitement chirurgical plus invasif. L'étendue de la chirurgie varie et dépend du stade de la maladie.

Le tableau 7 ci-dessous présente les prises en charges selon les stades et selon les recommandations des différentes sociétés scientifiques.

Tableau 7 : Les recommandations des différentes sociétés concernant la prise en charge de l'ONM des patients sous anti-résorptifs en fonction du stade

	A risque	Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3
SFSCMFCO (7) France 2013	- Éducation du patient sur l'HBD et SHP - Suivi du patient	Approche conservatrice - Éducation du patient sur l'HBD et SHP - BDB ATS Chx 0.12% 3 fois par jour - TTT analgésique - CP sur la suite du TTT - Suivi du patient	Approche conservatrice - Éducation du patient sur l'HBD et SHP - BDB ATS - TTT analgésique - Si besoin : débridement superficiel des TM et élimination du SO sans exposer l'os sain - CP sur la poursuite du TTT - Suivi du patient	Approche conservatrice - SHP avant chirurgie - BDB ATS - TTT analgésique et ATB amoxicilline 2g/jour pendant 1 à 2 semaines ou plus si nécessaire - Si nécessaire, débridement superficiel des TM et élimination du SO sans exposer l'os sain - Échec TTT conservateur : approche chirurgicale avec résection de l'os NE (voir stade 3) - CP sur la poursuite du TTT - Suivi du patient	Approche chirurgicale - SHP avant chirurgie - BDB ATS avant et après l'intervention - TTT ATB amoxicilline 2g par jour la veille + jusqu'à cicatrisation muqueuse - TTT analgésique - Retrait de l'os NE avec ostéotomie - Régularisation des bords osseux - Fermeture primaire de la plaie, sans tension - Si os NE imposant ou fr pathologique : résection segmentaire de la mandibule ou maxillectomie partielle et reconstruction par LAM ou LTR. - CP sur la poursuite du TTT - Suivi du patient
AAOMS (9) Américaine 2017	- Éducation du patient à l'HBD - Information sur risques/signes /symptômes de MRONJ	Thérapie conservatrice - TTT symptomatique - TTT maladies dentaires / parodontales, - Surveillance du patient - Exclure les diagnostics différentiels	Thérapie conservatrice - Améliorer l'HDB - TTT maladies dentaires / parodontales, - BDB ATBac - Révision rapport B/R pour la suite du ttt anti-résorpteur	- Améliorer l'HDB - TTT des maladies dentaires / parodontales, - BDB ATBac - Contrôle de l'infection avec des ATB, si nécessaire - Débridement chirurgical, - Résection - Reconstruction de la mâchoire si nécessaire (PR ou obturateur)	
Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw (37) Japon 2017	Approche conservatrice - Maintenir la santé BD avec BDB ATBac	Approche conservatrice - Maintenir la santé BD - Utilisation BDB ATBac - Nettoyage fistule/poche parodontale - Application topique ou injection d'ATB locaux	Approche conservatrice - Maintenir la santé BD - Utilisation BDB ATBac - Nettoyage fistule/poche parodontale - Application topique ou injection d'ATB locaux - Élimination du SO et envoi à l'histopathologie	Approche chirurgicale - Maintenir la santé BD - Combinaison de BDB ATBac et d'ATB - <u>Cas difficile</u> : combinaison d'ATB, ATB à long terme, administration continue ATB IV, - Ablation du SO examinés par histopathologie, - Curetage des os NE et ostéotomie - Extraction des dents dans l'os NE	Approche chirurgicale - Maintenir la santé BD - Combinaison de BDB ATBac et d'ATB - Ablation du SO sans exposer l'os sain, examinés par histopathologie, - Curetage complet des os NE et ostéotomie, - Extraction des dents dans l'os NE - Fermeture des plaies - Maintien de la nutrition (perfusions) - Et résection marginale ou segmentaire des os NE en expansion
SECOM (43) Espagne 2021	- Aucun ttt indiqué - Éducation préventive des patients sur HBD	- Prise en charge systémique, y compris les analgésiques et les ATB.	- Suivi clinique avec rinçages à la CHX 0,12% ou 0,2% pdt 15 jours - Quantification de la zone exposée - Si possible, arrêter le ttt par antirésorptifs en CP - Contrôle à 15 jours : ▪ Taille = ou < : maintien du ttt pdt 15 jours ▪ Exposition > : ttt du stade 2	- Ttt symptomatique par ATB : Amoxicilline/acide clavulanique 2000/125 mg, pdt 15 jours. - BDB CHX à 0,12 % ou 0,2 % pdt 15 jours - Si possible, arrêter le ttt par antirésorptifs en CP - Ttt avec AINS - Contrôle à 15 jours : ▪ Amélioration : ttt du stade 1 ▪ Taille = ou > : maintien du ttt pdt 15 jours et faire un CBCT. - Contrôle à un mois : ▪ Amélioration : ttt de stade 1 ▪ Taille = ou > : ttt de stade 3	- BDB CHX à 0,12 % ou 0,2 % pdt 15 jours - Si possible, arrêter le ttt par antirésorptifs en CP - TTT symptomatique par ATB : Amoxicilline/acide clavulanique pdt 15 jours. - TTT avec AINS - Élimination du SO, extraction des dents dans l'os NE, irrigation avec CHX et suture résorbable. - Contrôle à 15 jours et 1 mois ▪ Amélioration : prévention et rétablir ttt anti-résorptifs /antiangiogéniques. ▪ Taille = ou > : nouvelle chirurgie conservatrice dans les cas graves. - Fr pathologique : curetage du tissu osseux NE et PR (pas de greffes). - Bord inférieur atteint : résection en bloc et PR. - Fistule extra-orale : débridement pour éliminer l'os NE (irritation muqueuse).
SICMF AND SIPMO (44) Italie 2020	Pas de recommandation en fonction du stade : - Éducation préventive sur l'hygiène BD des patients		- Éducation préventive sur l'hygiène BD des patients - <u>TTT chirurgical</u> : - CP pour l'interruption temporaire des médicaments - CBCT : voir l'étendue de la maladie de la mâchoire avant la chirurgie - A réaliser le plus tôt possible, même chez les patients asymptomatiques atteints de MRONJ, pour augmenter la probabilité de guérison à long terme - A planifier au cas par cas, en évaluant le B/R de la chirurgie - ATB à large spectre : amoxicilline/acide clavulanique à forte dose + Métronidazole à forte dose, à partir de la veille de l'opération et pdt 10 jours. - Rasage et lissage des surfaces osseuses. - Biopsie osseuse du SO pour éliminer le diagnostic de métastases osseuses, si cela est cliniquement nécessaire.		

Abbr : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ATB : antibiotique ; ATBac : antibactérien ; ATS : antiseptique ; BDB : bain de bouche ; BD : Bucco-dentaire ; B/R : Bénéfice/Risque ; CHX : Chlorhexidine ; CP : Concertation avec le médecin prescripteur ; FDR : facteur de risques ; Fr : Fracture ; HBD : hygiène bucco-dentaire ; LAM : Lambeau osseux micro-vascularisé (fibula) ; LTR : lambeau tissulaire régional ; NE : Nécrosé ; PDT : pendant ; P-E : peut-être ; PR : Plaque de reconstruction ; SHP : Séance d'hygiène professionnelle (détartrage) ; SO : Séquestre osseux ; TM : Tissus mous ; TTT : traitement

b) Les thérapies alternatives

Les recherches sur la physiopathologie et les mécanismes d'une ONM ont beaucoup évoluées mais restent insuffisantes pour fournir aux patients les meilleures stratégies de traitement. Des thérapies adjuvantes sont de plus en plus utilisées.

Le tableau 8, tiré de l'International Task Force sur les recommandations de prévention et de prise en charge sur l'ONM en 2017, les résume. Une analyse sur l'application des thérapies est réalisée. (28)

Type de traitement - Essai - Études (> 5 patients)	Notes
Thérapie au laser Erbium YAG	- Efficace dans la plupart des études
Laser Nd: Yag	- La majorité des études ont montré une cicatrisation complète - Amélioration significative des symptômes
Thérapie au laser de bas niveau	- Combinaison avec un TTT médical ou chirurgical - Utilisé pour : réduire la douleur et l'œdème, diminution de l'étendue des nécroses, la présence de pus et de fistules
Oxygénothérapie hyperbare	- Complément à d'autres TTT comme les ATB, les antiseptiques et la chirurgie (64) - Semble diminuer la symptomatologie (26) - En revanche, certaines études ne montrent aucun effet clinique
Thérapie à l'ozone	- Utilisation d'ATB concomitants - Effets germicides et analgésiques
Plasma riche en facteur de croissance (PRGF)	- Très réussi en combinaison avec la chirurgie pour les ONM de stade 2
Plasma riche en plaquettes (PRP)	- 80 % de succès dans une étude en association avec résection osseuse partielle lorsque les traitements conservateurs ont échoué - Également utilisé avec le laser
Facteur de croissance dérivé des plaquettes	- Utilisé en association d'une résection osseuse
Protéine osseuse morphogénétique-2 humaine recombinante ou rhBMP-2	- Réussite complète à 1 ans dans l'étude étudié
Le Teriparatide	- Hormone parathyroïdienne - Pourrait devenir un choix de TTT conservateur pour les patients atteints d'ostéoporose (pas de radiothérapie antérieure aux os). (45) Une étude rétrospective a mis en évidence que 100% des patients ayant reçu 20 mg de tériparatide et un supplément de calcium et vitamine D par jour pendant 6 mois à diminuer la symptomatologie des MRONJ. Le succès du ttt avec le tériparatide, semble dépendre de la composition du sérum, du taux de vitamine D ainsi que du statut immunitaire du patient. (2)
Traitement par pentoxifylline et alpha-tocophérol	Évoqué ci-dessous

Abbr : ATB : antibiotique, ONM : Ostéonécrose de la mâchoire, TTT : traitement

Tableau 8 : Les traitements adjuvants de l'ONM (28)

La thérapie adjuvante associant la Pentoxifylline et le Tocophérol est souvent utilisées pour le traitement des **Ostéoradionécroses (ORN)**, protocole élaboré par le Pr DELANIAN. L'intérêt de l'utilisation de ces molécules se développe de plus en plus dans la prise en charge non chirurgicale des MRONJ étant donné que ces thérapeutiques peuvent s'avérer efficace dans le traitement symptomatique de l'ORN.

Cette thérapie adjuvante est couramment appliquée dans le service ORL du CHU de Poitiers pour les stades 3 lors qu'un traitement non chirurgical (cf. Tableau 9)

Elle peut être associée à un traitement antibiotique si des signes d'infections sont présents, des bains de bouche antiseptiques ainsi qu'un débridement du séquestre osseux.

Le protocole PENTO utilisé au CHU de POITIERS :

PENTOXIFYLLINE	- Dérivé de la xanthine - Effets vasodilatateurs : améliore la circulation sanguine périphérique - Réduit la viscosité du sang - Renforce la flexibilité des membranes des globules rouges - Meilleure oxygénation des tissus - Effets anti-inflammatoires et antioxydants
TOCOPHEROL	- Puissant piègeur de radicaux d'oxygène ce qui protège les membranes cellulaires - Réduit l'inflammation et la fibrose tissulaire

***Tableau 9 :** Les molécules du protocole PENTO (46)*

Heifetz-Li *et al.* ont publié en 2019 un article regroupant 3 études observationnelles composées de 14 patients traités par des antirésorptifs. Douze patients présentaient un os exposé, 1 des spicules osseux, et 1 sans os exposé. Les 3 études ont prescrit 800 mg de pentoxifylline par jour, du tocophérol (800mg ou 1g par jour) ainsi que des bains de bouche. Si des signes d'infections étaient présents, des antibiotiques étaient remis aux patients. Sur les 14 patients, tous ont déclaré une diminution de la douleur, de gonflement et de purulence à la fin du traitement. Aucun événement indésirable n'a été signalé. (46)

Ainsi, ces auteurs estiment que la cicatrisation des tissus est similaire aux autres alternatives de traitement non chirurgicaux avec un coût et des effets secondaires moindre. (46)

Cependant, ces études ne sont pas suffisamment puissantes, pour soutenir son utilisation en pratique courante. (47)

Les thérapies adjuvantes semblent être des traitements prometteurs. En revanche, elles n'apparaissent pas encore dans les recommandations officielles de prise en charge.

Nous allons maintenant passer à la présentation des prises en charges des cas cliniques en fonction du stade d'ONM réalisé au CHU de Poitiers.

II. Cas cliniques

A. Prise en charge de l'ONM au CHU de Poitiers

Au CHU de Poitiers, les MRONJ sont prises en charge par 2 services : ORL et Odontologie. Le parcours de soin est le suivant :

1. En fonction de l'urgence de la prise en charge : consultation dans le service d'ORL ou d'Odontologie. Suite à la consultation, les 2 services échangent sur la suite de la prise en charge. Les MRONJ sont pour la plupart traitées dans le service d'Odontologie. Si la résection osseuse est très importante, les patients sont pris en charge par les ORLs.
2. Il y a 2 entrées possibles :
 - En interne : Lors de la découverte ou la suspicion d'une ONM dans un autre service du CHU (oncologue, rhumatologue, hématologue...), un « Bon bleu » est rédigé et/ou des appels entres services permettent d'avoir des informations sur les signes cliniques et/ou radiologiques de la lésion.
 - Adressé par un praticien de ville (chirurgien-dentiste, médecin généraliste...) : Courrier adressé par le praticien traitant suspectant une ONM.
3. Recueillir les informations concernant les patients :
 - Pour les patients adressés en **interne**, le dossier médical partagé est disponible via le logiciel TELEMAQUE.

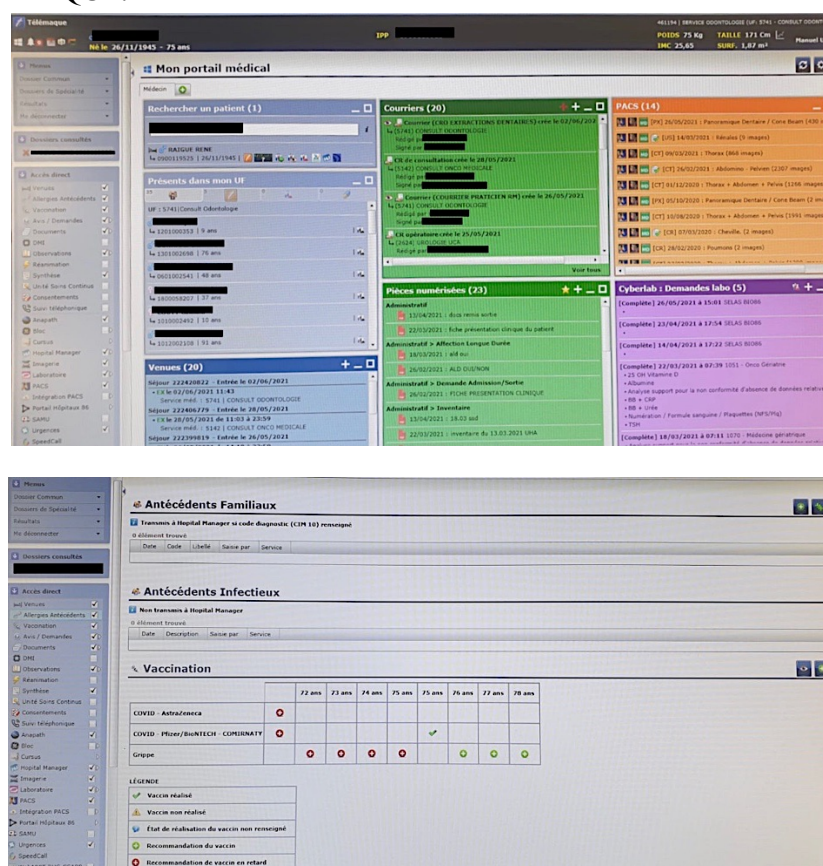


Figure 8 : Exemple d'un dossier patient via TELEMAQUE

Les informations concernant les antécédents, les traitements, les allergies et l'historique de la maladie du patient sont disponibles et accessibles par tous les services. La vérification auprès du patient et la mise à jour du dossier doit être faite. Les patients ne connaissent pas forcément toutes leurs prescriptions et leurs antécédents médicaux. En conséquence, ce dossier médical

partagé est un gain de temps pour les praticiens. Les comptes rendus de consultations et opératoires du traitement de la MRONJ seront déposés sur TELEMAQUE.

- Pour les patients adressés par des praticiens **externe** à l'hôpital : Le recueil des informations concernant l'état de santé du patient se fait auprès du patient et du praticien prescripteur (appel si nécessaire). La numérisation des ordonnances ou courriers si présents est réalisé. L'ensemble de ces données sera par la suite accessible à tous les services.

4. Communication avec le prescripteur du traitement anti-résorptif et/ou le service ORL pour la prise en charge de la MRONJ. Des échanges de courriers et/ou appels sont réalisés afin que les services adaptent la prise en charge en fonction du patient : suspension ou poursuite du traitement antirésorptif, traitement conservateur ou chirurgical.

B. Prise en charge de l'ONM au stade 0 : Monsieur Y, 74 ans

<u>ANTECEDENTS :</u>	
Allergique	Néant
Chirurgicaux	Néant
Médicaux	- ADENOCARCINOME PROSTATIQUE GLEASON 8 (4+4) métastatique osseux résistant à la castration - HTA - Dyslipidémie - Syndrome Coronarien aigu ST-, troponine + en février 2012 avec mise en place d'un stent nu au niveau de la circonflexe proximale - Pleurésie droite en 2013 - Névralgie cervico-brachiale droite - Tabagisme en cours de diminution (1 paquets/semaine) - Alcool-dépendant sevrée en 2012
<u>TRAITEMENT EN COURS :</u>	
	- DECAPEPTYL 1 injections tous les 3 mois - ENZALUTAMIDE 4 comprimés/jour - Vitamine D3 1/jour

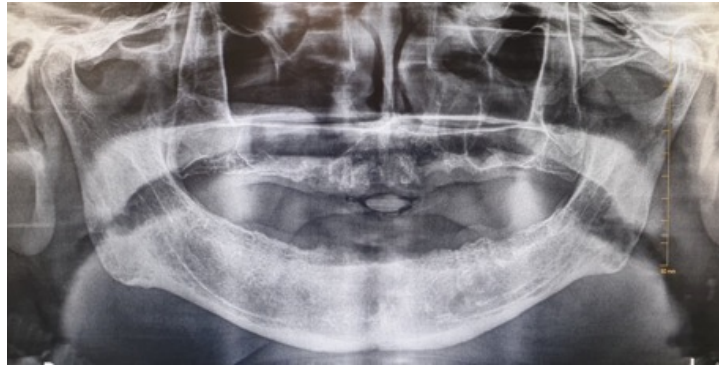
Le patient a été traité par DENOSUMAB 1 injection/mois de juin 2017 jusqu'à septembre 2019 à la suite de la découverte d'ONM maxillaires et mandibulaires. Le DENOSUMAB a été arrêté à la demande du patient par son oncologue. Le patient était à haut risque d'ONM.

Les avulsions de 11-21-23-36-37 ont été réalisées quelques mois avant la mise en place du DENOSUMAB avec la pose d'appareils complets en octobre 2017 par le chirurgien-dentiste traitant.

En décembre 2019, le patient a consulté son dentiste pour des douleurs endo-buccales persistantes. Un séquestre osseux maxillaire était visible dans le secteur maxillaire antérieur. Le dentiste a réalisé la résection du séquestre, a demandé au patient de ne plus porter ses appareils et a mis le patient sous paracétamol et sous antibiotique sans soulagement. Il a alors adressé le patient dans le service d'Odontologie du CHU Poitiers.

Examen clinique et radiologique en février 2020 dans le service Odontologie du CHU Poitiers :

- Adénopathie cervicale gauche
- Edentement complet : patient avec 2 prothèses amovibles totales
- Absence de pathologie articulaire
- Palpation externe douloureuse au niveau du corps de la mandibule en regard de 37 (Stade 0).
- Visibilité des alvéoles d'extractions à la radiographie panoramique datant de juin 2017



Diagnostic : ONM de stade 0 à la mandibule côté gauche

Prise en charge :

Consultation en odontologie en février 2020 :

Retouche de l'appareil amovible mandibulaire à gauche (facteur déclenchant ou aggravant l'ONM)

- Explication de l'ONM
- Décision de ne pas prescrire d'antibiotique et de réévaluer lors de la consultation avec les ORL

Consultation en ORL en juin 2020

- CBCT : épaissement muqueux du fond du sinus maxillaire droit avec une déminéralisation osseuse du plancher du sinus sur parodontolyse avec le reste sur sinus parfaitement pneumatisé.

- Cicatrisation de la muqueuse au niveau de 37 suite à la retouche de l'appareil mandibulaire en février

Le patient a été revu en consultation ORL 1 semaine après le CBCT, avec une proposition de surveillance rapprochée pour s'assurer de l'absence d'évolution.

Consultation de suivi en Odontologie en aout 2020 :

- Muqueuse normale sans signe d'inflammation
- Pas d'exposition osseuse et pas de communication bucco-sinusienne
- Aucun signe fonctionnel rhinologique
- Prothèses adaptées sans signe d'irritation (légère retouche de l'appareil mandibulaire secteur 3)
- Absence de douleur avec ou sans appareil



Contrôle à 1 an (02/2021) :

- Muqueuse saine sans exposition osseuse ni irritation muqueuse,
- Pas de douleur

C. Prise en charge au stade 1 : Monsieur B, 72 ans

ANTECEDENTS :	
Allergique	- Atorvastatine et générique
Chirurgicaux	- Résection trans-urétrale de prostate en 1999 puis en 2005 pour hypertrophie bénigne avec réalisation en 2005 de biopsie de prostate ne montrant pas de lésion suspecte - Stripping de varices à droite
Médicaux	- Adénocarcinome prostatique Gleason 7 (3-4) métastatique osseux résistant à la castration en 2018 - HTA - Phlébite du membre inférieur droit à plusieurs reprises - Coliques néphrétiques anciennes
TRAITEMENT EN COURS :	
	- Hormonothérapie ABIRATERONE 1000mg/jour associé à une faible dose de PREDNISOLONE
	- ACIDE ACETYLSALICYLIQUE
	- Vitamine D3 1/jour
	- ENALAPRIL
	- METOPROLOL
	- OXAZEPAM
	- PANTOPRAZOLE

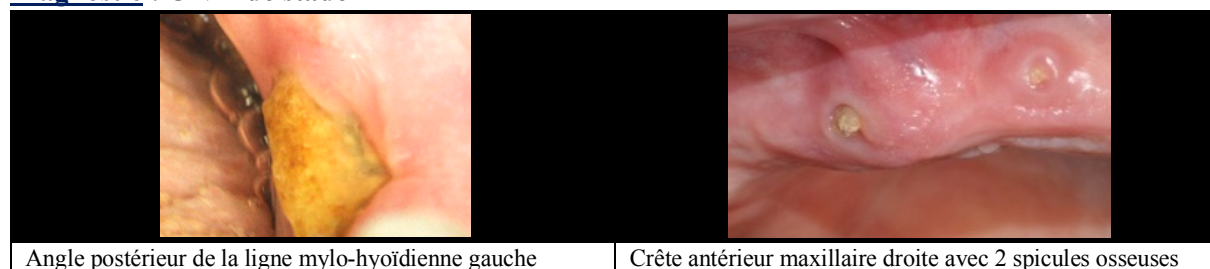
Le patient a été traité par DENOSUMAB de Novembre 2018 à octobre 2019, arrêté à la suite d'expositions osseuses des os maxillaire et mandibulaire découverte par le dentiste traitant. Ce dernier a mis le patient sous Amoxicilline pendant 15 jours. Le patient a rapidement été adressé aux oncologues qui l'ont ré-adressé au service d'odontologie du CHU de Poitiers pour une prise en charge des ONM. 2 mois avant la mise en place du traitement par DENOSUMAB, un bilan de recherche des foyers infectieux a été réalisé par son dentiste traitant : 6 dents ont été avulsées en septembre 2018 et des appareils amovibles ont été remis au patient.

Examen clinique et radiologique dans le service Odontologie du CHU Poitiers :

- Absence d'adénopathies cervicales
- Bonne ouverture buccale
- Absence de xérostomie
- Contrôle de plaque perfectible
- Parodontite Stade IV et Grade A
- Compression des appareils : épines irritatives au maxillaire (prothèse amovible totale) et à la mandibule (stellite)
- ONM :
 - Exposition osseuse au niveau de l'angle postérieur de la ligne mylo-hyoïdienne gauche de 1,5 cm à 1 cm
 - Présence de 2 spicules osseux de 0,5 cm chacun au niveau de la crête antérieure maxillaire droite
- Absence de séquestre au CBCT ni de pathologie sinusienne



Diagnostic : ONM de stade 1



Angle postérieur de la ligne mylo-hyoïdienne gauche

Crête antérieure maxillaire droite avec 2 spicules osseuses

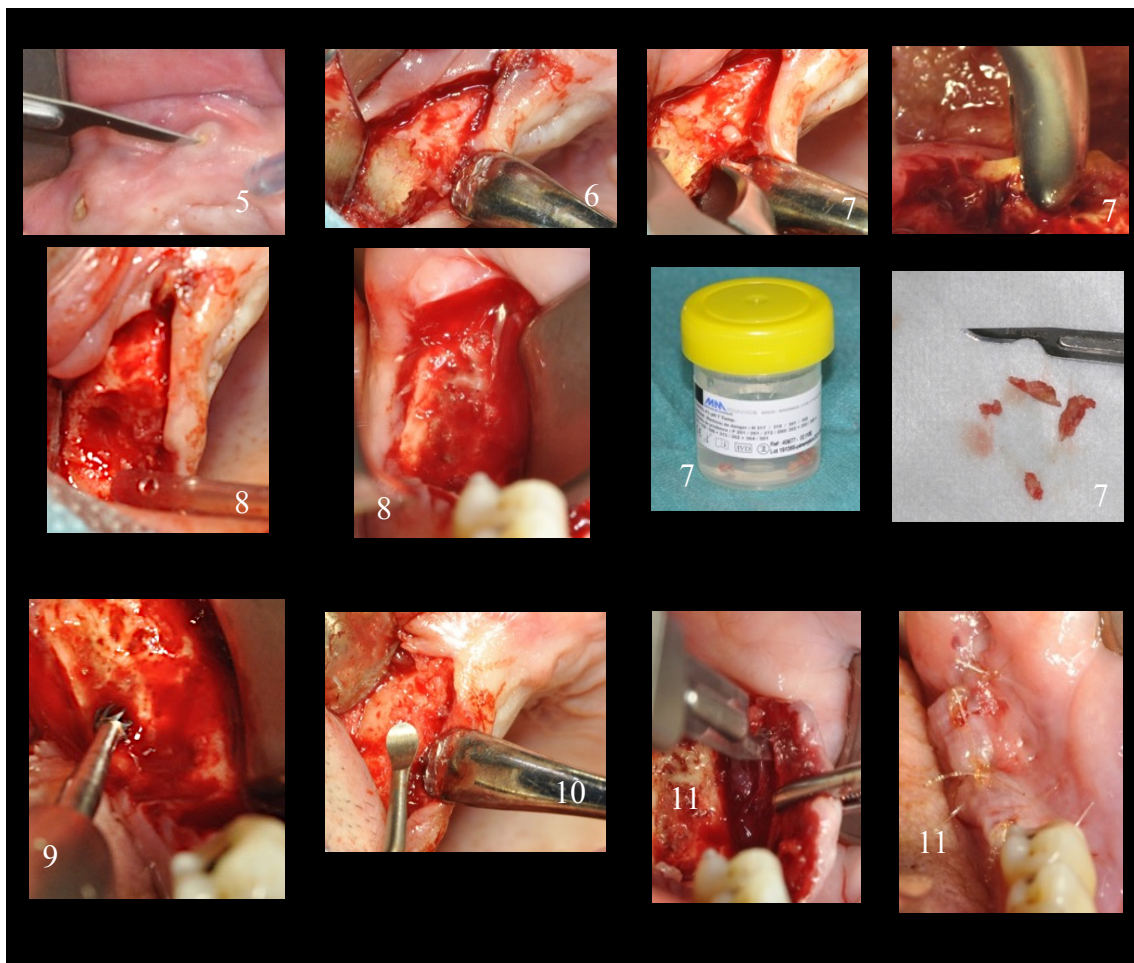
Prise en charge avec les étapes cliniques :

- Jour de la première consultation : Diminution de l'intrados des appareils maxillaires et mandibulaires
- Prise en charge chirurgicale (7 jours après la 1ère consultation) Dr. KABLI / Solène Menneteau :
 1. Décontamination extra-orale et intra-orale à la POVIDONE IODEE/ETHANOL
 2. Mise en place des champs
 3. Patient installé en décubitus dorsal
 4. Anesthésie locale : 1 cartouche d'Articaïne avec vasoconstricteurs 1/200 000 et 1 cartouche à la Scandicaïne sans vasoconstricteurs secteur 1 avec rappel palatin, ainsi que 1 cartouche d'Articaïne avec vasoconstricteurs 1/200 000 et 2 cartouches à la Scandinaïne sans vasoconstricteur secteur 3 postérieur.

L'utilisation d'anesthésie avec vasoconstricteurs permet une vasoconstriction des vaisseaux au point d'injection diminuant ainsi le saignement. De plus, ils augmentent la durée et la profondeur de l'anesthésie tout en diminuant les quantités injectées.

En revanche, une vasoconstriction puissante et longue entraîne une souffrance tissulaire qui peut aboutir à une nécrose. Étant donné que les tissus anesthésiés dans nos cas sont des tissus adjacents à une nécrose osseuse, les praticiens du service d'Odontologie du CHU de Poitiers favorisent les anesthésies sans vasoconstricteurs.

Aucune étude scientifique ne contre-indique l'usage des vasoconstricteurs. (7)



5. Incision à la lame froide 15 en crestale de 11 à 15 et de 35 à 37 avec deux incisions de décharges vestibulaire en mésiale et distale
6. Décollement d'un lambeau vestibulaire et lingual/palatin à minima
7. Exérèse des séquestres osseux à la pince gouge et envoi à l'anatomo-pathologie du séquestre mandibulaire
8. Exérèse des tissus de granulation intra-osseux
9. Régularisation de la crête osseuse pour le séquestre mandibulaire avec une fraise à os avec irrigation abondante
10. Révision de la cavité avec une curette
11. Fermeture sans tension des lambeaux avec incision de demi-épaisseur à la mandibulaire puis sutures avec fil résorbable 4.0 : 3 points matelassiers et 4 points en O au maxillaire, et 4 points en O à la mandibule.

Recommandations post-opératoires :

- Alimentation molle et tiède
- Mise en place de glace
- Ne pas mettre ses appareils amovibles

Prescriptions post-opératoires :

- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE 1000/125mg : 1 comprimé matin et soir pendant 21 jours (commencé 2 jours avant l'intervention). Les 21 jours de traitement correspondent au temps approximatif de cicatrisation muqueuse.
- PARACETAMOL CODEINE 500/30 mg : 1 comprimé toutes les 6 heures en cas de douleurs
- PARACETAMOL 500mg : 1 comprimé toutes les 6 heures en cas de douleur
- CHLOREXIDINE DIGLUCONATE : réaliser les bains de bouche après les repas pendant 40 jours

Compte rendu de l'anatomo-pathologie du séquestre mandibulaire :

- **Macroscopie** : Multiples fragments mesurant jusqu'à 6mm de grand axe, inclus en totalité en un bloc.
- **Microscopie** : Les prélèvements ont porté sur un tissu osseux nécrotique caractérisé par un os cortical déshabité de ses ostéocytes. Sur les travées osseuses, on observe la présence de colonies bactériennes, d'allure filamenteuses. Ces éléments bactériens sont colorés par le Gram et correspondent à la fois à des éléments filamenteux et à des cocci. Ils sont aussi colorés par le P.A.S.
- **Conclusion** : Os mandibulaire gauche : Ostéonécrose avec colonisation bactérienne secondaire. A confronter aux données des examens microbiologiques. Absence de signe histologique de malignité.

Consultation de contrôle à 14 jours :

Ré-intervention au niveau de l'angle post de la ligne mylo-hyoïdienne gauche 1cm sur 1 cm, suite à la déhiscence du lambeau.

1. Décontamination extra-orale et intra-orale à la POVIDONE IODÉE/ETHANOL
2. Mise en place des champs
3. Patient installé en décubitus dorsal
4. Anesthésie locale : 3 cartouches d'Articaïne avec vasoconstricteurs 1/200 000
5. Incision à la lame froide 15 en crestale sur le bord lingual de 35 à 37 avec deux incisions de décharges vestibulaire en mésiale et distale

6. Décollement d'un lambeau vestibulaire et lingual plus large pour avoir accès à l'os nécrosé
7. Exérèse des séquestres osseux à la pince gouge
8. Régularisation de la crête osseuse avec une fraise à os accompagnée d'une irrigation abondante
9. Révision de la cavité avec une curette
10. Fermeture sans tension des lambeaux avec incision de demi-épaisseur puis sutures avec fil résorbable 3.0 : 12 points en O.

Recommandations post-opératoires : identiques à la première intervention

Prescriptions post-opératoires : AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE 1000/125mg : 1 comprimé matin et soir reconduit pendant 7 jours

Contrôle à 1 semaine :

- Absence de complication post-op
- Muqueuse en cours de cicatrisation
- Pas de douleur
- Pas d'exposition osseuse

Contrôle à 15 jours :

- Muqueuse saine sans exposition osseuse
- Dépose des fils de sutures

Contrôle à 4 mois (06/2020) :

- Cicatrisation complète des muqueuses sans exposition osseuse
- Muqueuse saine et ferme
- Légère retouche secteur 3 du stellite mandibulaire avec meulage du bord blessant et resserrage des crochets



Des comptes rendus post-opératoires et post-contrôles ont été envoyés au service oncologique afin de suivre l'évolution des MRONJ. Suite au dernier contrôle, un courrier a été adressé à l'oncologue ayant prescrit et arrêté le DENOSUMAB afin de l'informer d'une cicatrisation optimale des MRONJ et d'une possible reprise du DENOSUMAB en fonction de l'évolution de la maladie systémique du patient. Un courrier de l'oncologue nous a informé la reprise du traitement par DENOSUMAB en octobre 2020.

Contrôle à 2 semaines des prothèses :

- Plus de douleur ni d'irritation muqueuse dû à la prothèse

Contrôle à 1 an (02/2021) :

- Muqueuse saine et ferme
- Contrôle des appareils amovibles (pas d'irritation)

D. Prise en charge d'un stade 1 au stade de séquestre : Monsieur D, 91 ans

ANTECEDENTS :	
Allergique	- Néant
Chirurgicaux	- Hématome sous dural chronique gauche évacué par neurochirurgie en 2010
Médicaux	- HTA - Myélome à chaînes légères Kappa, diagnostiqué en décembre 2017, abstention thérapeutique depuis janvier 2019 après 13 cures de LENALIDOMIDE DEXAMETHASONE et perfusion de PAMIDRONATE DE SODIUM mensuelle (BP de 2 ^{ème} génération) - Ostéoporose fracturaire T8, 9, 10, 12, L2, L5 - Hernie hiatale - Phlébite
TRAITEMENT EN COURS :	
	- BETAHISTINE DICHLORHYDRATE 8MG
	- PREGABALINE 50mg
	- IRBESARTAN 150mg
	- ESOMEPRAZOLE 20mg

Le patient a consulté son dentiste traitant en décembre 2018 pour des douleurs linguales postérieures droite depuis plusieurs mois. Des extractions dentaires ont eu lieu en 2018 au niveau du secteur mandibulaire droit, et le patient était en cours de traitement par PAMIDRONATE DE SODIUM. À la suite à ces extractions, le dentiste a observé une difficulté de cicatrisation avec persistance d'une exposition osseuse.

Le dentiste traitant a donc adressé le patient au CHU de Poitiers pour une suspicion de MRONJ. Le patient a été reçu dans un premier temps dans le service ORL. Ces derniers ont pris contact avec le service d'odontologie pour discuter de la prise en charge la plus adaptée au vu de l'âge du patient ainsi que le service d'oncologie pour un avis sur la poursuite ou l'arrêt du PAMIDRONATE DE SODIUM. La décision d'arrêt du PAMIDRONATE DE SODIUM a été prise le 24/09/2020 en concertation entre les 3 services. Une sequestrectomie a été envisagée et sera réalisée par le service d'odontologie. Une surveillance régulière a été mise en place pour éviter toute récurrence.

Examen clinique et radiologique en mars 2021 :

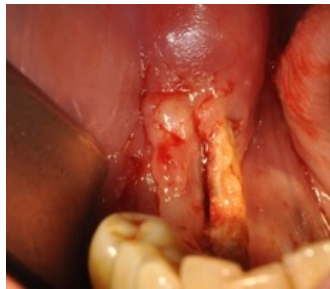
- Absence d'adénopathie cervicale

	
Exposition osseuse mobile sur la face linguale mandibulaire postérieure droite en regard de 46/47/48 de forme rectangulaire de 2,5cm de longueur sur 7mm de hauteur	Ulcération traumatique douloureuse du bord lingual de la langue dans sa partie moyenne droite en regard de l'exposition osseuse de forme ovalaire de 1cm de diamètre avec un caractère chronique.

- Xérostomie rapportée par le patient surtout la nuit
- Contrôle de plaque satisfaisant
- 24/25/11 fracturées et à l'état de débris radiculaire : à extraire
- Plusieurs édentements non compensés au maxillaire et à la mandibule

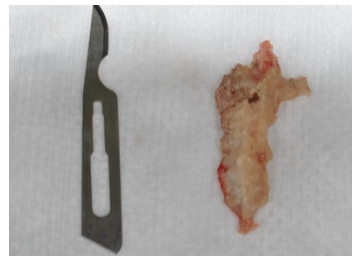
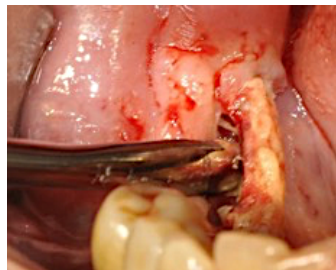


Diagnostic : ONM de stade 1 avec ulcération de la langue d'origine traumatique

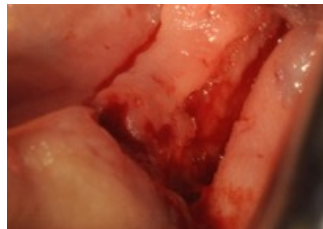


Prise en charge avec les étapes cliniques : Sequestrectomie par Dr. KABLI / Solène Menneteau

1. Décontamination extra-orale et intra-orale à la POVIDONE IODÉE/ETHANOL
2. Mise en place des champs opératoires
3. Patient installé en position semi-assise
4. 3 carpules d'anesthésie locale à la mépivacaïne en vestibulaire et linguale
5. Décollement du séquestre osseux et sequestrectomie avec un décolleur et un bistouri



6. Élimination des épines irritatives à l'aide d'une pince gouge
7. Absence de réalisation de suture car présence de tissu conjonctif sous le séquestre osseux



8. Mise en place d'Algostéril

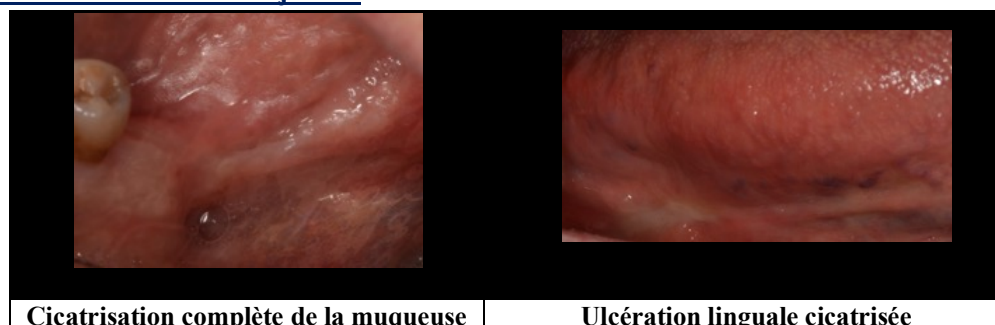
Recommandations post-opératoires :

- Alimentation molle et froide
- Mise en place de glace

Prescriptions post-opératoires :

- PARACETAMOL 500mg : 1 comprimé toutes les 6 heures en cas de douleur pendant 10 jours
- CHLOREXIDINE DIGLUCONATE, bain de bouche : A réaliser 3 fois par jour
- ALGOSTERIL, pansements alginate, hémostatique et cicatrisante

Consultation de contrôle à 15 jours :



Contrôle à 1 mois

- Cicatrisation complète de la muqueuse et de la langue

Contrôle à 8 mois :

- Cicatrisation de la muqueuse et de la langue
- Les extractions atraumatiques de 11/24/25 sous antibiotique et les curetages carieux de 13/22/32 vont être réalisés dans le service dentaire ainsi que des appareils amovibles transitoires.

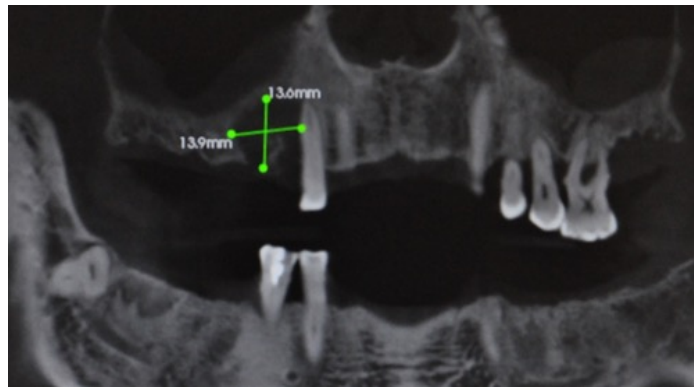
E. Prise en charge au stade 2 : Monsieur F, 74 ans

ANTECEDENTS :	
Allergique	- Néant
Chirurgicaux	- Appendicectomie. - Chirurgie de la cataracte. - Chirurgie d'une hernie diaphragmatique.
Médicaux	- Mélanome opéré non répondeur au NIVOLUMAB avec métastases osseuses, cérébrales, surrénaliennes et ganglionnaires. - Radiothérapie de lésions secondaires du cervelet gauche, paramédiane. - Irradiation stéréotaxique d'adénopathie lombo-aortique et de la surrénale gauche, (50 Gy, 5 fractions de 10 Gy). - Coronaropathie objectivée sur la scintigraphie myocardique (pas de coronarographie ou de stent). - Syndrome de Raynaud. - Tabagisme sevré il y a 4 ans à 45 paquets année
TRAITEMENT EN COURS :	
	- ENCORAFENIB 15mg - SILODOSINE 8 mg, - BISOPROLOL 2,5 mg, - PRAVASTATINE 20 mg, - ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE 160 mg

Monsieur F a consulté son dentiste traitant pour des douleurs au maxillaire droit. Il été traité par DENOSUMAB pendant 1 an. Une exposition osseuse était visible. Le dentiste traitant a donc adressé le patient à son oncologue pour confirmer le diagnostic d'ONM et discuter sur la poursuite ou l'arrêt du DENOSUMAB. L'oncologue a décidé d'arrêter le DENOSUMAB et a ensuite adressé le patient dans le service d'odontologie pour une prise en charge de l'ONM.

Examen clinique et radiologique :

- Déplacement discal réductible droit
- Absence d'adénopathies cervicales
- Ouverture buccale correcte
- Bon contrôle de plaque
- **Exposition osseuse au maxillaire antérieur droit en regard de 14-15 absentes de forme ovale de 13mm de long sur 3 mm de large dans le sens antéro-postérieur, mobile à la palpation avec suppuration**
- 2 appareils type stellite maxillaire et mandibulaire avec bonne stabilité
- Perturbation des courbes occlusales côté gauche avec égression des dents maxillaires
- Intrados de l'appareil maxillaire en contact avec l'exposition osseuse (compression en regard de 14)
- Absence d'avulsion récente de ses 2 dents
- CBCT : Image radio-claire de 14 mm de diamètre de forme arrondie en regard de 14-15 correspondant à la perte osseuse avec image radio-opaque en son centre : séquestre osseux mobile



- Légère inflammation de la membrane du sinus maxillaire en regard de la zone radio claire et en regard de la 18
- Méat moyen ouvert et perméable
- 48 incluse en position horizontale avec kyste dentigère sans symptomatologie

Diagnostic : ONM de stade II au maxillaire droit



Étiologie :

- Traumatique par compression du stellite maxillaire
- Le traitement par PREDNISOLONE est un facteur de risque.
- Extraction dentaire ancienne

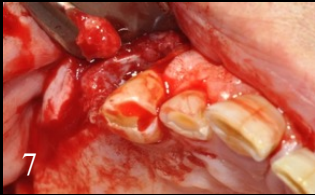
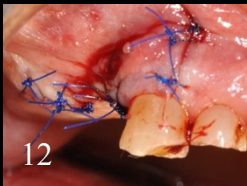
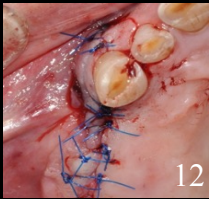
Prise en charge par Dr. KABLI / Solène :

Jour de la première consultation en Odontologie :

- Le patient a arrêté le DENOSUMAB depuis plus de 6 mois.
- Retouche de l'appareil en regard de l'ONM afin d'éliminer les contacts sur l'exposition osseuse
- Mise en place d'une antibiothérapie

Prise en charge chirurgicale :

1. Décontamination extra et intra orale à la POLYVIDONE IODÉE/ETHANOL
2. Mise en place des champs opératoires

3. Anesthésie para-apicale et palatin de 13 à 17 : 4 carpules de scandicaïne sans vasoconstricteur + 1 carpule d'articaine – 1/200 000 d'adrénaline
4. Incision crestale de 17 à 13 à la lame 15c et 2 incisions de décharge, une en distale et une en mésiale de la 13
5. Décollement d'un lambeau de pleine épaisseur en regard de l'ONM
6. Exérèse du séquestre osseux et envoi à l'anatomo-pathologie
7. Curetage du tissu de granulation sans communication bucco-sinusienne à la curette
8. Élimination des bords osseux iatrogène en regard de la lésion
9. Rinçage au POVIDONE IODÉE/ETHANOL
10. Incision de demi-épaisseur à la lame 15c + au ciseau de Metzenbaum
11. Mise en place de 2 éponges hémostatiques
12. Réalisation de 7 points de sutures avec fil 4.0 non résorbable

Recommandations post-opératoires :

- Alimentation molle et froide
- Mise en place de glace
- Contre-indication du port des appareils pendant la phase de cicatrisation

Prescriptions post-opératoires :

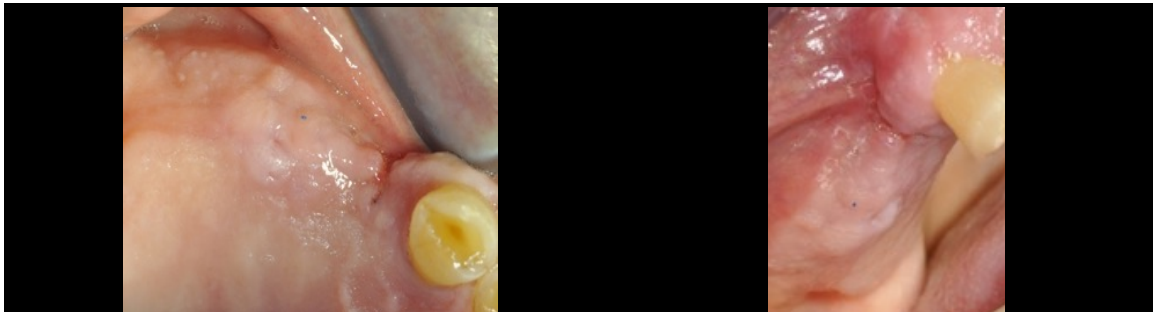
- AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE 1000/125mg : 1 comprimé matin et soir pendant 21 jours (commencer 2 jours avant l'intervention)
- PARACETAMOL CODEINE 500/30 mg : 1 comprimé toutes les 6 heures en cas de douleurs, en association avec un comprimé de paracétamol pendant 10 jours
- PARACETAMOL 500mg : 1 comprimé toutes les 6 heures en cas de douleur pendant 10 jours
- CHLOREXIDINE DIGLUCONATE, bain de bouche : A réaliser 3 fois par jour
- Compresses stériles

Compte rendu de l'anatomo-pathologie du séquestre :

- Os nécrosé :
 - Macroscopie : Trois fragments osseux mesurant jusqu'à 5mm de grand axe, inclus en totalité en un bloc
 - Microscopie : Le prélèvement a porté sur un tissu osseux, constitué de travées d'os lamellaires sur lesquelles vient s'apposer un os fibrillaire néoformé. On note aussi de la substance ostéoïde et des travées en partie résorbées. Autour de certaines travées, présence d'ostéoblastes hyperplasiques. Les espaces inter-trabéculaires sont peu œdémateux, surtout fibreux, ponctués d'éléments inflammatoires, principalement mononucléés. Par endroit, les éléments inflammatoires arrivent au contact des travées osseuses. Absence de germe à la coloration de Gram.
- Tissus de granulation
 - Macroscopie : un fragment mesurant 9mm de grand axe, inclus en totalité en un bloc
 - Microscopie : Les prélèvements portés sur un tissu conjonctif, siège d'un œdème et d'un infiltrat inflammatoire de nature mononucléée, Présence d'amas lympho-plasmocytaires, avec des hématies extravasées et des dépôts de fibrine. Absence de structure osseuse ou d'abcédation.
- Conclusion :

Os et tissu de granulation maxillaire droit : lésions d'ostéite chronique sans nécrose et sans germe aux colorations spéciales, avec fibrose et réaction inflammatoire du tissu conjonctif adjacent. A confronter aux données de l'examen clinique, et des examens microbiologiques. Absence d'infiltration tumorale, notamment par le mélanome connu. Absence de signe histologique de malignité.

Contrôle à 15 jours :



- Absence de complication post-op
- Muqueuse normale sans inflammation
- Pas d'exposition osseuse
- Possibilité de remettre l'appareil maxillaire avec légère retouche

Contrôle de la prothèse à 1 semaine :

- Légère retouche en regard de 14
- Meulage du crochet 13 en longueur (contact avec la papille mésiale) et resserrage du crochet

Contrôle à 1 mois :

- Cicatrisation optimale
- Gencive rosée
- Retouche du crochet 13 trop serré

Contrôle de contrôle à 1 an (06/2021) :



Cicatrisation de la muqueuse

F. Prise en charge au stade 3 : Monsieur B, 77 ans

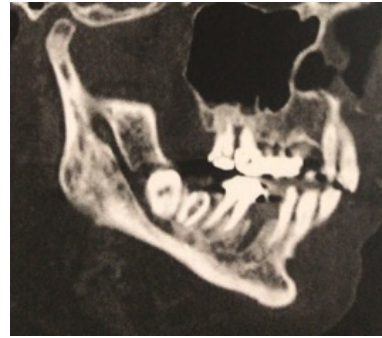
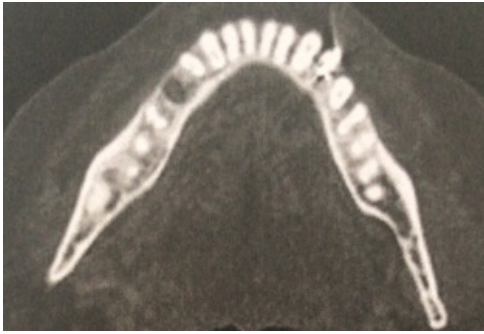
ANTECEDENTS :	
Allergique	- Néant
Chirurgicaux	- Prothèse de genou bilatérale - Flutter ablaté en novembre 2017 - Adénomectomie prostatique voie haute pour une hypertrophie en 2007 - 2017 : Résection tunnélisation prostatique d'un obstacle prostatique (récidive adénome avec possible composante adénocarcinome) - 2019 : Exérèse d'un mélanome du vertex
Médicaux	- Adénocarcinome de la prostate Gleason (6-3+3) avec métastases osseuses en échappement hormonal pour lequel une hormonothérapie de nouvelle génération (ABIRATERONE) débuté le 15 janvier 2019 - Mélanome du cuir chevelu sous hormonothérapie NIVOLUMAB débuté en décembre 2019 - HTA - Dyslipidémie - Remaniement valvulaire aortique sans valvulopathie significative - Syndrome anxio-dépressif - Tabagisme sevré
TRAITEMENT EN COURS :	
	- SOTALOL 80mg - ESOMEPRAZOLE 20mg - EZETIMIBE 10mg - CANDESARTAN 16/12,5 - PREGABALINE 75mg - TINZAPARINE SODIQUE : 18000iu le matin

Le patient a été traité par DENOSUMAB depuis janvier 2019. En janvier 2020, il se plaignait de douleurs mandibulaires droites. L'extraction de la dent 45 douloureuse a été réalisée, cependant une persistance de la douleur avec exposition osseuse sur le site d'extraction est apparue. La décision de l'arrêt du DENOSUMAB a été prise en mars 2020 par son oncologue.

Examen clinique et radiologique en mai 2020 :

- Altération de l'état général
- Exposition osseuse post extraction en regard de 45
- Palpation douloureuse en regard de l'os exposé
- 44-46 : dents mobiles
- CBCT : Image radio-claire en regard de l'alvéole d'extraction de 45

- 48 incluse sans symptomatologie



Diagnostic : ONM de stade III au niveau mandibulaire droit

Prise en charge chirurgicale sous anesthésie générale dans le service ORL en juin 2020 :

Les dents mobiles ainsi que la 48 incluse seront extraites durant l'intervention.

1. Intubation oro-trachéale
2. Extraction de 46, 44, et 48 incluse
3. Résection des parties nécrotiques, envoyée pour l'examen d'anatomo-pathologie et bactériologie
4. Exérèse du tissu de granulation (envoyée pour l'examen d'anatomo-pathologie)
5. Fraisage de l'os afin d'obtenir un os régularisé non agressif pour la muqueuse
6. Mise en place de compresses hémostatiques fibrillaires et non fibrillaires au niveau des alvéoles dentaires
7. Suture avec du fil résorbable 3/0 en points séparés

Recommandations post-opératoires : Alimentation molle et froide

Prescription post-opératoires :

- **CIPROFLOXACINE 500mg** x2 pendant 10 jours
- **PARACETAMOL**, 1g toutes les 6 heures, sans dépasser quatre prises par jour
- **TRAMADOL 50mg**, un comprimé toutes les 12 heures si douleur non soulagée par le paracétamol
- **CHLOREXIDINE DIGLUCONATE**, Bain de bouche, 6 fois par jour et après chaque repas pendant 1 mois

Compte rendu de l'examen d'anatomo-pathologie et de bactériologie du séquestre mandibulaire :

- **Macroscopie :** De multiples fragments infra-centimétriques ont été inclus en totalité en paraffine.
- **Microscopie :** On observe un tissu osseux compact et lamellaire déterminant de multiples espaces lamellaires occupés par un tissu conjonctif jeune contenant de nombreux capillaires congestifs, présentant des remaniements inflammatoires aigus avec des plages de polynucléaires neutrophiles altérés rehaussés d'éléments lymphoïdes pléomorphes. De nombreuses travées osseuses apparaissent dévitalisées nécrosées. Il n'a pas été retrouvé de structure adénocarcinomeuse métastatique.
- **Conclusion :** Ostéonécrose. Absence de structures suspectes de malignité visible dans la limite des prélèvements examinés.

Contrôle à 1 mois prévu

Hospitalisation 3 semaines après l'intervention pour des douleurs mandibulaires à droite. Le patient présente une mauvaise tolérance aux opioïdes. Mise en place de patch de LIDOCAÏNE et DULOXETINE prescrit aux urgences.

Hospitalisation 4 mois après l'intervention pour une altération de l'état général :

- Nécrose mandibulaire toujours présente
- Mauvais état bucco-dentaire
- Peu de douleur sauf au moment des repas
- Ingestion difficile
- COVID +

Les patients traités par des agents antirésorbeurs pour des pathologies malignes présentent un risque plus élevé de développer une ONM. Le risque lié à la progression de la maladie ainsi qu'à la dénutrition de ces patients reste présent.

Le patient est décédé le 25/12/2020 des suites de son adénocarcinome de la prostate.

G. Prise en charge chez un patient inopérable : Madame D, 66 ans

ANTECEDENTS :	
Allergique	- Rash sous pénicilline dans enfance
Chirurgicaux	- Appendicectomie à l'âge 18 ans - Hystérectomie en 2016
Médicaux	- Adénocarcinome endométriode pelvien d'emblée métastatique diagnostiquée en 2014, avec métastases hépatiques, ganglionnaires, pulmonaires et osseuses. - Fracture du poignet droit en octobre 2013 traitée de façon orthopédique - Sonde JJ - Hypercalcémie
TRAITEMENT EN COURS :	
	- CARBOPLATINE-PACLITAXEL de 2014 jusqu'en Février 2015 - Hormonothérapie MEGESTROL en Février 2015 associé à un traitement par DENOSUMAB de Février à Aout 2015, puis de Novembre 2016 jusqu'en Juin 2017

Examen clinique et radiologique en AVRIL 2020 :

- Déplacement discal réductible au niveau de l'ATM droite
- Adénopathie cervicale bilatérale
- Orostome purulent en regard de la symphyse mentonnière
- Ouverture buccale limitée
- Inflammation gingivale importante sans gingivorragie spontanée
- Absence de calage postérieur
- Non maintien de la dimension verticale





Exposition osseuse purulente en regard de :

3 : Crête édentée mandibulaire gauche sur 4 cm de long et 1,5 cm de large

4 : Crête Antérieur mandibulaire avec mobilité du bloc de 32-42 et également postérieur

5 : Crête postérieur droite au maxillaire en regard de la zone édentée 16-17

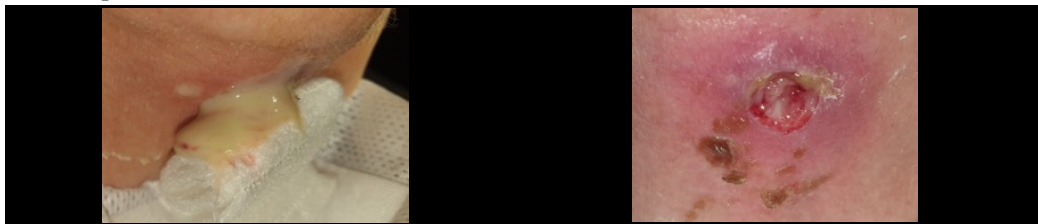
6 : En regard de la 12 avec mobilité type IV et perte de la dent spontanée que la patiente repositionne

7 : CBCT

Diagnostic : ONM des 2 mâchoires de stade III avec orostome en regard de la symphyse mentonnière

Prise en charge avec les étapes cliniques Dr.KABLI / Solène Menneteau :

En concertation avec les services d'oncologie, d'ORL et d'Odontologie, le traitement chirurgical a été proscrit compte tenu de l'état général de la patiente. Des soins de support ont été indiqués afin d'améliorer la qualité de vie en diminuant la douleur et en facilitant l'alimentation.



Drainage du pus en regard de l'orostome et mise en place du pansement

Prescription post-opératoires :

- Ciprofloxacine 500mg x2 pendant 6 semaines prescrit par l'ORL
- Bain de bouche à la POLYVIDONE IODÉE/ETHANOL matin et soir

Visites de contrôle tous les mois à prévoir : Alternance entre le service d'ORL et d'odontologie

Contrôle ORL à 1 mois :

- Abscès du menton avec fistulisation non douloureux
- Absence d'adénopathie cervicale
- Absence de trismus
- Absence de mucite

Contrôle à 2 mois en odontologie :

- Abscès du menton avec fistulisation non douloureux et stable
- Absence d'adénopathie cervicale
- Absence de symptomatologie fonctionnelle
- Absence de mucite
- Absence de douleur

La patiente est décédée le 14/09/2020

III. Discussion

A. Comparaison de notre prise en charge avec les données de la littérature

1. Stade 0 :

La prise en charge des patients atteints d'une MRONJ de stade 0 au CHU de Poitiers passe avant tout par l'information sur la maladie et les facteurs de risque afin d'obtenir une bonne hygiène.

Le traitement par antirésorptif a été arrêté dans notre cas à la suite de la découverte d'une ONM maxillaire de stade 3 associée à l'atteinte mandibulaire de stade 0.

Nous avons également éliminé les facteurs de risques potentiels. Le réglage des appareils amovibles maxillaire et mandibulaire est réalisé pour diminuer la compression au niveau de la muqueuse.

La littérature recommande une approche conservatrice comprenant la prise en charge des symptômes, le traitement des maladies dentaires et parodontales ainsi qu'un suivi régulier. (7) Les sociétés internationales présentées dans le tableau 7 montrent un consensus sur le traitement des MRONJ stade 0.

Ainsi, en accord avec les recommandations de bonnes pratiques, notre prise en charge s'est accompagnée d'une résolution de la maladie. Le patient étant édenté, des prothèses totales avaient été réalisées en 2017. La compression de l'appareil sur les muqueuses pourrait être un facteur déclenchant ou aggravant de la MRONJ. Une retouche des appareils semble avoir été bénéfique pour résoudre la MRONJ de stade 0.

2. Stade 1 :

- Stade 1 avec un séquestre mobile :

Dans ce cas, on réalise une élimination du séquestre mobile sans exposer l'os sain.

La littérature met en évidence des divergences entre les différentes prises en charge. Les sociétés Française (SFSCMFCO), Japonaise, Américaine (AAOMS) et Espagnol (SECOM) recommandent une prise en charge conservatrice (bain de bouche, hygiène bucco-dentaire) ainsi que l'élimination du séquestre osseux mobile (si présent). (cf. tableau 7)

La MASCC / ISOO et l'ASCO ont publié, en 2019, un guide sur la prise en charge des MRONJ. Ces derniers recommandent l'utilisation de procédures chirurgicales mineures (élimination de l'os nécrosé) pour réduire le traumatisme des tissus mous. (9). Notre prise en charge du stade 1 avec séquestre concorde avec ces recommandations.

L'élimination du séquestre osseux n'est pas systématique. Une étude de cohorte rétrospective menée en 2018, par Hadaya *et al.* a montré que le traitement non chirurgical accompagné de soins locaux est une alternative viable à l'intervention chirurgicale chez les patients présentant une ONM de stade 1 et 2 ou chez les patients qui ne peuvent pas subir une intervention chirurgicale invasive. Les soins locaux de plaies comprennent le débridement mécanique énergétique et le nettoyage de l'os exposé afin d'éliminer la plaque. (48)

Cependant, une étude longitudinale de cohorte publiée en 2019 par Ristow *et al.* évoque le fait que le traitement non chirurgical pourrait conduire à la progression de la MRONJ. Sur 92 patients atteints de stade 1 traités avec un traitement non chirurgical, 84 patients ont présentés un séquestre osseux persistant à 15 mois. Parmi ces 84 patients, 80 % ont subi une progression de la MRONJ avec un passage aux stades supérieurs (1, 2 et 3). (6)

Afin de contrôler la progression de la maladie, la MASCC / ISOO et l'ASCO ont souligné la nécessité d'utiliser une terminologie qui permet de rendre compte des résultats subjectifs et objectifs de l'état de l'ONM toutes les 8 semaines. (10) L'état de la lésion peut affecter les décisions de traitement local et/ou systémique en ce qui concerne l'arrêt ou la reprise du traitement antirésorbateur. Dans certains cas, la stabilité de la lésion plutôt que la guérison complète peut être un résultat tolérable. (cf. tableau 10)

Terme	Couverture muqueuse	Symptômes	Signe d'inflammation ou d'infection	Radiographie
Résolu	Cicatrisation complète	Pas de douleur	Aucun	Modèle trabéculaire, formation de la lamina dura résorbée.
En amélioration	Amélioration significative (50% de la couverture muqueuse)	Amélioration significative (50% de réduction de la douleur)	Amélioration significative (aucun signe d'infection ou d'inflammation)	Amélioration du schéma trabéculaire, signes de séquestration.
Stable	Légère amélioration (50% de la couverture muqueuse)	Légère amélioration (50 % de réduction de la douleur)	Légère amélioration (signe léger d'infection/inflammation)	Pas de changement
Progressive	Aucune amélioration ou aggravation	Aucune amélioration ou aggravation	Aucune amélioration	Modifications lytiques, diminution de la trabéculature, augmentation de la taille de la lésion radiographique

Tableau 10 : Termes proposés pour caractériser l'ONM après traitement (10)

Notre prise en charge n'inclut pas le débridement mécanique de la plaie, seulement un bain de bouche à la Chlorhexidine est préconisé après les interventions.

De plus, une communication entre les services impliqués dans le traitement de la maladie est réalisée au CHU de Poitiers mais nous n'utilisons pas les termes employés dans l'étude vue précédemment.

De ce fait, il serait intéressant de faire évoluer la pratique en ce sens.

- Stade 1 sans séquestre mobile :

La prise en charge au CHU de Poitiers se fait dans un premier temps par la retouche des appareils amovibles maxillaires et mandibulaires, puis une résection chirurgicale de l'os nécrosé est réalisée. Le traitement anti-résorptif est arrêté.

Une prescription d'antibiotique amoxicilline + acide clavulanique, d'antalgique ainsi que des bains de bouche antiseptiques est remise au patient.

Les sociétés Italiennes (SICMF et SIPMO) envisagent les mesures chirurgicales dès le stade 1 avec une prescription d'antibiotique amoxicilline + acide clavulanique à forte dose + Métronidazole (cf. tableau 7). Cette approche chirurgicale concorde avec notre prise en charge au stade 1.

La prescription d'antibiotique dès ce stade n'est pas systématique. Des recommandations publiées en 2019 par Yarom *et al.* n'approuvent pas l'antibiothérapie systématique, sauf si des signes d'infection sont retrouvés. (10)

De plus, les molécules choisies pour le traitement antibiotique ne sont actuellement pas définies. Il faudrait réaliser un antibiogramme pour chaque patient. Si ce n'est pas possible, les antibiotiques les plus adaptés dans les phases d'infection aiguë pour chaque stade semble être les bêta-lactamines : amoxicilline seule ou amoxicilline + acide clavulanique. L'acide clavulanique, associé à l'amoxicilline, permet d'empêcher l'inactivation de l'amoxicilline face à certaines bactéries. En conséquence, l'association des deux est plus efficace pour un plus large spectre.

Les sociétés italiennes préconise une bithérapie associant une bêta-lactamine avec du Metronidazole qui agit d'autant plus sur la flore anaérobie couramment retrouvée sur les ONM (cf. tableau 7).

Marciano *et al.* en 2020, dans une étude de cohorte rétrospective sur 10 ans menée au Centre de traitement de l'ONM en Italie, a montré que le traitement chirurgical de la MRONJ est une approche crédible de la maladie. Dans cette étude, 103 patients ont été inclus pour un total de 128 procédures chirurgicales. Tous les patients ont arrêté le traitement antirésorptif suspecté. (49)

Pour les ONM de stade 1, une résection chirurgicale de l'os nécrosé associée à une cicatrisation de première intention des tissus mous ont induit une guérison complète de tous les patients. Néanmoins, dans 15% des cas, au moins une ré-intervention a été nécessaire pour obtenir la guérison.

A prise en charge similaire au stade 1, ils ont retrouvé un taux de guérison de 100% contrairement à notre expérience où une ré intervention peut s'avérer nécessaire.

3. Stade 2 :

La prise en charge d'un patient atteint d'une MRONJ de stade 2 comprend :

- Retouche de l'appareil amovible au niveau de l'os nécrosé
- Résection chirurgicale de l'os nécrosé
- Régularisation de la crête osseuse

Une prescription d'amoxicilline + acide clavulanique, antalgique et bain de bouche est remise au patient.

En accord avec les sociétés Japonaises et Italiennes (cf. tableau 7), les récentes études rapportent de meilleurs résultats avec le traitement chirurgical, ce qui concorde à notre prise en charge.

Depuis plusieurs années, des études ont été publiées montrant un pronostic supérieur de l'approche chirurgicale par rapport à l'approche non chirurgicale. (50) En effet, dans une étude rétrospective portant sur 337 patients, Ruggiero et al ont rapportés que les patients ayant subi une intervention chirurgicale avaient 28 fois plus de chances d'avoir une meilleure guérison que les patients ayant reçu un traitement non chirurgical. (9)

Néanmoins, les sociétés Américaine, Française et Espagnole adoptent une prise en charge plus conservatrice dans un premier temps avec la prescription d'antibiotique, d'antiseptiques oraux à large spectre ainsi que la possibilité d'éliminer le séquestre osseux. (cf. Tableau 7)

En cas d'échec, une approche chirurgicale est discutée dans un second temps.

Pardo-Zamora *et al.* ont publié une série de cas en 2021 présentant 3 patients atteints de MRONJ stade 2 selon les protocoles décrits par la Société Espagnole de Chirurgie Orale et Maxillo-faciale (SECOM) et l'Association Américaine des Chirurgiens Oraux et Maxillo-faciaux (AAOMS). (43) L'intervention chirurgicale avec élimination du séquestre osseux est mise en place seulement si le traitement antibiotique et antiseptique échoue soit 15 à 30 jours après.

Ils retrouvent un succès du traitement à 12 mois complet.

Cette approche est justifiée à la suite d'une étude de cohorte rétrospective menée en 2021 par Varoni *et al.* Ils ont mis en évidence que la prise en charge pharmacologique de l'ONM favoriserait le cloisonnement progressif du séquestre osseux. Cela permettrait une chirurgie moins invasive, avec un taux de guérison à long terme potentiellement plus important qu'une résection chirurgicale importante. (51)

4. Stade 3 :

- Stade 3 opérable

Notre conduite face au stade 3 de la MRONJ comprend :

- Résection chirurgicale d'emblée et extraction des dents mobiles
- Antibiothérapie par CIPROFLOXACINE, antalgiques et bains de bouche.

La littérature établit un consensus de l'ensemble des sociétés sur les recommandations de prise en charge du stade 3 opérable (cf. tableau 7).

La seule différence notable est la prescription de l'antibiotique. Dans le service ORL du CHU de Poitiers, la Ciprofloxacine est prescrite en première intention. Un antibiogramme est ensuite réalisé, si possible, et le traitement peut être secondairement adapté aux germes retrouvés.

Néanmoins, la littérature ne s'accorde pas à dire que c'est l'antibiotique recommandé en traitement probabiliste. La Ciprofloxacine appartient à la classe des fluoroquinolones et a pour caractéristique une très bonne diffusion osseuse c'est pourquoi nous avons pris parti de privilégier cet antibiotique à ce stade.

Conformément aux études citées précédemment, il semble préférable de privilégier l'approche chirurgicale lorsque celle-ci est possible. (50)

- Stade 3 inopérable

Notre prise en charge de la MRONJ de stade 3 inopérable correspond à une approche palliative, avec contrôle de l'infection.

Une prescription de CIPROFLOXACINE pendant 6 semaines ainsi que des bains de bouche antiseptique a été remise au patient.

L'étude de Marciano *et al.* en 2020 précédemment citée, préconise pour les ONM de stade 3 inopérables, l'utilisation de stratégies palliatives qui semblent efficaces pour soulager les douleurs afin de maintenir un meilleur confort de vie. (49)

A la lumière de ces résultats, nous pouvons dire que notre prise en charge est majoritairement en accord avec la littérature.

D'un point de vue général, toutes les sociétés s'accordent à dire qu'une concertation avec le médecin prescripteur doit être faite concernant l'arrêt du traitement antirésorptif et cela pour chaque stade.

L'envoi du séquestre osseux nécrosé à l'anatomo-pathologie est recommandé par l'ensembles des sociétés. Étant donné que les métastases font partie du diagnostic différentiel de l'ONM, l'os nécrosé retiré doit être évalué systématiquement par un examen d'anatomo-pathologie pour exclure la malignité et confirmer la nécrose osseuse. (10)

IV. Conclusion

Les connaissances acquises au cours de ces dernières décennies sur la physiopathologie de l'ONM ainsi que les mécanismes impliqués qui pourraient être ciblés pour des approches thérapeutiques ont permis une prise en charge optimale de cette pathologie. Néanmoins, de nombreux points restent encore à étudier concernant la prise en charge de ses patients.

La MRONJ peut entraîner une réduction de la qualité de vie dû à la présence d'infections, de douleurs chroniques, et la perte des dents pouvant générer une altération de la fonction, entraînant certes un préjudice fonctionnel avec le risque de dénutrition, un préjudice esthétique et parfois une altération de l'état général pouvant aboutir au décès du patient. (6)

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour la prise en charge des ONM. Le pronostic, l'espérance de vie et la capacité d'un patient à faire face à sa/ses lésions d'ONM sont les facteurs primordiaux. Une lésion de taille similaire aura un impact différent selon le patient. Certains seront asymptomatiques, quand d'autres auront de réelles difficultés. (25)

Un suivi bucco-dentaire régulier, des mesures d'hygiène rigoureuses et la sensibilisation du patient sur l'importance d'un engagement à vie sont essentiels afin de réduire le risque d'ONM. Les stratégies de prévention et le diagnostic précoce de l'ONM permettent de réduire efficacement le risque de son développement.

Les thérapeutiques diffèrent en fonction du stade dans un premier temps mais aussi en fonction des pays. La littérature actuelle suggère que le traitement non chirurgical pourrait entraîner des résultats à long terme moins satisfaisant que le traitement chirurgical. Les praticiens se réfèrent généralement aux recommandations de leurs pays. Le développement des traitements adjuvants est encourageant.

D'après les études décrites, l'élimination de l'os nécrosé de manière chirurgicale associé au traitement antibactérien semblent être la prise en charge la plus adaptée. Il n'y a pas d'intérêt à conserver l'os nécrosé sauf si le patient présente une contre-indication chirurgicale.

La sensibilisation des patients aux complications du traitement doit être une partie majeure de la prise en charge. Une approche multidisciplinaire standardisée entre les cliniciens impliqués dans le traitement doit être adoptée afin d'améliorer la qualité des thérapeutiques et d'améliorer la qualité de vie du patient. (23)

Pour aider les cliniciens à mettre en place les soins recommandés, la figure 9 illustre un parcours de soins qui comprend le réseau de communication interprofessionnelle. Cela peut aider les praticiens sur les discussions possibles lors des rencontres avec le patient, l'oncologue, le dentiste ou le spécialiste.

Des plateformes numériques ont été développées pour aider les praticiens. La société italienne (SICMF) a développé l'application **DoctOral®**, à télécharger sur <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.olgadifede.olgapp&hl=it>. L'objectif est une consultation en libre accès de parcours guidés et basés sur les recommandations actuelles concernant la gestion des patients à risque de MRONJ, en incluant les caractéristiques spécifiques du patient. Elle est aussi développée pour aider les praticiens sur la dermatologie buccal (suspicion de cancer). (44)

La société anglaise a créé un site similaire appelé **Ecancer**. Il existe également un site français appelé TOUTSURLONM (<https://www.toutsurlonm.fr>) destiné aux professionnels de santé.

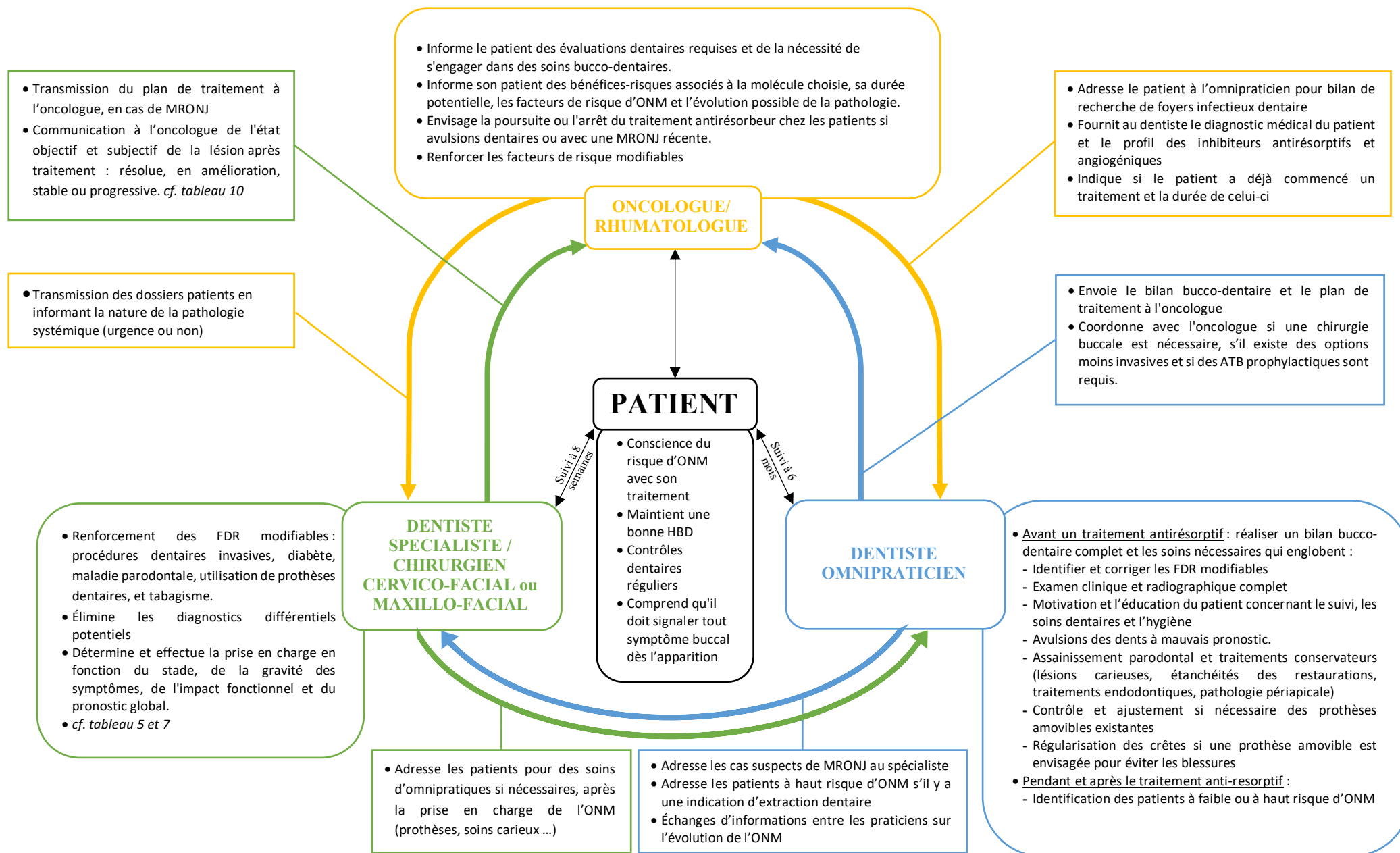


Figure 9 : Parcours de soins multidisciplinaires pour la prévention et la prise en charge des patients sous anti-résorbeurs (10) (23) (57) (58)

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : FREQUENCES DES ONM SELON LES MOLECULES UTILISEES (10)	13
TABLEAU 2 : LES MOLECULES A RISQUES DE DEVELOPPER UNE MRONJ (56) (2) (5) (34).....	15
TABLEAU 3 : LES MOLECULES POTENTIELLEMENT A RISQUES DE DEVELOPPER UNE MRONJ (2).....	15
TABLEAU 4 : ÉVALUATION DU RISQUE D'ONM (34).....	17
TABLEAU 5 : DIFFERENTES DEFINITIONS DES STADES DE L'ONM	- 19 -
TABLEAU 6: PROPOSITION DE RECOMMANDATION DE L'IMAGERIE POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'ONM (8).....	21
TABLEAU 7 : LES RECOMMANDATIONS DES DIFFERENTES SOCIETES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE L'ONM DES PATIENTS SOUS ANTI-RESORPTIFS EN FONCTION DU STADE.....	23
TABLEAU 8 : LES TRAITEMENTS ADJUVANTS DE L'ONM (29)	24
TABLEAU 9 : LES MOLECULES DU PROTOCOLE PENTO (47)	25
TABLEAU 10 : TERMES PROPOSES POUR CARACTERISER L'ONM APRES TRAITEMENT (10)	44

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1: SCHEMA DES TERMES D'ONM DU AUX MEDICAMENTS (11)	6
FIGURE 2: LES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX (12)	7
FIGURE 3 : LA VOIE RANK/RANKL/OPG (11)	8
FIGURE 4 : ÉVENEMENTS MICROSCOPIQUES DE J0 A J21 APRES EXTRACTION DENTAIRE (14)	8
FIGURE 5 : DESTRUCTION DE LA PROTECTION DE LA BARRIERE MUQUEUSE (17)	9
FIGURE 6 : MECANISME DE L'ANGIOGENESE (18)	10
FIGURE 7 : MECANISME D'ACTION DES BP (11)	12
FIGURE 8 : EXEMPLE D'UN DOSSIER PATIENT VIA TELEMAQUE.....	26
FIGURE 9 : PARCOURS DE SOINS MULTIDISCIPLINAIRES POUR LA PREVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS ANTI- RESORBEURS (10) (24) (58) (59)	48

LISTE DES ABREVIATIONS

AAOMS : American Association of Oral and Maxillo Facial Surgeon

ARONJ : Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ADA : American Dental Association

BP : Bisphosphonates

BRONJ : Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CBCT : Cone Beam Computerized Tomography

DRONJ : Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw

FDR : facteurs de risque

HTA : Hypertension artérielle

IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique

ISOO : Société Internationale d'Oncologie Buccale

IV : Intraveineuse

MASCC : Association Multinationale de Soins de Soutien en Cancérologie

MRONJ : Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

MTX : Méthotrexate

ONM : Ostéonécrose De La Mâchoire

OPG : OstéoProtéGérine

OPT : Orthopantomogramme

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

ORN : Osteoradionécrose

OUBS : Ulcération buccale et séquestration bénigne

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Kappa-B Ligand

RBP : Recommandations De Bonne Pratique

SECOM : Société Espagnole de Chirurgie Orale et Maxillo-faciale

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

SICMF : Italian Society of Maxillofacial Surgery

SIPMO : Italian Society of Oral Pathology and Medicine

SRE : Skeletal-Related Events

TEP SCAN : Tomographie Par Emission De Positons

TKI : Tyrosine Kinase

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

BIBLIOGRAPHIE

1. **Tsao C, Darby I, Ebeling P, R. et al.** Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* . 2013; 71: 1360 .
2. **Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F.** Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* . 2020 Jan 1;25(1):e71-e83.
3. **REGAUD, C.** Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis à vis des rayons X et gamma et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose (On the sensitivity of normal bone tissue to X-rays and gamma rays and on the mechanism of osteoradionecrosis)., *Compte Rendu Soc Biol.* . 1922 ; 87 : 629-32.
4. **Marx, R.E.** Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983 May;41(5):283-8.
5. **Marx, R.E.** Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* . 2003;61:1115-7.
6. **Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod T.** Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis.* 2019 Oct;25(7):1815-1821. .
7. **SFSCMF.** Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) (Osteonecrosis of the jaws in oromaxillofacial surgery and risky drug treatments (antiresorptive drugs, antiangiogenic drugs), *Recommandations de Bonne Pratique,* . Juillet 2013 .
8. **Khan, Aliya A., Archie Morrison, David A. Hanley, Dieter Felsenberg, Laurie K. McCauley, Felice O'Ryan, Ian R. Reid, et al.** « Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus ». *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 30, n°1 (janvier 2015): 3-23.
9. **Ruggiero, Salvatore L, Thomas B Dodson, John Fantasia, et Reginald Good Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw 2014 update. s.l. : J Oral Maxillofac Surg, 2014:Oct 72(10):1938-56.
10. **Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB, Saunders DP.** Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 37:2270-2290 . 2019.
11. **Shibahara. T.** Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med.* . 2019 Feb;247(2):75-86. .
12. **Siddiqui JA, Partridge NC.** Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda).* . 2016 May;31(3):233-45. .
13. **Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S.** Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* . 2015;27(4):489-496.
14. **Bigueti CC, De Oliva AH, Healy K, Mahmoud RH, Custódio IDC, Constantino DH, Ervolino E, Duarte MAH, Fakhouri WD, Matsumoto MA.** Medication-related osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senescent female mice treated with zoledronic acid: Microtomographic, histological and immunohistochemical characterization. *PLoS One.* . 2019 Jun 14;14(6):e0214173.
15. **Li Q, Pu Y, Lu H, Zhao N, Wang Y, Guo Y, Guo C.** Porphyromonas, Treponema, and Mogibacterium promote IL8/IFN γ /TNF α -based pro-inflammation in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Microbiol.* . 2020 Nov 23;13(1):1851112.
16. **Sedghizadeh P.P, Yooseph S, Fadrosch D.W, et al.** Metagenomic investigation of microbes and viruses in patients with jaw osteonecrosis associated with bisphosphonate therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* . 2012; 114: 764.
17. **Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, Jiang C, Yang S, Zhi K.** The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Immunol.* . 2021 Feb 25;12:606043.
18. **Treps L, Gavard J.** L'angiogenèse tumorale - Quand l'arbre de vie tourne mal [Tumor angiogenesis: when the Tree of Life turns bad]. *Med Sci (Paris).* . 2015 Nov;31(11):989-95. French. .
19. **Saad F, Brown J.E, Van Poznak C, et al.** Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases *Ann Oncol.* . 2012; 23: 1341.
20. **Almazrooa SA, Woo S-B.** Bisphosphonate and Nonbisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Am Dent Assoc.* juill 2009;140(7):86475. .
21. **Chang J, Hakam AE, McCauley LK.** Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep.* . 2018 Oct;16(5):584-595. .
22. **Choi NR, Lee JH, Park JY, Hwang DS.** Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* . 2020 Nov 26;17(23):8801.

23. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, Sipmo Onj Board, Campisi G. *The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention.* *Biomed Res Int.* . 2018 Sep 16;2018:.
24. Okuma S, Matsuda Y, Nariai Y, Karino M, Suzuki R, Kanno T. *A Retrospective Observational Study of Risk Factors for Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases from Solid Cancers.* *Cancers (Basel).* . 2020 May 12;12(5):1209.
25. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. *Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis.* *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* . 2020 May 1;25(3):e326-e336. .
26. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di, Lenarda R. *Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.* *Dentomaxillofac Radiol.* . 2006 Jul;35(4):236-43.
27. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, et al. *Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report.* *Mol Clin Oncol.* . 2017;6:255-7. .
28. Khan AA *et.al* *Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ.* *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8-24.
29. Société orale, française de stomatologie et de chirurgie maxillofaciale et chirurgie/French Society of Stomatology and Maxillofacial and Oral Surgery. *Recommendations implantology and bisphosphonates* Juillet 2012. <http://www.sfscmfco.fr/>. p9, p24.
30. Ruggiero.SL. *Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).* *Clin Cases Miner Bone Metab.* . 2007;4(1):37-42. .
31. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. *Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study.* *Int J Oral Maxillofac Surg.* . 2012 Nov;41(11):1397-403. .
32. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, et al. . *Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw.* *Front Biosci (Elite Ed).* . 2011; 3: 364– 70. .
33. **Medical risks,** *Guide to the management by the dental surgeon* 2013. p108-112 .
34. Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen A, Lee P, Sedghizadeh P, Kumar S, Lytle J, Shi S, Le A. *Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines.* *Oral Dis.* . 2012 Oct;18(7):625-632. .
35. Allen MR, Ruggiero SL. . *Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.* *J Oral Maxillofac Surg.* . 2009; 67:1373– 7. .
36. 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 Sep;18(6):621-3. .
37. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Nagata T, Urade M, Shibahara T, Toyosawa S. *Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw.* *J Bone Miner Metab.* . 2017 Jan;35(1):6-19. .
38. Arce K, Assae Weissman JL, Michael R. Markiewicz M., *Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws.* *J Oral Maxillofac Surg* 67:75-84., 2009.
39. Sui.Y. *Radiographic findings of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw: investigation of the diagnostic points by comparison with radiation osteomyelitis, suppurative osteomyelitis, and diffuse sclerosing osteomyelitis.* *Oral Radiol.* . 2013; 29: 12.
40. Baba A, Ojiri H, Goto TK, Ikeda K, Yamauchi H, Ogino N, Mogami T. *Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (4), CT and MR imaging findings of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws/medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication).* *Jpn Dent Sci Rev.* . 2019 .
41. Treister NS, Friedland B, Woo SB. . *Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* . 2010; 109: 753– 64.
42. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, *et al.* . *Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study.* *Clin Oral Investig.* 2010; 14: 311– 7.
43. Pardo-Zamora G, Martínez Y, Moreno JA, Ortiz-Ruiz AJ. *Treatment of Stage 2 Medication-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series.* *Int J Environ Res Public Health.* . 2021 Jan 24;18(3):1018.
44. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marcianò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchet. *Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020.* *Int J Environ Res Public Health.* . 2020 Aug 18;17(16):5998. .

45. **Subramanian G, Cohen HV, Quek SY.** *A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112: 744-53.
46. **Heifetz-Li, J. J., Abdelsamie, S., Campbell, C. B., Roth, S., Fielding, A. F., & Mulligan, J. P.** . *Systematic Review of the Use of Pentoxifylline and Tocopherol for the Treatment of Medication Osteonecrosis of the Jaw.* *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* (2019).
47. **Cavalcante, R. C., & Tomasetti, G.** *Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review.* *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2020.
48. **Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, Aghaloo TL.** *Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care.* *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Nov;76(11):2332-2339. .
49. **Marcianò A, Rubino E, Peditto M, Mauceri R, Oteri G.** *Oral Surgical Management of Bone and Soft Tissues in MRONJ Treatment: A Decisional Tree.* *Life (Basel).* . 2020 Jun 29;10(7):99 .
50. **El-Rabbany, M., et al.** *Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis.* *J. Am. Dent. Assoc.* . 2017, 148, 584–594.e582. .
51. **Varoni EM, Lombardi N, Villa G, Pispero A, Sardella A, Lodi G.** *Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Retrospective Cohort Study.* *Antibiotics (Basel).* . 2021 Feb 17;10(2):195. .
52. **Marx RE, Tursun R.** *Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis : a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease.* *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012. 41(3): p. 283–9. .
53. **Lesclous P, Abi NS, Carrel JP, et al.** . *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation?* *Bone.* . 2009; 45: 843–2. .
54. **Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M.** *Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor?* *PLoS One.* . 2018 Jul 26;13(7):e0201343. .
55. **Lan et al.** « *Prévention des ostéonécroses de l'os maxillaire des patients traités par biphosphonates i.v.* », / (*Prevention of osteonecrosis of the maxillary bone in patients treated with i.v. biphosphonates*) . 2015. .
56. **Ottesen C, Schiødt M, Gotfredsen K.** *Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review.* *Heliyon.* . 2020 Apr 27;6(4):e03795. .
57. **Drudge-Coates L, Van den Wyngaert T, Schiødt M, van Muilekom HAM, Demonty G, Otto S.** *Preventing, identifying, and managing medication-related osteonecrosis of the jaw: a practical guide for nurses and other allied healthcare professionals.* *Support Care Cancer.* 2020 Sep;28(9):4019-4029.
58. **Manfredi M, Mergoni G, Goldoni M, Salvagni S, Merigo E, Meleti M, Vescovi P.** *A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors.* *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* . 2017 May 1;22(3):e342-e348.

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Titre : Prise en charge au CHU de Poitiers des ostéonécroses de la mâchoire secondaires aux anti-résorptifs osseux

Résumé :

Contexte : Les ostéonécroses des mâchoires (ONM) liées aux médicaments ont été décrites, dans un premier temps, avec les biphosphonates dans les années 2000. Cet effet indésirable a ensuite été identifiés après exposition à d'autres traitements intervenant dans le remodelage osseux : principalement le denosumab, et plus rarement les antiangiogéniques et les immunomodulateurs. Malgré cet effet secondaire rare mais grave, ces médicaments ont fait leur preuve dans la prise en charge de pathologies bénignes et malignes du tissu osseux.

Méthodes : Nous avons exposé la prise en charge des ONM aux différents stades au CHU de Poitiers afin de la comparer aux dernières recommandations internationales et aux données de la littérature.

Résultats : L'arsenal thérapeutique décrit dans les recommandations des différentes sociétés tout stade confondu est similaire. L'approche conservatrice est privilégiée par les sociétés Française et Américaine, néanmoins, d'après les données récentes de la littérature (European Workshop 2019), la prise en charge chirurgicale avec résection du séquestre osseux nécrosé aux stades les plus précoces semble montrer un meilleur pronostic à long terme. Notre prise en charge au CHU de Poitiers privilégie l'approche chirurgicale lorsque l'état général du patient le permet.

Conclusion : La difficulté de définir les stades de l'ONM, ainsi que de les traiter explique la complexité de mise en place d'un consensus international, malgré un grand nombre d'études publiées sur le sujet. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire à la bonne prise de décision thérapeutique et à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Mots clés : Ostéonécrose ; Traitement ; Recommandations

Title : Management of osteonecrosis of the jaw secondary to antiresorptive drugs at the Poitiers Hospital

Abstract :

Background: Drug-related osteonecrosis of the jaw (ONJ) was first described with biphosphonates in the 2000s. This adverse effect was then identified after exposure to other treatments involved in bone remodelling: mainly denosumab, and more rarely antiangiogenic drugs and immunomodulators.

Despite this rare but serious side effect, these drugs have been proven to be effective in the management of benign and malignant bone tissue diseases.

Methods: We presented the management of ONJ at different stages at the University Hospital of Poitiers in order to compare it to the latest international recommendations and to the data in the literature.

Results: The therapeutic arsenal described in the recommendations of the different societies for all stages is similar. The conservative approach is favoured by the French (2013) and American (2014) societies, however, according to recent data in the literature (European Workshop 2019), surgical management with resection of the necrotic bone sequestrum in the earliest stages seems to show a better long-term prognosis. Our management at Poitiers University Hospital favours the surgical approach when the patient's general condition allows it.

Conclusion: The difficulty in defining the stages of ONJ, as well as in treating them, explains the complexity of establishing an international consensus, despite a large number of published studies on the subject. Multidisciplinary management is necessary for good therapeutic decisions and to improve the quality of life of patients.

Keywords : Osteonecrosis ; Treatment ; Recommendations