



**HAL**  
open science

# Cicatrisation des ostéonécroses des mâchoires médicamenteuses maxillaires postérieures : étude préliminaire

Danny Guenassia

► **To cite this version:**

Danny Guenassia. Cicatrisation des ostéonécroses des mâchoires médicamenteuses maxillaires postérieures : étude préliminaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03448938

**HAL Id: dumas-03448938**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03448938v1>

Submitted on 25 Nov 2021

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

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



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

THÈSE pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR**  
en **CHIRURGIE DENTAIRE**

présentée et soutenue publiquement le

par **Danny GUENASSIA**

**CICATRISATION DES OSTEONECROSES DES MACHOIRES MEDICAMENTEUSES  
MAXILLAIRES POSTERIEURES : ETUDE PRELIMINAIRE**

Dirigée par Mme la Docteure Vanessa BAAROUN

**JURY**

Mme la Professeure Laurence JORDAN	Président
Mme la Docteure Vanessa BAAROUN	Assesseur
M. le Docteur Stéphane BAREK	Assesseur
M. le Docteur Yves BOUCHER	Assesseur
Mme la Docteure Maria-Clotilde Carra	Assesseur
M. le Docteur Rufino FELIZARDO	Assesseur

# UNIVERSITÉ DE PARIS

Présidente de l'Université :	Mme la Professeure Christine CLERICI
Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière :	Mme la Professeure Ariane BERDAL
Directrice Générale des Services :	Madame Pascale SAINT-CYR

---

## JURY

Mme la Professeure Laurence JORDAN	Président
Mme la Docteure Vanessa BAAROUN	Assesseur
M le Docteur Stéphane BAREK	Assesseur
M le Docteur Yves BOUCHER	Assesseur
Mme la Docteure Maria-Clotilde Carra	Assesseur
M le Docteur Rufino FELIZARDO	Assesseur

**Mme la Professeure Laurence JORDAN** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Professeur des Universités - Praticien  
Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse considération.*

*Merci également pour votre bienveillance et votre écoute tout au long de mon parcours universitaire et hospitalier.*

**Mme la Docteure Vanessa BAAROUN** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes profonds remerciements.*

*Merci d'avoir accepté de m'encadrer dans la réalisation de cette thèse, ainsi que pour votre disponibilité, votre patience et votre gentillesse tout au long de la rédaction de cette dernière.*

**M. le Docteur Stéphane BAREK** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes profonds remerciements.*

**M. le Professeur Yves BOUCHER** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Professeur des Universités - Praticien  
Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes profonds remerciements.*

**Mme la Docteure Maria-Clotilde CARRA** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes profonds remerciements.*

**M. le Docteur Rufino FELIZARDO** Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes profonds remerciements.*

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Ostéonécrose des mâchoires médicamenteuse (ONM)</b> .....	<b>4</b>
1.1. Étiologies .....	4
1.1.1. Les Bisphosphonates (BP) .....	4
1.1.2. Thérapies ciblées .....	5
1.2. Diagnostic .....	7
1.2.1. Définition .....	7
1.2.2. Signes cliniques et sévérité .....	8
1.2.3. Examens complémentaires .....	10
1.3. Physiopathologie des ostéonécroses des mâchoires médicamenteuse .....	12
1.3.1. Inhibition des ostéoclastes .....	12
1.3.2. Altération immunitaire .....	13
1.3.3. Macrophage M1 et M2 non équilibrés .....	13
1.3.4. Anti-lymphangiogenèse et anti-angiogenèse .....	13
1.3.5. Accumulation de cellules TRAP-positives .....	14
1.4. Facteurs de risque .....	15
1.4.1. Liés au traitement .....	15
1.4.2. Facteurs locaux .....	15
1.4.3. Facteurs généraux .....	16
1.5. Prévention .....	16
1.5.1. Avant la mise en place d'un traitement anti-résorptif .....	16
1.5.2. Patient sous traitement anti-résorptif .....	18
1.6. Traitement .....	19
1.6.1. Approche conservatrice .....	19
1.6.2. Approche chirurgicale .....	19
1.6.3. Prise en charge en fonction du stade .....	20
<b>2. Ostéonécroses des mâchoires médicamenteuses maxillaires postérieures</b> .....	<b>21</b>
2.1. Généralités sur les communications bucco-sinusiennes (CBS) .....	21
2.2. Communications bucco-sinusiennes liées à l'ostéonécrose médicamenteuse des mâchoires .....	21
2.3. Diagnostic .....	22
2.3.1. Examen clinique .....	22
2.3.2. Examens complémentaires .....	23
2.4. Prévention .....	24
2.5. Traitement .....	24
2.5.1. Approche non chirurgicale .....	24
2.5.2. Approche chirurgicale .....	25
<b>3. Taux de cicatrisation des ostéonécroses des mâchoires médicamenteuses maxillaires postérieures : Hypothèse de travail</b> .....	<b>30</b>
3.1. Contexte .....	30
3.2. Objectifs .....	30
<b>4. Matériels et méthodes</b> .....	<b>31</b>

<b>4.1.</b>	<b>Type d'étude.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.</b>	<b>Population .....</b>	<b>31</b>
4.2.1.	Critères d'inclusions.....	31
4.2.2.	Critères de non inclusion.....	31
<b>4.3.</b>	<b>Critères d'évaluation .....</b>	<b>32</b>
4.3.1.	Critère d'évaluation principal.....	32
4.3.2.	Critères d'évaluation secondaires .....	32
<b>4.4.</b>	<b>Méthode statistique .....</b>	<b>32</b>
4.4.1.	Protocole de prise en charge.....	32
4.4.2.	Suivi des patients.....	33
4.4.3.	Collection des données .....	34
4.4.4.	Support de l'étude .....	35
<b>5.</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>36</b>
5.1.	Caractéristiques de la cohorte : analyse des antécédents médico-chirurgicaux .....	36
5.2.	Taux de cicatrisation.....	39
<b>6.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>42</b>
6.1.	Discussion sur les résultats .....	42
6.2.	Limite de l'étude.....	42
6.3.	Comparaison avec la littérature.....	43
<b>7.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>48</b>
<b>8.</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>49</b>

## Introduction

L'ostéonécrose médicamenteuse (ONM) des mâchoires est une des complications rencontrées en chirurgie orale. Elle survient lorsqu'un traitement anti-résorbeur osseux (biphosphonate ou anti-RANKL) est utilisé en cas de pathologie bénigne (fréquence ONM inférieure à 1%) ou maligne (fréquence ONM entre 1 et 10% selon les études). Ces molécules s'accumulent dans les zones osseuses sujettes au remodelage, comme les mâchoires, et affectent la résorption osseuse. En chirurgie orale, l'ONM fait souvent suite à une avulsion dentaire, et touche majoritairement la mandibule (2/3).

Il existe tout de même des atteintes maxillaires (environ 30%) avec dans ce cas un risque d'atteinte sinusienne se traduisant par une sinusite et/ou une communication bucco-sinusienne (CBS). Les CBS pourront alors être dues à l'ONM en elle-même ou liée à la chirurgie ou l'avulsion d'une dent antrale. La classification de l'association américaine de chirurgie orale (American Association of Oral and Maxillofacial Surgery ; AAOMS) définit comme étant un stade 3, le plus avancé, une ONM liée à une CBS. Chez le patient non à risque d'ONM, les défauts de moins de 3 mm ont tendance à se fermer spontanément, tandis que ceux de taille supérieure nécessitent en général un traitement chirurgical.

Ainsi, la prise en charge de cette entité nécessite souvent une approche à la fois médicale et chirurgicale. Plusieurs techniques sont décrites pour répondre à cette situation clinique. La fermeture hermétique du site aura donc ici un double enjeu : éviter les surinfections sinusiennes et l'amélioration locale de l'ONM (voire sa guérison).

Le but de ce travail est d'analyser la littérature portant sur la prévention et la prise en charge des ONM maxillaires postérieures. Ceci nous permettra de comparer ces résultats avec ceux d'une cohorte de patients suivis en chirurgie orale dans le service d'odontologie de la Pitié Salpêtrière (Pr Descroix). L'objectif principal est d'étudier le taux de cicatrisation (à partir d'une cohorte précédemment présentée dans le travail d'exercice du Dr. Romain Perez, 2018). Secondairement, nous analyserons l'effet des différentes prises en charge sur ce taux de cicatrisation (*i.e.* utilisation de PRF, boule de Bichat, attitude conservatrice...).

# 1. Ostéonécrose des mâchoires médicamenteuse (ONM)

## 1.1. Étiologies

L'ONM est un effet indésirable des traitements anti-résorbeurs osseux (bisphosphonates (BP) ou dénosumab (DMB)). Lors de pathologies bénignes (ostéoporose) ou malignes (métastases osseuses), responsables d'une résorption osseuse accrue, les BP et le DMB seront préconisés. Ces traitements ont pour but de réduire la fréquence des fractures et des douleurs pouvant survenir suite à l'augmentation de la résorption osseuse.

### 1.1.1. Les Bisphosphonates (BP)

Ce sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique (P<sub>i</sub>) qui inhibent la minéralisation de l'os. Ainsi, ils entraînent une inhibition de la résorption osseuse par une haute affinité pour l'hydroxyapatite et donc les tissus osseux. Cette affinité entraîne des effets sur le très long terme (jusqu'à plus de 10 ans après traitement) (Rosini et al.).

Il existe les non amino-BP (non N-BP) et les amino-BP (N-BP) contenant un ou deux groupements azotés (Figure 1). Cette propriété va entraîner des différences de mécanisme d'action (Russell 2011):

- N-BP : voie du mévalonate et inhibent les fonctions et la survie des ostéoclastes
- Non N-BP : analogue toxique de l'ATP induisant l'apoptose des ostéoclastes

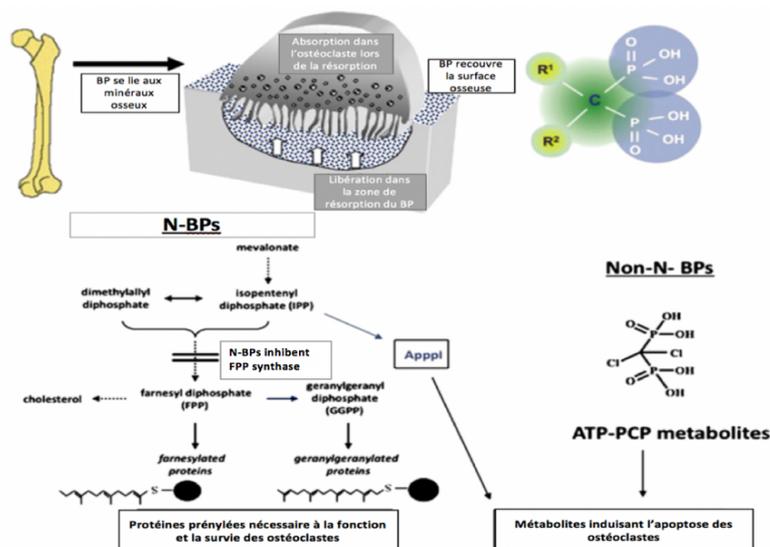


Figure 1 : Mécanisme d'action des BP modifié d'après (Russell 2011)

Il existe deux formes galéniques pour les traitements par BP :

- **Bisphosphonates intraveineux (IV)**

Ils sont principalement prescrits comme traitement anti-résorptif osseux lors des complications osseuses de certains cancers : hypercalcémie maligne, fractures osseuses associées aux métastases osseuses de tumeurs solides ou ostéolyses en rapport avec les atteintes de myélome multiple (principalement pour des pathologies malignes).

Ils peuvent être également utilisés sous cette forme dans le traitement de l'ostéoporose mais avec des doses et des fréquences inférieures à la prise en charge des cancers.

On note certains effets indésirables à court terme comme des douleurs musculo-squelettiques, des hypersensibilités au point d'injection ou des dysfonctions rénales. A long terme, le risque d'ONM est décrit comme le principale effet indésirable (entre 1 et 10% dans les pathologies malignes) (Saad et al. 2012).

- **Bisphosphonates par voie orale (per os)**

Ils sont principalement prescrits lors du traitement de l'ostéoporose ou de l'ostéopénie mais également dans la maladie de Paget et dans l'ostéogenèse imparfaite (principalement pour des pathologies bénignes). A court terme on retrouve des effets indésirables tels que des effets gastro-intestinaux (dysphagie, ulcères gastro-œsophagiens) et à long terme, un risque d'ONM (0,001% à 0,2% dans les pathologie bénigne) (Khan et al. 2015).

Les BP seront contre-indiqués en cas de grossesse en cours ou à venir, d'hypocalcémie ou d'insuffisance rénale aiguë ou chronique.

### **1.1.2. Thérapies ciblées**

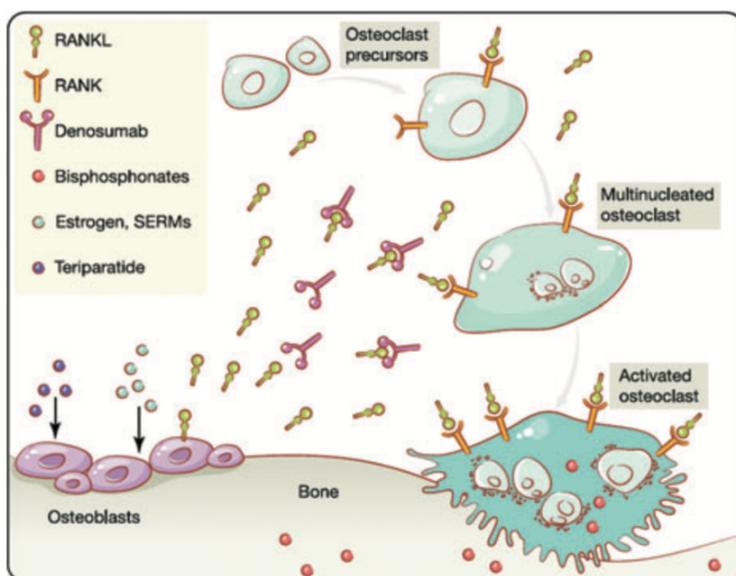
Ces dernières années, il a été prouvé que certaines thérapies ciblées anti-cancéreuses peuvent également entraîner des ONM.

Il s'agit des traitements dirigés spécifiquement contre une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement tumoral. Ils auront donc moins d'effets secondaires sur les

cellules saines par rapport aux chimiothérapies classiques. Néanmoins, certaines molécules peuvent entraîner des ONM.

- **Inhibiteur du Rank-Ligand : Dénozumab**

Ces molécules sont prescrites, comme les BP, dans le cas de pathologies impliquant une résorption osseuse anormale (ostéoporose ou métastases osseuses des tumeurs solides). Cet anticorps monoclonal humain immunoglobuline G2 (IgG2) fixe le Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL). Il reproduit l'action de l'ostéoprotégérine (OPG) et empêche donc la liaison du Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B (RANK), et ainsi la formation du complexe RANK/RANKL. Cette action va inhiber la constitution, la fonction et la survie des ostéoclastes (Figure 2). Ils ont montré certains avantages par rapport aux BP : on observe une meilleure efficacité et tolérance, une absence de toxicité rénale ainsi qu'une facilité d'utilisation (injection sous-cutanée). De plus, contrairement aux BP, le DMB ne s'accumule pas dans les tissus osseux et inhibe l'activité ostéoclastique sans induire leur apoptose. Cette propriété limite son action après l'arrêt du traitement (remodelage osseux normal après 6 à 12 mois) (Laroche 2016). Néanmoins elle présente, tout comme les BP, un risque d'ONM et d'hypocalcémie (Brown-Glaberman et Stopeck 2012).



*Estrogen = Œstrogène  
 Osteoclast = Ostéoclaste  
 Osteoblast = Ostéoblaste  
 Bone = os  
 Mulltinucleated = Multi-nucléé  
 Activated = Activé  
 Precursors = Précurseur*

Figure 2 : Mécanisme d'action du Dénozumab sur la balance ostéoblastes/ostéoclastes (Hanley et al. 2012)

- **Anti-angiogénique anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) : Bévacicumab**

Ces traitements limitent le développement de la vascularisation au sein des tumeurs gastro-intestinales, rénales et neuroendocrines. Ce sont des anticorps monoclonaux de type IgG1 anti-VEGF (Van Poznak 2010). Le VEGF est un facteur impliqué dans l'angiogenèse qui se fixe aux cellules endothéliales et stimule leur prolifération et la naissance de nouveaux vaisseaux sanguins. Le bévacizumab va neutraliser VEGF par fixation sur ses récepteurs Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2). Ceci entraîne l'inhibition de l'angiogenèse, de la croissance tumorale et de la formation métastatique. Il est administré par voie intraveineuse toutes les 2 ou 3 semaines. Il est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique, du cancer du poumon métastatique, du carcinome rénal à cellules claires métastatiques, du cancer du sein non HER-2 triple positif métastatique et du glioblastome. Ce traitement est prescrit conjointement à une chimiothérapie classique. Ils sont responsables d'une augmentation de l'incidence des ONM lorsqu'ils sont associés aux BP ou aux DMB (Ruggiero et al. 2014; Perez et al. 2018). Les ONM dues aux anti-VEGF seuls sont largement débattus dans la littérature ; dans la plupart des cas d'ONM, on retrouve une prescription associée de BP IV.

Les molécules responsables des ONM sont résumées dans le tableau 1.

## **1.2. Diagnostic**

### **1.2.1. Définition**

L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) a réactualisée en 2014 sa définition de l'ONM comme associant ces 4 critères (Ruggiero et al. 2014) :

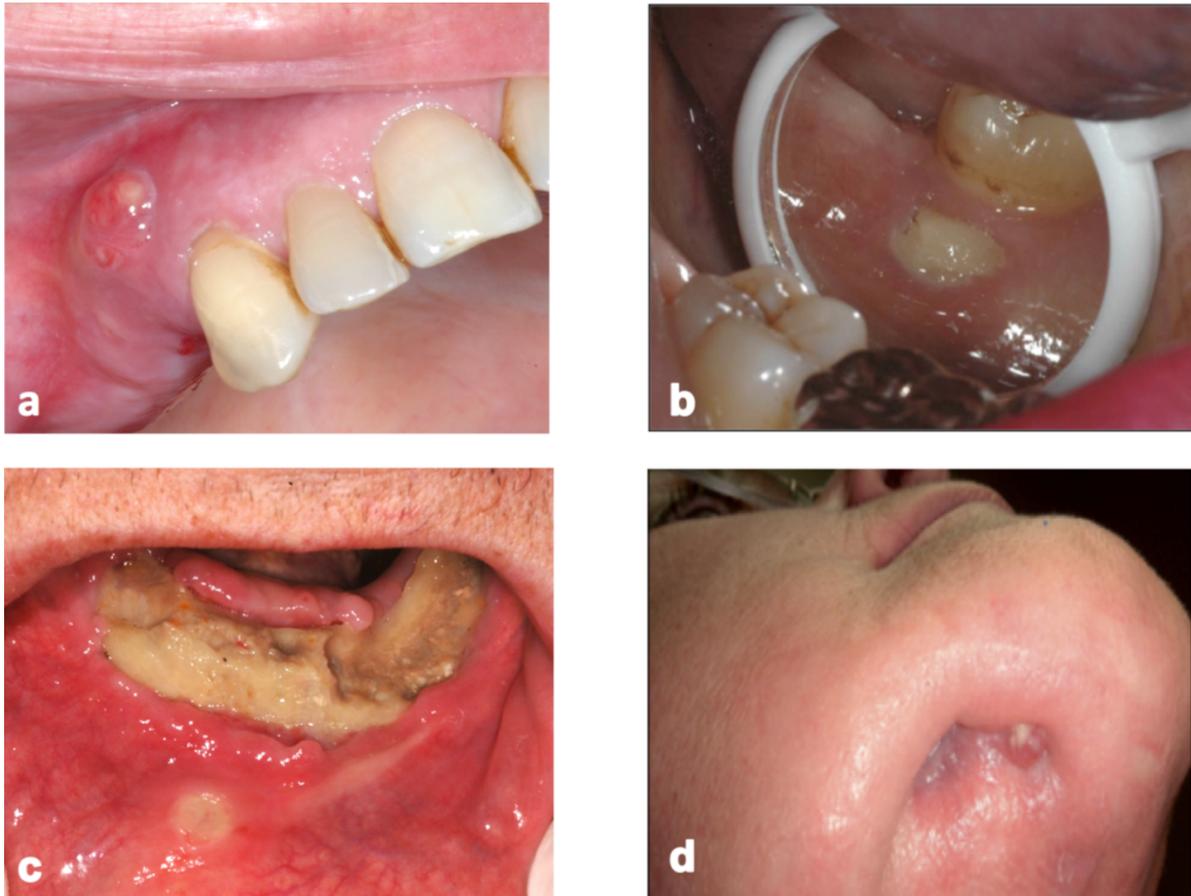
- Exposition osseuse directe (ou via une fistule intra ou extra-orale dans la région maxillo-faciale) persistante depuis plus de 8 semaines
- Absence d'antécédent de traitement par radiothérapie cervico-faciale (diagnostic différentiel avec l'ostéoradionécrose)
- Absence de diagnostic local de récurrence tumorale ou de métastase ;
- Présence d'un traitement ou d'un antécédent de traitement par inhibiteur de la résorption osseuse connu pour être à l'origine d'ONM (DMB ou BP)

Catégorie	Nom commercial	Molécule (DCI)	Voie d'administration	Indication
<b>Bisphosphonate de 1<sup>ère</sup> G</b>	Didronel®	Etidronate	Per os	Bénigne
	Clastoban® Lotos®	Clodronate	Per os et IV	Maligne
	Skelid®	Tiludronate	Per os	Bénigne
<b>Bisphosphonate de 2<sup>ème</sup> G</b>	Aredia®	Pamidronate	IV	Bénigne et Maligne
	Fosamax® Fosavance®	Alendronate	Per os	Bénigne
<b>Bisphosphonate de 3<sup>ème</sup> G</b>	Actonel®	Risedronate	Per os	Bénigne
	Bonviva® Bondronate®	Ibandronate	Per os et IV	Bégnine et Maligne (IV)
	Zometa® Aclasta®	Zoledronate	IV	Bénigne (annuel) et maligne (mensuel)
<b>Anticorps monoclonaux</b>	Xgeva® Profila®	Dénosumab	Sous-cutanée	Bénigne (2x/an) et maligne (mensuel)
<b>Anti-angiogéniques</b>	Avastin®	Bévacizumab	IV	Maligne
	Zaltrap®	Aflibercept	IV	Maligne
	Sunitinib®	Sutent	Per os	Maligne

*Tableau 1 – Principaux traitements impliqués dans les ONM*

### 1.2.2. Signes cliniques et sévérité

L'ONM est plus fréquemment rencontrée à la mandibule. Cliniquement, on retrouvera une ulcération muqueuse ou cutanée jaunâtre, friable et ne saignant pas à la palpation. En périphérie, les muqueuses sont érythémateuses et œdématisées (Schmouchkovitch et al. 2018). L'exposition de l'os, pas toujours proportionnelle à la quantité d'os nécrotique sous-jacent, implique un contact perpétuel avec la flore bactérienne buccale (Campisi et al. 2014)(Figure 3). Ainsi, cette situation clinique s'accompagne très fréquemment de signes d'infection (écoulement purulent, tuméfaction, trismus...) et de douleurs (Filleul et al. 2010). L'ONM peut se compliquer de douleurs intenses rebelles aux antalgiques, de formation de séquestre osseux augmentant le risque de fractures pathologiques, mais également de dysesthésies, de paresthésies, et de CBS (pouvant entraîner des sinusites) et des communications bucco-nasales.



*Figure 3 : Manifestations cliniques des ONM. Service d'odontologie Pitié Salpêtrière*  
*a. Lésion d'ONM stade 0 ; b. Lésion d'ONM stade 1 ; c. lésion d'ONM stade 2 ; d. Lésion*  
*d'ONM stade 4*  
*(Perez et al. 2018)*

Afin d'évaluer la sévérité et de guider la prise en charge, l'AAOMS a créé en 2005 une classification en 3 stades en fonction des symptômes accompagnants l'exposition osseuse. En 2009 l'ajout d'un stade prodromique sans exposition osseuse dit stade 0 complète cette classification. Le stade 0 existerait dans près d'un tiers des cas et serait réversible. Seule la moitié de ceux-ci évoluerait vers une ONM franche (Fedele et al. 2010). Le diagnostic d'ONM notamment de stade 0 reste un diagnostic d'élimination et ne peut être évoqué qu'après exclusion des diagnostics suivants : infections dentaires et parodontales, lésions néoplasiques primaires ou secondaires...(Ruggiero et al. 2014).

En 2017, cette classification a été reprise par le Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw en incluant des paramètres radiologiques à la classification (Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al. 2017) (Tableau 2).

	Signes cliniques	Signes radiologiques
<b>Stade 0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'exposition osseuse, de nécrose</li> <li>• Poche parodontale profonde</li> <li>• Dent mobile</li> <li>• Ulcération gingivale, tuméfaction, abcès, trismus</li> <li>• Hypoesthésie de la lèvre inférieure</li> <li>• Douleur non odontogène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os alvéolaire sclérosé</li> <li>• Épaississement et sclérose de la lamina dura</li> <li>• Alvéole restante de l'extraction dentaire</li> </ul>
<b>Stade 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition osseuse asymptomatique</li> <li>• Nécrose sans signe d'infection</li> <li>• Fistule où l'os est palpable par sondage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os alvéolaire sclérosé</li> <li>• Épaississement et sclérose de la lamina dura</li> <li>• Alvéole restante de l'extraction dentaire</li> </ul>
<b>Stade 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition osseuse</li> <li>• Nécrose avec infection</li> <li>• Fistule où l'os est palpable par sondage</li> <li>• Douleurs dans le site osseux exposé associé à une rougeur avec ou sans écoulement purulent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Image d'ostéosclérose et d'ostéolyse</li> <li>• Épaississement du canal mandibulaire</li> <li>• Réaction périostée</li> <li>• Sinusite maxillaire</li> <li>• Séquestres osseux</li> </ul>
<b>Stade 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposition osseuse</li> <li>• Nécrose avec infection et/ou douleurs</li> <li>• Fistule où l'os est palpable par sondage</li> <li>• Fracture pathologique</li> <li>• Fistule extra-orale, nasale ou sinusienne</li> <li>• Ostéolyse avancée atteignant le bord inférieur de la mandibule ou le sinus maxillaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéosclérose et ostéolyse de l'os environnant</li> <li>• Fracture pathologique de la mandibule</li> <li>• Ostéolyse atteignant le plancher du sinus maxillaire</li> </ul>

*Tableau 2 – Classification des ONM (d'après Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw et al. 2017)*

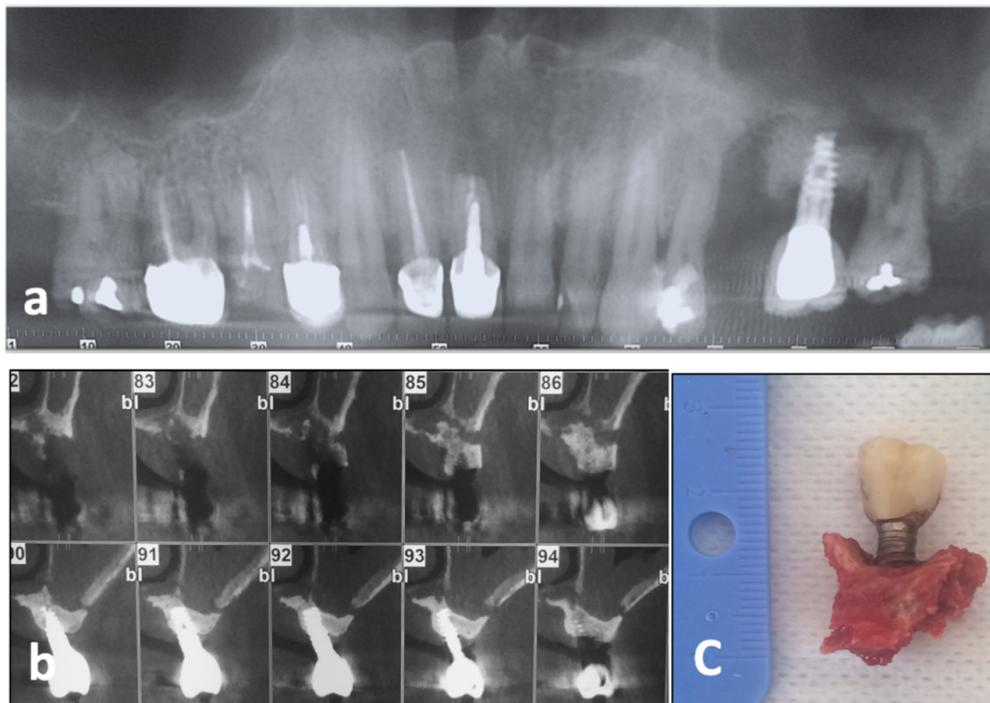
### **1.2.3. Examens complémentaires**

#### **1.2.3.1. Bilan radiologique**

Un bilan radiologique (panoramique, rétro-alvéolaire et CBCT) est nécessaire afin de préciser les limites de l'os nécrotique. L'imagerie est aspécifique et non caractéristique. Elle montre des images de retard de cicatrisation post-extractionnelle, d'ostéolyse, ou de séquestre

osseux individualisé en cas de stade avancé. Chez le sujet à risque de développer une ONM, ou en cas de suspicion de stade précurseur, l'imagerie 2D ne sera pas suffisante. L'imagerie tridimensionnelle, et notamment le CBCT, permet de mettre en évidence des zones de sclérose focale, une lamina amincie, et des réactions périostées en regard d'un foyer de nécrose pas encore établi (Khan et al. 2015) (Figure 4). Les complications secondaires d'une ONM peuvent également être décelées sur l'imagerie en cas de fracture, en présence d'une sinusite etc... Toutes ces images ne sont pas pathognomoniques et ne permettent pas d'établir le diagnostic positif d'ONM, elles doivent donc être confrontées à l'anamnèse du patient.

L'imagerie présente un intérêt indiscutable en bilan préopératoire et des rapports avec les structures anatomiques adjacentes. En post-opératoire elle permet le suivi de la cicatrisation osseuse.



*Figure 4 : Exploration préopératoire d'une ONM – Dr Baaroun*

*Service d'odontologie Pitié Salpêtrière*

*Panoramique d'un séquestre osseux secteur 2 ; b. CBCT objectivant une rupture des corticales vestibulaire et linguale ainsi qu'une atteinte sinusienne ; c. Pièce opératoire*

### **1.2.3.2. Bilan anatomo-pathologique**

Après élimination des séquestres osseux ou lors de prélèvement, l'examen anatomo-pathologique permet de donner le diagnostic positif d'ONM et d'écarter le diagnostic différentiel, comme par exemple celui de métastase osseuse.

### **1.2.3.3. Bilan biologique**

Le bilan biologique ne présente pas d'intérêt pour établir le diagnostic positif. Certains auteurs recommandent un bilan phospho-calcique (dosage vitamine D, calcium ainsi que de la phosphatase alcaline et du CTX) pour objectiver un stade précoce ou encore pour suivre la cicatrisation et le pronostic des ONM (Marx et al. 2007). Ces bilans ne semblent cependant pas présenter un intérêt significatif.

## **1.3. Physiopathologie des ostéonécroses des mâchoires médicamenteuse**

La physiopathologie des ONM n'est pas clairement élucidée mais plusieurs hypothèses peuvent expliquer les ONM. Pour information, la plupart de ces hypothèses émanent de l'étude de modèles murins d'ONM dues aux BP; il n'en existe que très peu dues au dénosumab et aucun aux anti-angiogéniques. On suppose que les physiopathologies de ces différentes entités sont très proches (cela reste une supposition).

### **1.3.1. Inhibition des ostéoclastes**

Le processus de résorption osseuse par les ostéoclastes est indispensable à la cicatrisation des plaies osseuses après une chirurgie invasive, y compris une extraction dentaire. Les agents anti-résorptifs suppriment le nombre d'ostéoclastes à la surface osseuse. Par conséquent, cette suppression pourrait retarder et nuire à la cicatrisation. Les études animales ont montré une diminution significative de la coloration par la phosphatase acide résistante au tartrate (TRAP) des ostéoclastes lors de la cicatrisation de l'extraction dentaire. Ceci suggère qu'une diminution du nombre d'ostéoclastes est associée à la prise de BP dans des études sur des animaux (Kuroshima et Yamashita 2013). Ces études ne permettent

cependant pas de faire le lien causal direct entre la diminution des ostéoclastes et l'apparition d'une ONM.

### **1.3.2. Altération immunitaire**

Les cellules T régulatrices (Treg) et les cellules inflammatoires de l'interleukine 17 (Th17) produisant T-helper peuvent contribuer au développement de l'ONM chez la souris (Kikuri et al. 2010). Les Tregs et Th17 ont été respectivement supprimés et activés dans les ONM chez la souris. La transplantation systémique de cellules souches mésenchymateuses a prévenu et guéri les ONM avec une suppression des cellules Th17 et une augmentation des Tregs (Kikuri et al. 2010). Par conséquent, une altération immunitaire affectée par les BP peut être associée à l'étiologie de l'ONM. D'autres études sont nécessaires pour confirmer la relation entre l'altération immunitaire et l'ONM.

### **1.3.3. Macrophage M1 et M2 non équilibrés**

Des études ont indiqué une altération du rapport des macrophages 1 et 2 (M2/M1) lors d'ONM suivant une extraction dentaire (Zhang et al. 2013; Kuroshima et al. 2018), bien que la dose et la durée de BP diffèrent entre ces deux études. Plus récemment, il a été démontré chez des souris que les BP favorisaient la polarisation de M1 par l'intermédiaire du Toll-Like Receptor 4, ce qui pourrait contribuer au développement de l'ONM chez la souris (Zhu et al. 2019). Le rapport entre les macrophages M2 et M1 aurait également été réduit chez les patients atteints d'ONM (Zhang et al. 2013).

Ces découvertes fondamentales et cliniques suggèrent fortement qu'une modification de la distribution des macrophages M1 et M2 dans les alvéoles d'extraction dentaire pourrait être associée au développement des ONM.

### **1.3.4. Anti-lymphangiogenèse et anti-angiogenèse**

La lymphangiogenèse joue un rôle important dans les réponses immunitaires innées et acquises. Les cellules endothéliales lymphatiques contribuent au recrutement de cellules présentatrices d'antigène telles que les cellules dendritiques et les macrophages dans les

ganglions lymphatiques, bloquant ainsi l'infection bactérienne après une chirurgie dentaire. Le nombre de vaisseaux lymphatiques et la production de facteur de croissance endothélial vasculaire C (VEGFC), indispensable à la lymphangiogenèse, sont significativement diminués dans les ONM par rapport à celles des alvéoles d'extraction dentaire normales (Kuroshima et Yamashita 2013), suggérant que la suppression de la lymphangiogenèse pourrait être associée à l'ONM.

L'ONM a été décrite pour la première fois comme une «nécrose avasculaire de la mâchoire» (Marx 2003). Cependant, des études chez des souris de type sauvage ont montré que la monothérapie aux BP ne supprimait pas l'angiogenèse dans le tissu conjonctif des alvéoles d'extraction dentaire (Kuroshima et Yamashita 2013; Kuroshima et al. 2014). En outre, la monothérapie aux BP n'induit pas de dégradation de la cicatrisation des tissus mous des alvéoles d'extraction dentaire. Dans une étude récente utilisant un traitement monoclonal anticorps par le facteur de croissance endothélial A anti-vasculaire (VEGFA), il a été mis en évidence que l'inhibition de la seule anti-angiogenèse n'induit pas d'ONM chez la souris. De plus, une conférence de consensus internationale a corroboré les conclusions d'études sur les animaux selon lesquelles le traitement aux BP ne diminue pas le nombre de vaisseaux sanguins (Khan et al. 2015). En effet, les résultats histologiques ont montré une formation de vaisseaux sanguins normale dans les ONM chez l'homme (Hansen et al. 2006; Lesclous et al. 2009), alors que le traitement par Bevacizumab aurait induit une ONM chez des patients en oncologie (Guarneri et al. 2010). Par conséquent, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'inhibition de l'angiogenèse est essentielle au développement de l'ONM.

### **1.3.5. Accumulation de cellules TRAP-positives**

Il a été démontré une augmentation significative du nombre d'ostéoclastes non fixés et de cellules mononucléées TRAP-positives dans le tissu conjonctif des alvéoles d'extraction dentaire traitées aux BP en monothérapie (Kuroshima et al. 2012) ou associés à une chimiothérapie. De plus, la transplantation de cellules vasculaires stromales non cultivées réduit considérablement le nombre de ces cellules, avec une réduction de l'ONM (Kuroshima et al. 2018). Cliniquement, les ostéoclastes non fixés ont augmenté significativement chez les patients prenant des BP par voie orale et intraveineuse (Weinstein et al. 2009; Jobke et

al. 2014). Par conséquent, l'accumulation d'ostéoclastes non fixés et de cellules mononuclées TRAP-positives dans des plaies d'extraction pourrait être associée au développement de l'ONM.

## **1.4. Facteurs de risque**

### **1.4.1. Liés au traitement**

En fonction de la pathologie du patient, le traitement et son dosage doivent être adaptés. L'ONM apparaît plus souvent lors d'une administration IV par rapport à un traitement per os, lors d'utilisation de fortes doses et/ou d'une durée de traitement prolongée. De plus, en ce qui concerne les traitements per os, le Zolédronate est plus à risque d'ONM par rapport à tout autre BP par voie orale (Ruggiero et al. 2014; Fliefel et al. 2015; Khan et al. 2015).

On note également une augmentation du risque dans les situations cliniques où un anti-angiogénique est associé ou lors d'un traitement corticoïde au long cours.

Ainsi, l'incidence d'ONM est plus importante dans le cas de pathologies malignes. De plus, le risque d'ONM est plus important lors de la prise de N-BP et de DMB car il n'y a aucun cas d'ONM déclaré après la prise non N-BP (Khan et al. 2015).

### **1.4.2. Facteurs locaux**

Pour des raisons encore inconnues, les ONM touchent majoritairement la mandibule (2/3 des cas) (Khosla et al. 2007; Estilo et al. 2008). Une hypothèse est fréquemment rencontrée dans la littérature pour expliquer ce phénomène. Il y aurait un stockage des molécules anti-résorptives préférentiellement dans cette zone anatomique ce qui impliquerait une atteinte mandibulaire plus fréquente (Filleul et al. 2010; Khan et al. 2015). Les ONM sont majoritairement diagnostiquées en post-extractionnel (Marx et al. 2005). Les pathologies inflammatoires dentaires ou parodontales préexistantes, une mauvaise hygiène bucco-dentaire, les foyers infectieux, les traumatismes dus aux prothèses dentaires ainsi que la chirurgie orale (résection os nécrotique, implantologie...) favorisent l'apparition des ONM. Cependant, l'ONM peut également apparaître spontanément (Fliefel et al. 2015) (Figure 5).

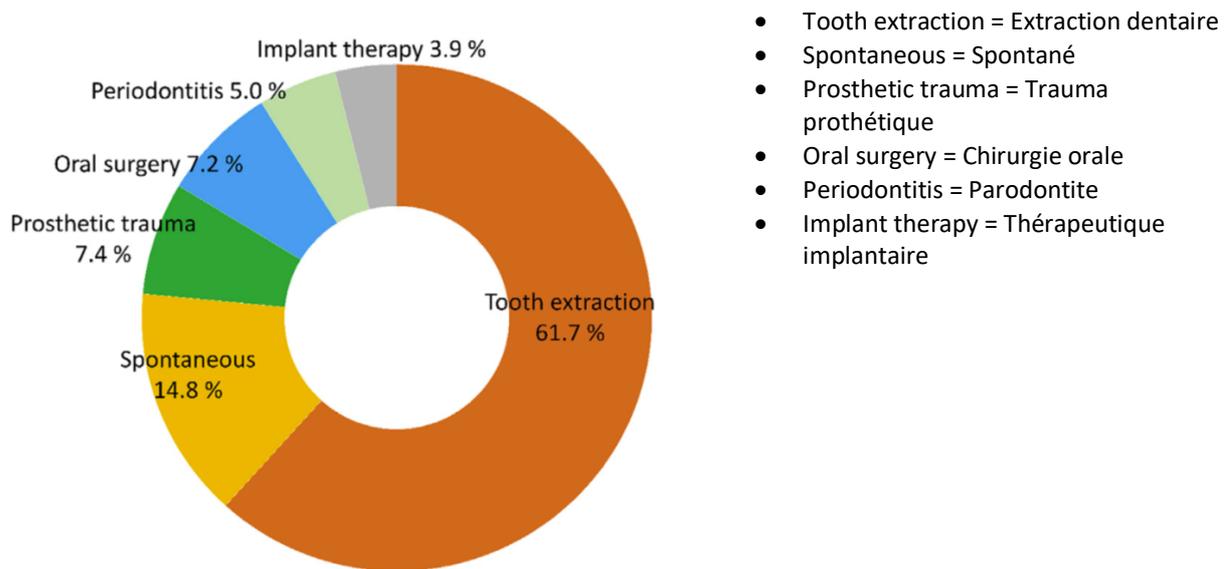


Figure 5 : Facteurs étiologiques des ONM (d'après Kuroshima et al. 2019)

### 1.4.3. Facteurs généraux

Les facteurs de risque rapportés incluent l'âge (supérieur à 65 ans), les types de maladies systémiques et locales, les procédures dentaires et les réactions anatomiques. Les femmes sont plus touchées en raison de l'utilisation plus fréquente des molécules anti-résorptives (cancer du sein, ostéoporose). L'obésité, l'intoxication alcoolo-tabagique et les pathologies associées (diabète, cancer, polyarthrite rhumatoïde, coagulopathie, anémie) pourraient également être des facteurs favorisants (Ruggiero et al. 2014; Fliefel et al. 2015; Khan et al. 2015).

## 1.5. Prévention

### 1.5.1. Avant la mise en place d'un traitement anti-résorptif

Le sujet candidat à un traitement anti-résorptif devra au préalable bénéficier d'une consultation par un chirurgien-dentiste qui prêtera une attention particulière au questionnaire médical ainsi que l'anamnèse. La prévention des ONM consistera ensuite à un bilan bucco-dentaire complet (clinique et radiographique) afin de mettre en évidence les foyers infectieux dentaires. Ces derniers devront tous être éliminés avant la mise en place du

traitement. Le praticien terminera son entretien en donnant les conseils adaptés au patient ainsi que lui rappeler les règles d'hygiène bucco-dentaire. En effet, une bonne hygiène serait un moyen efficace de prévention des ONM (Coello-Suanzes et al. 2018).

En l'absence de traitement anti-résorptif, tous les types de traitement, dentaires et chirurgicaux, pourront être effectués sans précaution. Néanmoins, le praticien s'efforcera d'être le moins traumatique possible (régularisation des crêtes osseuse pour favoriser la cicatrisation). Le traitement pourra alors commencer après une durée de cicatrisation de 4 à 6 semaines afin de réduire le risque d'ONM (Hellstein et al. 2011).

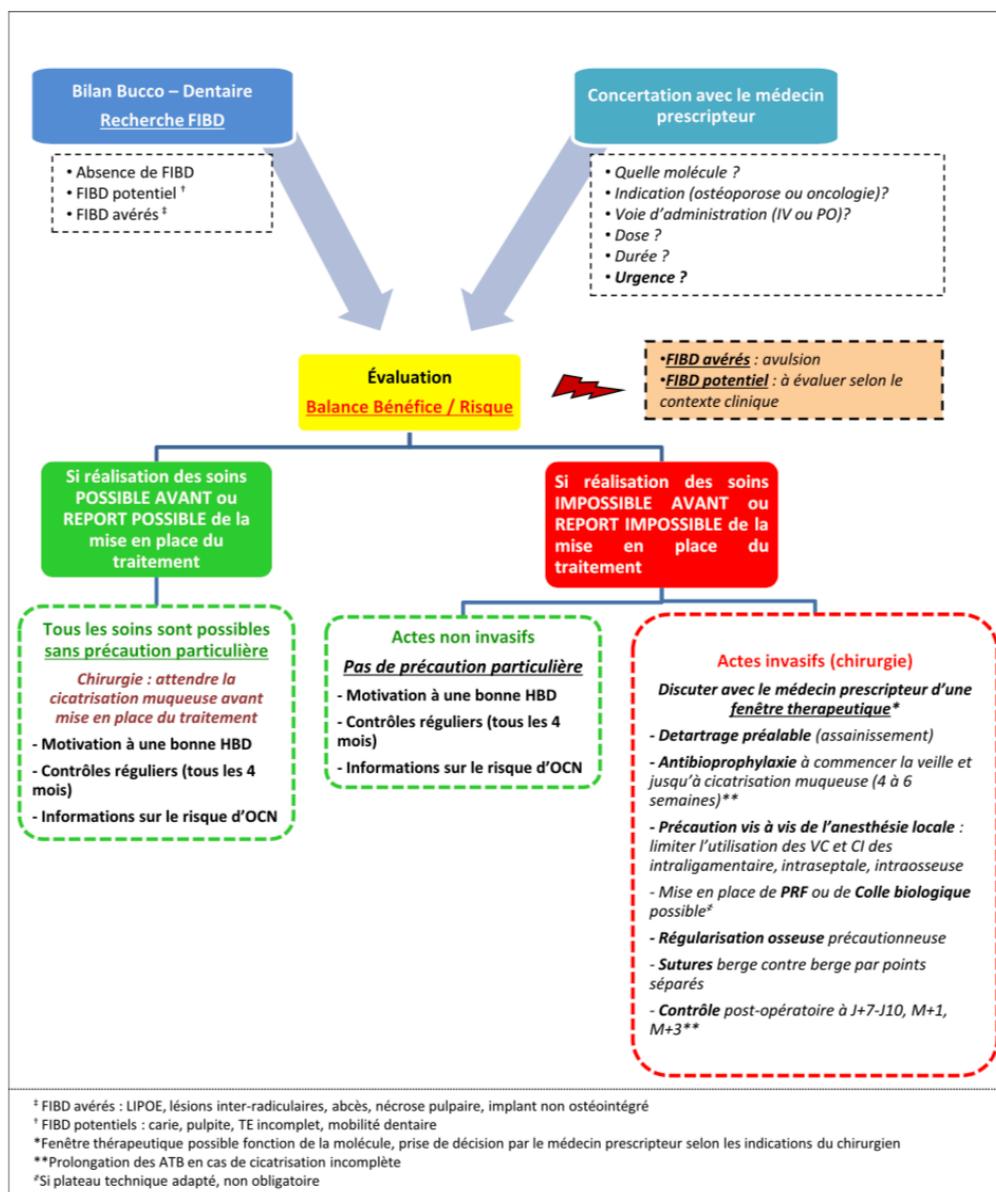


Figure 6 : Prise en charge d'un patient candidat à un traitement anti-résorbeur osseux (Schmouckovitch et al. 2018)

### 1.5.2. Patient sous traitement anti-résorptif

Dans le cas d'une pathologie maligne, le suivi bucco-dentaire s'effectue tous les 4 à 6 mois et en cas de complications. Les avulsions dentaires sont limitées aux dents non conservables (mobilité terminale, foyers infectieux actif) en suivant des recommandations (pas d'anesthésie intra-ligamentaire, intra-septale et intra-osseuse, régularisation des crêtes, sutures hermétiques et antibioprophylaxie et antibiothérapie jusqu'à cicatrisation muqueuse) car les études montrent que les avulsions dentaires augmentent le risque d'ONM (Saad et al. 2012). Les dents mobiles seront maintenues par contention, celles avec des lésions carieuses seront traitées en étant conservateur (même si la couronne ne peut être restaurée, un over-denture sera réalisée, champ opératoire...). Les traitements chirurgicaux (chirurgie parodontale, implantologie) sont contre-indiqués. Les soins prothétiques doivent être réalisés avec le plus grand soins et dans le respect des tissus environnants (respect de l'espace biologique en prothèse conjointe et des muqueuses en prothèse adjointe) car une mauvaise conception est un facteur de risque d'ONM. Le suivi prothétique sera plus rigoureux que pour la population générale (réglages fréquents) (Coello-Suanzes et al. 2018).

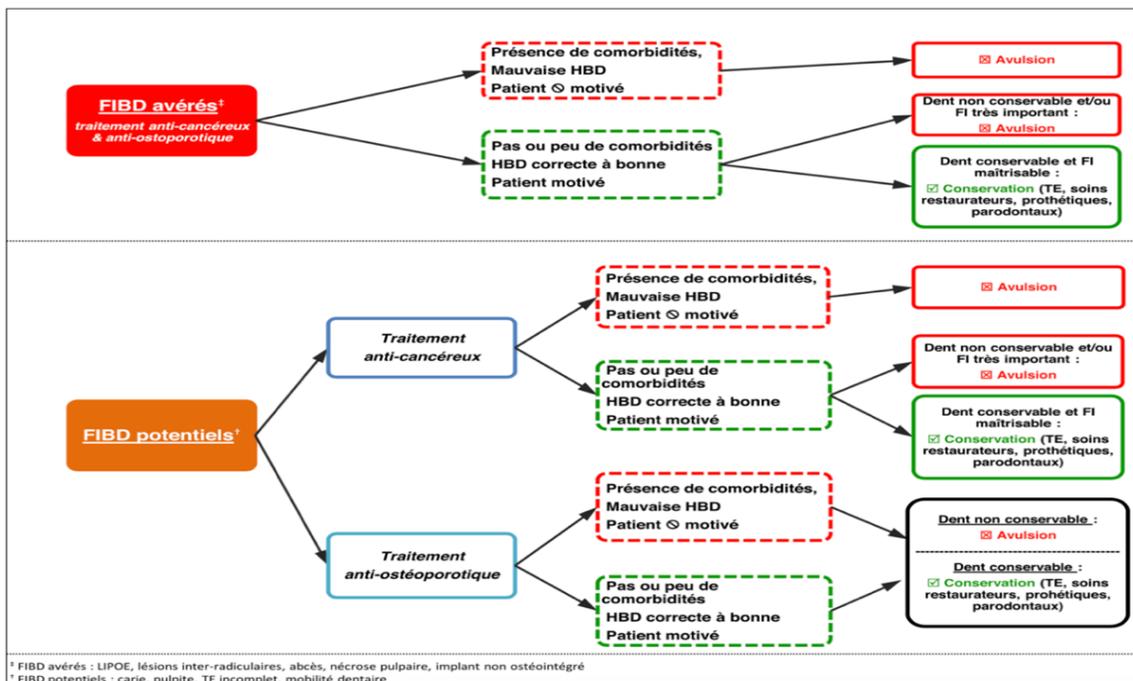


Figure 7 : Gestion des foyers infectieux bucco-dentaire (FIBD) face à un traitement anti-résorptif (Schmouchkovitch et al. 2018)

Dans le cas de pathologies bénignes, le suivi bucco-dentaire s'effectue tous les ans et en cas de complications (comme la population générale). Les avulsions dentaires peuvent être réalisées sous antibioprophylaxie (2g d'amoxicilline ou 600mg de clindamycine dans l'heure précédent l'intervention) et les traitements implanto-prothétiques ne sont pas systématiquement indiqués. Le faible risque d'ONM doit tout de même être annoncé au patient et certains auteurs préconisent la suspension du traitement en cas de geste invasif.

## **1.6. Traitement**

La prise en charge d'un patient avec une ONM avérée s'effectue en milieu hospitalier.

Il existe deux types de thérapeutiques envisageables en fonction de la sévérité de l'atteinte.

### **1.6.1. Approche conservatrice**

Aussi appelée prise en charge médicale, cette approche peut être mise en place seule ou en complément de l'approche chirurgicale exposée plus loin.

Une thérapeutique locale avec des bains de bouche antiseptiques, ainsi qu'une thérapeutique générale à l'aide d'une antibiothérapie à large spectre (amoxicilline et métronidazole entre autres) est souvent préconisée. Cette thérapeutique conservatrice sera prolongée si la pathologie ne progresse pas, si la douleur est maîtrisée et si le traitement anti-résorptif est maintenu (Khan et al. 2015). Une étude rapporte des taux de cicatrisation de 72 % pour le stade 1, 70 % pour le stade 2 et 27 % pour le stade 3 (Rupel et al. 2014). A cette thérapeutique s'ajoutera un suivi rigoureux avec des visites régulières chez le chirurgien-dentiste pour contrôler l'hygiène bucco-dentaire et l'apparition d'éventuelles pathologies dentaires ou parodontales.

### **1.6.2. Approche chirurgicale**

L'AAOMS recommande une prise en charge chirurgicale à partir du stade 2 de l'ONM (Ruggiero et al. 2014). Elle consiste en une séquestromie avec régularisation des bords sans levée de lambeau. D'autres recommandent la levée d'un lambeau muco-périostée, la

résection de l'os jusqu'à obtention de marges saines (saignement) et enfin la fermeture étanche du site avec des sutures sans tension (Khan et al. 2015).

Lors d'atteinte étendue avec éventuelle communication avec le sinus ou avec les fosses nasales, une mandibulotomie ou maxillotomie peut être réalisée suivie par une reconstruction par lambeau régional. L'utilisation de plasma riche en fibrine (PRF) et d'une antibiothérapie améliorerait le pronostic (Khan et al. 2015). Une étude rapporte des taux de cicatrisation de 89 % pour le stade 1, 87 % pour le stade 2 et 96 % pour le stade 3 (Rupel et al. 2014).

L'approche chirurgicale sera donc préférable pour une ONM notamment de stade 3.

### 1.6.3. Prise en charge en fonction du stade

En ce qui concerne la prise en charge des ONM, il n'existe pas de consensus. La prise en charge se fera en fonction de l'état général du patient, de ses traitements en cours (chimiothérapie), de sa motivation... L'AAOMS et la littérature proposent différentes prises en charge par rapport aux différents stades précédemment définis. Néanmoins, chaque patient bénéficiera d'une thérapeutique personnalisée.

Stade	Traitement
Stade 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Éducation thérapeutique et surveillance clinique régulière</li> <li>- Traitement symptomatique (antalgiques)</li> </ul>
Stade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rinçages quotidiens avec une solution de Chlorhexidine 0,12%</li> </ul>
Stade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibiothérapie (amoxicilline 2g/j) en cas de douleurs et de suppuration jusqu'à disparition des signes</li> <li>- Rinçages quotidiens avec une solution de Chlorhexidine 0,12% ou Polyvidone iodée</li> <li>- Résection des séquelles osseux mobiles et visibles avec examen anatomo-pathologiques</li> </ul>
Stade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie d'exérèse de l'os nécrotique jusqu'à l'os sain (saignement au curetage) si la douleur persiste</li> <li>- Éventuellement mise en place d'une plaque et de vis d'ostéosynthèse (stade 3)</li> </ul>

*Tableau 3 : Proposition de traitement en fonction du stade (d'après Ruggiero et al. 2014)*

Dans tous les cas, le patient doit être informé des complications qu'il devra déclarer si elles surviennent au centre régional de pharmacovigilance pour des raisons épidémiologiques.

## **2. Ostéonécroses des mâchoires médicamenteuses maxillaires postérieures**

Lors d'une atteinte maxillaire postérieure, le risque d'atteinte sinusienne est important du fait de la proximité du sinus maxillaire. De ce fait, il est possible qu'une CBS se forme.

### **2.1. Généralités sur les communications bucco-sinusiennes (CBS)**

Les CBS sont par définition une solution de continuité ostéo-muqueuse entre la cavité buccale et le sinus maxillaire. Nombreuses étiologies sont à l'origine de ces CBS (traumatique, tumorales, infectieuses). Elles surviennent le plus souvent lors d'extraction de molaires ou de prémolaires maxillaires en raison de la relation étroite entre les apex de ces dents et le plancher sinusal. Le traitement dépendra de leur volume et de l'état du sinus maxillaire. En effet, en présence d'un sinus sain les CBS de petites taille (<2mm) ont tendance à se refermer spontanément tandis que les CBS plus volumineuses (>3mm) persisteront et risqueront d'évoluer en fistule bucco-sinusienne (la communication s'épithélialise) en l'absence de traitement (Abuabara et al. 2006).

En présence d'un sinus infecté, la pathologie sinusienne devra être traitée avant d'entreprendre la fermeture de la CBS.

### **2.2. Communications bucco-sinusiennes liées à l'ostéonécrose médicamenteuse des mâchoires**

L'ONM touche majoritairement la mandibule (2/3 des cas). Il existe tout de même des atteintes maxillaires (environ 30%). Dans ce cas il existe un risque de CBS (Oladejo et al. 2010). Les CBS pourront alors être dues à l'ONM en elle-même ou liée au traitement chirurgical de l'ONM ou encore à l'avulsion d'une dent antrale.

## 2.3. Diagnostic

### 2.3.1. Examen clinique

La classification de l'association américaine de chirurgie orale (American Association of Oral and Maxillofacial Surgery ; AAOMS) définit comme étant un stade 3, le plus avancé, une ONM liée à une CBS. Ainsi, la prise en charge de cette entité nécessite souvent une approche à la fois médicale et chirurgicale.

La CBS peut être mise en évidence par différentes symptomatologies :

- La présence d'une bulle d'air au niveau du site
- Une épistaxis
- Une fuite d'air pouvant être ressentie par le patient. La manœuvre de Valsalva ou un miroir en regard de l'alvéole permettra de confirmer le diagnostic et d'objectiver la fuite d'air (buée sur le miroir).

A long terme, le patient décrit une fuite buccale lors du mouchage, un passage d'aliment ou de liquide par le nez. La présence d'un écoulement purulent ou d'une sinusite unilatérale fait également suspecter une CBS (Semur et Seigneuric 2016).



*Figure 8 : Ulcération de la muqueuse et exposition osseuse d'une ONM stade 3  
(Berrone et al. 2015)*

## 2.3.2. Examens complémentaires

### 2.3.2.1. Bilan d'imagerie

L'examen radiologique sera similaire à une ONM (voir paragraphe 1.2.3.1) mais montrera des éléments supplémentaires. Une destruction osseuse du plancher du sinus maxillaire peut être observée et ferait suite à la zone d'ostéonécrose secondaire aux traitements anti-résorbeurs osseux. On observera donc une solution de continuité du plancher sinusien. On pourra alors mesurer la CBS, évaluer la qualité de l'os et détecter une sinusite. La tomodensitométrie montrera alors une opacité et un épaissement du sinus maxillaire du côté atteint avec une déhiscence des parois médio-inférieure et antérieure du sinus ainsi qu'une fistule oro-antrale correspondant à une CBS (Figure 9).

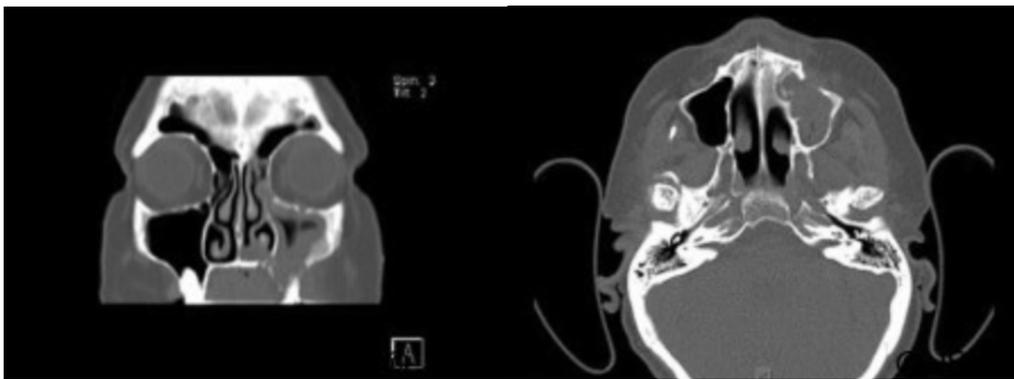


Figure 9 : Tomodensitométrie d'une ONM entraînant une CBS (Oladejo et al. 2010)

Le bilan radiologique permet également d'écarter la présence d'un corps étranger dans le sinus (d'origine dentaire ou autre).

Une rhinoscopie antérieure et une nasofibroscopie permettent d'évaluer la muqueuse sinusienne à la recherche d'une éventuelle pathologie tumorale (Lerat et al. 2010).

Les bilans biologiques et anatomopathologiques sont identiques à ceux décrits pour l'ONM seule.

## **2.4. Prévention**

(voir *paragraphe 1.5*)

NB : Lors des consultations de suivi, on apportera une grande attention au site pouvant donner lieu à une CBS ou aux sites qui ont été traités suite à une CBS dans le cadre de patient atteints d'ONM.

## **2.5. Traitement**

En cas de sinusite associée, celle-ci devra être traitée en amont de la CBS par la prise d'antibiotiques. Si un corps étranger est à l'origine de la sinusite, il devra être retiré également au préalable.

Plusieurs thérapeutiques sont exposées dans la littérature pour la prise en charge des CBS chez les patients atteints d'ONM.

A noter que l'atteinte sinusienne peut conduire à une collaboration nécessaire et proche avec des services d'oto-rhino-laryngologie, notamment en cas de CBS étendue et/ou de pathologie sinusienne intercurrente.

### **2.5.1. Approche non chirurgicale**

On retrouve dans la littérature des approches uniquement médicales de ces entités. Elle sera envisagée en fonction de l'état de santé du patient et de sa motivation à une intervention chirurgicale notamment. On retrouve par exemple dans la publication de Hindawi en 2011 une CBS prise en charge comme suit : prescription d'antibiotique pendant 7 jours et bains de bouche avec du peroxyde d'hydrogène à 6% et de la polyvidone iodée quatre fois par jour pendant 3 mois. Cette prise en charge non opératoire a entraîné la perte de séquestres et la fermeture complète de la CBS (Figure 10 et 11) (Hindawi et al. 2011).



*Figure 10 : Patiente atteinte par une ONM ayant déclenché une CBS*



*Figure 11 : CBS complètement fermée après 3 mois de traitement*

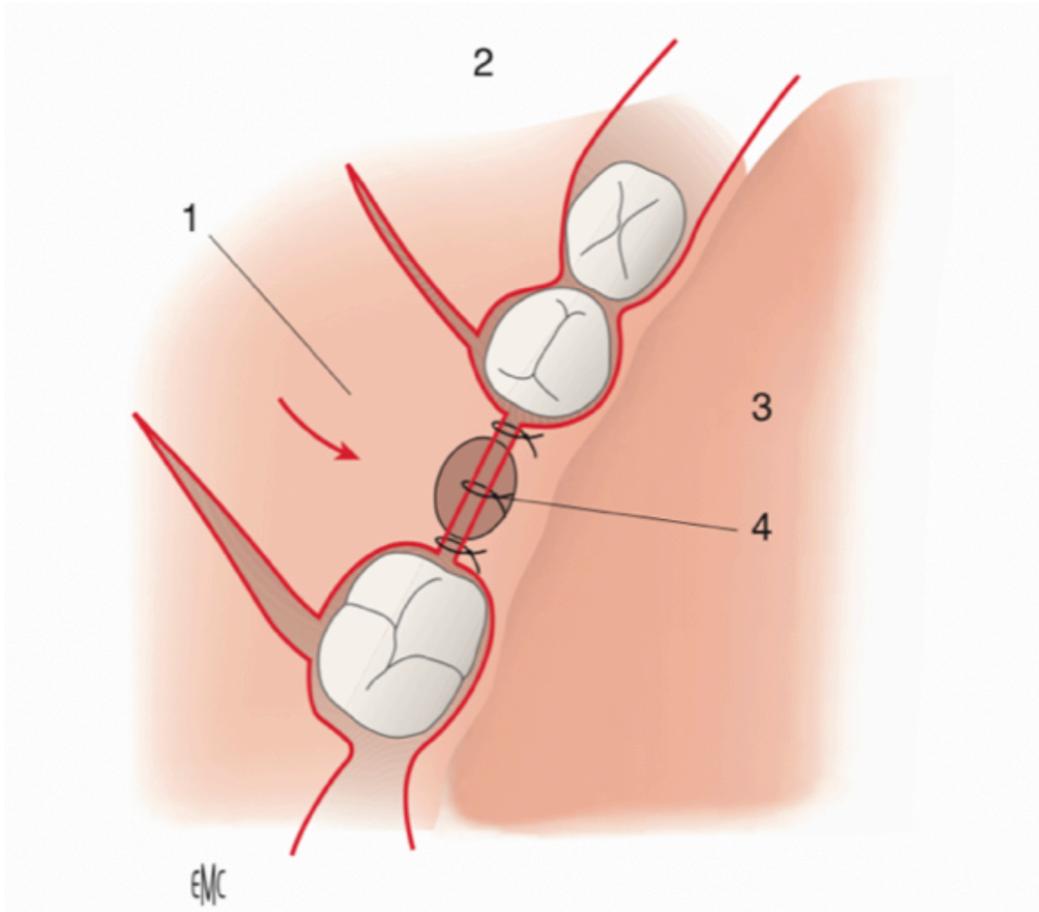
Rappelons tout de même que l'AAOMS préconise dans ce genre de situation un traitement chirurgical.

### **2.5.2. Approche chirurgicale**

L'approche chirurgicale est la thérapeutique recommandée par l'AAOMS et la plus retrouvée dans la littérature. Cette approche consiste à effectuer une résection des tissus nécrosés et à extraire les dents situées dans l'os nécrosé. Suites à ces gestes, un lambeau vestibulaire (Figure 12), qui a pour défaut majeur une perte de gencive attachée et donc une réhabilitation prothétique plus complexe, ou palatin (Figure 13) sera levé pour refermer la communication lorsque cela est possible (Oladejo et al. 2010).

Dans toutes ces approches chirurgicales, l'intervention se terminera par des sutures étanches sans tension.

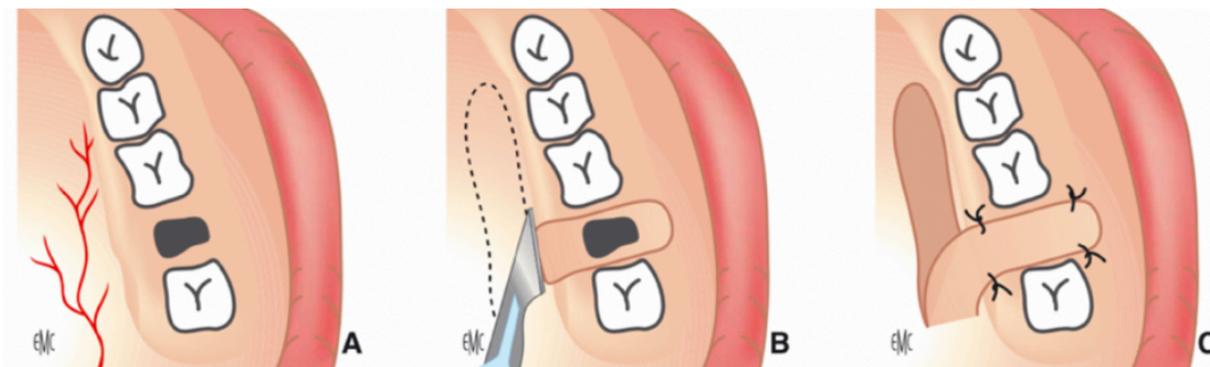
La patient sera sous antibiothérapie large spectre pendant toute la phase de cicatrisation muqueuse, sous antalgiques de palier I ou II selon l'intensité douloureuse, et fera des bains de bouche à l'aide de Chlorhexidine ; dans certains cas des bains de bouche au peroxyde d'hydrogène pourront être prescrits (Gallego et al. 2012; Berrone et al. 2015).



*Figure 12 : Lambeau muqueux par plastie locale pour fermeture d'une CBS*

*1 : Lambeau vestibulaire ; 2 : Vestibule ; 3 : Palais ; 4 : CBS*

*Modifié d'après EMC (Semur et Seigneuric 2016)*



*Figure 13 : Volet palatin de rotation*

*A : Trajet de l'artère grande palatine ; B : Volet palatin disséqué d'avant en arrière ;*

*C : Rotation du lambeau et suture par points séparés*

*Modifié d'après EMC (Lerat et al. 2010)*

#### **2.5.2.1. Utilisation de la boule de Bichat**

Dans la littérature, le corps adipeux de la joue (« boule de Bichat ») est souvent utilisé lors d'une CBS volumineuse. Il s'agit de tissu adipeux qui s'étend postérieurement sur 2 cm à travers la muqueuse et les fibres du buccinateur. Elle se situe dans une zone limitée par le masséter, le tendon du temporal et le ptérygoidien interne en arrière, le buccinateur et son aponévrose en dedans, le premier plan des muscles peauciers en dehors, et le canal de Sténon et son mince feuillet aponévrotique en avant ; elle s'étend de l'aponévrose massétérine à l'aponévrose buccinatrice. Sa riche vascularisation développée aux dépens des branches des artères maxillaire, temporale superficielle et transverse de la face est favorable à une bonne cicatrisation (Baumann et Ewers 2000).

Dans le cas d'une ONM induisant une CBS, cette dernière pourra également être refermée par cette technique (figure 14).

Cette approche peut entraîner un inconfort post-opératoire chez certains patients (Pandikanda et al. 2018).

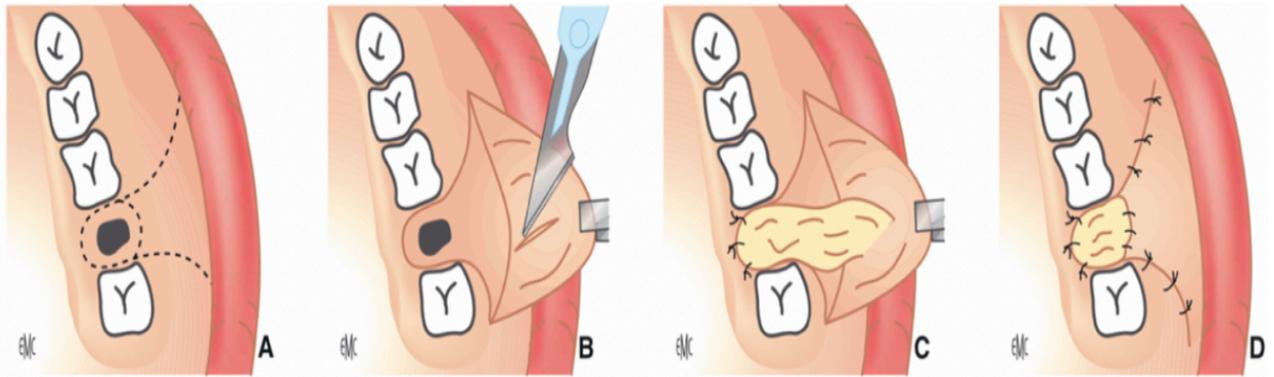


Figure 14 : Fermeture par la boule de Bichat

A : Réalisation du lambeau buccal ; B Incision périostée sous le processus zygomatique ;

C : Avancée de la boule de Bichat ; D : Fermeture mucopériostée par points séparés

Modifié d'après EMC (Lerat et al. 2010)

### 2.5.2.2. Utilisation de Plasma Riche en Fibrine (PRF)

Le PRF a de nombreuses applications et notamment en chirurgie orale. Dans le cas d'une CBS, le PRF est utilisé en complément des chirurgies classiques. L'utilisation du PRF entraîne une cicatrisation de seconde intention. Il permettrait d'accélérer certains phénomènes de cette cicatrisation grâce à la matrice fibrillaire, mieux organisée, qui joue un rôle de pansement de fibrine et lui confère une meilleure efficacité.

Le PRF peut s'utiliser sous plusieurs formes :

- Sous forme de membrane
- Sous forme de cylindre/plug
- Mélangé à un matériau de substitution osseux

Plusieurs techniques sont envisageables. Pandikanda décrit en 2018 une méthode : lors d'une CBS, deux prélèvements seront utilisés comme membrane et un autre sera mélangé avec un matériau de substitution osseux pour former un composite.

Une première membrane est placée dans la CBS puis sécurisée par des points de sutures avec des fils non résorbables pour éviter que le caillot migre vers le sinus. Le composite est ensuite placé dans la CBS et stabilisé. Enfin, la membrane restante sera placée par-dessus et suturée pour maintenir l'ensemble jusqu'à cicatrisation (Figure 15) (Gülşen et al. 2016; Pandikanda et al. 2018).

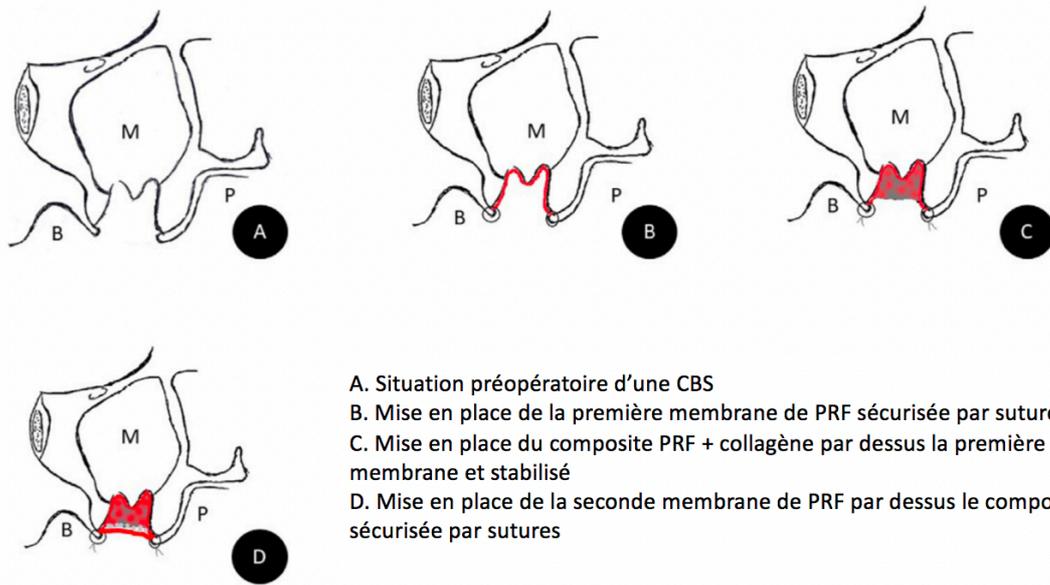


Figure 15 : Fermeture d'une CBS à l'aide de PRF modifié d'après Pandikanda et al. 2018

### **3. Taux de cicatrisation des ostéonécroses des mâchoires médicamenteuses maxillaires postérieures : Hypothèse de travail**

#### **3.1. Contexte**

Créée en 2009 par le service d'odontologie du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière (GHPS), la consultation spécifique dite « biphosphonates », assure la recherche de foyers infectieux avant instauration d'un traitement par anti-résorbeurs osseux et la prise en charge thérapeutique des ONM avérées.

Il existe des ONM maxillaires (environ 30%) avec dans ce cas un risque d'atteinte sinusienne voire de communication bucco-sinusienne (CBS). Les CBS pourront alors être dues à l'ONM en elle-même ou liée à la chirurgie ou l'avulsion d'une dent antrale. En raison de l'altération de la cicatrisation chez les patients à risque d'ONM, on peut supposer une augmentation de l'incidence des sinusites et des CBS.

#### **3.2. Objectifs**

Le but de ce travail est de réaliser une étude comparative de la littérature sur la gestion des d'ONM maxillaires postérieures. Pour ce faire, nous analyserons une cohorte de patients suivis en chirurgie orale dans le service d'odontologie de la Pitié Salpêtrière (Pr Descroix Vianney) et précédemment présentée dans le travail d'exercice du Dr. Romain Perez (2018).

L'objectif principal est d'étudier le taux de cicatrisation des ONM maxillaires postérieures. Secondairement, nous analyserons l'effet des différentes prises en charge sur ce taux de cicatrisation (*ie* utilisation de PRF, boule de Bichat, attitude conservatrice...).

En effet, il n'existe pas de consensus pour la prise en charge de cette entité. A l'aide des résultats nous estimerons quelle thérapeutique a été la plus efficace.

## **4. Matériels et méthodes**

### **4.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective mono-institutionnelle menée entre juin 2019 et mars 2020 dans le service d'odontologie du Pr Descroix au sein du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière.

### **4.2. Population**

La population étudiée est issue des consultations dites «Biphosphonates » au sein du service d'odontologie de la Pitié Salpêtrière à Paris.

#### **4.2.1. Critères d'inclusions**

Nous avons inclus dans cette étude les patients présentant :

- un antécédent de traitement ou traitement actuel par anti-résorbeur osseux (Biphosphonates, Déno-sumab) ;
- une ONM maxillaire postérieure diagnostiquée à l'aide de critères cliniques, radiologiques et anatomopathologiques ;
- les patients devaient avoir consulté au moins une fois dans le service entre octobre 2017 et février 2020.

#### **4.2.2. Critères de non inclusion**

Nous n'avons pas inclus dans cette étude :

- Les patients refusant de participer à une étude
- Les patients dont le dossier était incomplet (en particuliers si le traitement anti-résorptif, l'approche thérapeutique de l'ONM ou la cicatrisation était manquant dans la collecte des données)
- Les patients avec une absence ou impossibilité de suivi
- Les patients avec lesquels la communication était difficile

### **4.3. Critères d'évaluation**

#### **4.3.1. Critère d'évaluation principal**

Le critère d'évaluation principal de cette étude est la cicatrisation. Celle-ci est définie comme l'association de :

- Critères cliniques : fermeture muqueuse complète, absence d'exposition osseuse, de fistule, de suppuration et de douleur
- Critères radiologiques : absence de séquestre ou fracture pathologique ou encore de radio-opacité au niveau des cavités sinusiennes à l'observation de l'orthopantomogramme.

#### **4.3.2. Critères d'évaluation secondaires**

Recueil des paramètres suivant :

- Le sexe, l'âge et les comorbidités
- Contexte de survenue de la (les) lésion(s), le stade et l'étendue du séquestre
- Types de prise en charge de l'ONM maxillaire postérieure : prise en charge uniquement médicale ou chirurgicale, recours au PRF ou non, suspension ou non du traitement pendant la thérapeutique.

### **4.4. Méthode statistique**

#### **4.4.1. Protocole de prise en charge**

Les différentes prises en charge thérapeutiques ont été proposées en fonction de :

- L'état des lieux de connaissances sur le sujet au moment du diagnostic
- La sévérité de l'ONM et/ou de l'atteinte sinusienne
- L'étendue du séquestre et/ou de la CBS
- L'état général et la compliance du patient

De manière générale, la démarche thérapeutique pouvant associer :

- Un versant médicamenteux comprenant :
  - Une monothérapie (Amoxicilline 1g, deux fois par jour ou Clindamycine 600 mg, deux fois par jour en deuxième intention) ou une bithérapie (Amoxicilline et Acide Clavulanique 1g, deux fois par jour ou Amoxicilline 1g deux fois par jour et Métronidazole 0,5g trois fois par jour) jusqu'à cicatrisation muqueuse en première intention.
  - Un antalgique de palier I et/ou II (Paracétamol +/- Codéine)
  - Des soins locaux : amélioration de la technique d'hygiène orale, bains de bouche à base de Chlorhexidine 0,12%
  - Un traitement adjuvant vaso-dilatateur et antioxydant par association de pentoxyfiline et tocophérol
  
- Un versant chirurgical, si une approche chirurgicale était retenue, comprenant :
  - Anesthésie locale, locorégionale avec vasoconstricteur ou générale
  - Exérèse de l'os nécrotique
  - +/- avulsion des dents mobiles ou non conservables et symptomatiques
  - +/- exérèse des séquestres osseux individualisés et envoi au laboratoire d'anatomopathologie
  - Utilisation d'une technique pour la fermeture muqueuse (+/- utilisation de PRF, boule de Bichat, lambeau tracté)
  - Fermeture hermétique et sans tension du site dans la mesure du possible

#### **4.4.2. Suivi des patients**

Le suivi des patients est déterminé par l'approche thérapeutique retenue à la fin de la démarche diagnostique.

En cas d'approche chirurgicale, le suivi des patients commence à J0, jour de l'intervention chirurgicale. Les sujets sont ensuite revus à J21 pour contrôle de la cicatrisation muqueuse et à J90 pour contrôle de la cicatrisation osseuse. Si la cicatrisation est acquise les patients sont revus à 6 mois, puis une fois par an tous les ans. Si la cicatrisation est non acquise à J21,

le traitement médicamenteux est prolongé et le patient revient une fois par mois jusqu'à fermeture muqueuse puis reprise du schéma général de suivi à 3 mois, 6 mois et 1 an.

En cas d'approche conservatrice le traitement médicamenteux est prescrit d'emblée et le suivi commence alors. Ce traitement est maintenu jusqu'à cicatrisation muqueuse, la cicatrisation osseuse est évaluée à 3 mois à l'aide d'un cliché panoramique et des visites de contrôle sont programmées à 6 mois, un an puis une fois par an tous les ans (Figure 17).

Pour chaque patient ayant cicatrisés, la période de suivi est calculée à partir de la cicatrisation.

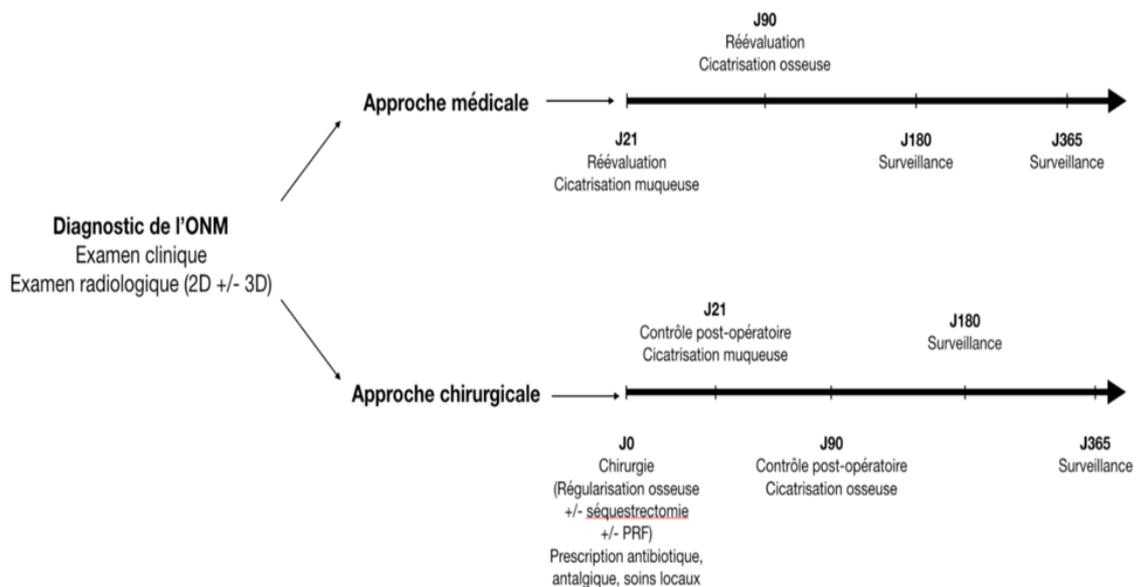


Figure 17 : Schéma général du suivi des patients de l'étude

#### 4.4.3. Collection des données

Le recueil des données des patients répondants aux critères d'inclusions s'est appuyé sur l'étude des dossiers hospitaliers odontologiques regroupant les observations cliniques consignées au fil des consultations, des documents radiographiques, des compte-rendus anatomopathologiques, des compte-rendus opératoires et des analyses biologiques.

#### **4.4.4. Support de l'étude**

Les données étudiées ont été consignées sous forme de tableau. Pour chaque dossier inclus ont été recensés :

- Les données anamnestiques : l'âge, le sexe, les comorbidités, l'intoxication tabagique, les traitements médicamenteux en cours (l'administration d'une corticothérapie, chimiothérapie concomitante...)
- Les données relatives au traitement anti-résorptif et l'indication bénigne ou maligne de ce traitement
- Des données relatives aux ONM maxillaire (stade, étendue) avec atteinte ou non du sinus (sinusite, CBS...) ainsi que l'étiologie
- Le type de traitement effectué (approches chirurgicales ou approche conservatrice), avec ou sans pose du traitement anti-résorptif pendant le traitement ainsi que la cicatrisation acquise

## 5. Résultats

Cette étude rétrospective à été menée sur une cohorte de patients ayant consulté entre octobre 2017 et mars 2020. Elle a permis d'inclure trente-deux patients. Certains patients n'ont pas été inclus, car nous rencontrions pour eux des critères de non-inclusion exposés plus haut, à savoir des patients perdus de vu, dont le dossier étaient insuffisamment renseignés ou en cas de refus de leur part.

### 5.1. Caractéristiques de la cohorte : analyse des antécédents médico-chirurgicaux

L'étude porte sur une cohorte de trente-deux cas traités au sein de l'unité de chirurgie orale du service d'odontologie de la Pitié Salpêtrière. Sur ces trente-deux cas, vingt-trois étaient des femmes et neuf des hommes. Leur moyenne d'âge était de 66,2 ans. On note tout de même que le patient le plus jeune ainsi que le patient le plus âgé inclus dans l'étude avait respectivement 46 ans et 93 ans.

<b>n (%)</b>		32 (100)
<b>Âge (m)</b>		66,2
<b>Sexe</b>	Femme n (%)	23 (71,9)
	Homme n (%)	9 (28,1)

Tableau 4 : Données générales

Au sein de la cohorte, plusieurs éléments médicaux influençant la cicatrisation ont été relevés. Seulement deux patients étaient fumeurs (donnée manquante pour cinq patients) et six patients étaient sous corticothérapie (donnée manquante pour deux patients). Deux patients souffraient de diabète (donnée manquante pour deux patients) et vingt patients bénéficiaient d'une chimiothérapie concomitante dont huit où la chimiothérapie était lymphopénisante (donnée manquante pour quatre patients).

<b>Tabac</b>		<b>Oui n (%)</b>	2 (6,3)	
		<b>Non n (%)</b>	25 (78,1)	
		<b>Données manquantes n (%)</b>	5 (15,6)	
<b>Corticothérapie</b>		<b>Oui n (%)</b>	6 (18,8)	
		<b>Non n (%)</b>	24 (75)	
		<b>Données manquantes n (%)</b>	2 (6,3)	
<b>Diabète</b>		<b>Oui n (%)</b>	2 (6,3)	
		<b>Non n (%)</b>	28 (87,5)	
		<b>Données manquantes n (%)</b>	2 (6,3)	
<b>Chimiothérapie concomitante</b>		<b>Oui n (%)</b>	<b>Total n (%)</b>	23 (71,9)
			<b>Molécule entraînant une lymphopénie n (%)</b>	8 (25)
		<b>Non n (%)</b>		5 (15,6)
		<b>Données manquantes n (%)</b>		4 (12,5)
<b>Traitement anti-résorbeur</b>	<b>Biphosphonate</b>	<b>Indication bénigne n (%)</b>		2 (6,3)
		<b>Indication maligne n (%)</b>		8 (25)
		<b>Durée du traitement mois (m)</b>		59,7
		<b>Durée de traitement inconnue n (%)</b>		3 (9,4)
	<b>Dénosumab</b>	<b>Indication maligne n (%)</b>		13 (40,6)
		<b>Durée du traitement mois (m)</b>		24,8
		<b>Durée de traitement inconnue n</b>		1 (3,1)
	<b>Biphosphonate puis Dénosumab</b>	<b>Indication Maligne n (%)</b>		9 (28,1)
		<b>Durée du traitement mois (m)</b>		32,7
		<b>Durée de traitement inconnue n (%)</b>		2 (6,3)

Tableau 5 : Données médicales

En ce qui concerne le traitement anti-résorptif :

- Tous les patients sous dénosumab (n=13) l'étaient pour une indication maligne avec une durée moyenne de traitement de 24,8 mois (durée de traitement inconnue pour un patient sous dénosumab)
- Huit patients sous BP l'étaient également pour une indication maligne (contre deux pour une indication bénigne) pour une durée moyenne de traitement de 59,7 mois (durée de traitement inconnue pour trois patients sous BP)

- Neuf patients ont bénéficié d'un traitement par BP puis par dénosumab pour une indication maligne avec une durée moyenne de traitement de 32,7 mois (durée de traitement inconnue pour deux patients traités par BP puis dénosumab).

L'ONM, comme indiqué précédemment, peut survenir de différentes manières. Au sein de notre cohorte, huit ONM étaient spontanées et deux ONM faisaient suite à une péri-implantite. On note également six ONM dues à des parodontites apicales aiguës et quatorze dues à des extractions dentaires (donnée manquante sur l'étiologie pour trois patients). Il a été observé une majorité de stade 3 avec atteinte sinusienne (71,9%) dont 40,6% des cas présentaient une CBS. Les ONM maxillaires postérieures sans atteinte du sinus représentaient 28,1% (dont huit en stade 2 et une en stade 1).

<b>Étiologie</b>	<b>Spontanée n (%)</b>	8 (25)		
	<b>Post-extraction n (%)</b>	13 (40,6)		
	<b>PAA n (%)</b>	6 (18,8)		
	<b>Péri-implantite n (%)</b>	2 (6,3)		
	<b>Donnée manquante n (%)</b>	3 (9,4)		
<b>Stade</b>	<b>Stade 1</b>	1 (3,1)		
	<b>Stade 2</b>	8 (25)		
	<b>Stade 3</b>	23 (71,9)		
<b>État de sinus</b>	<b>Sain n (%)</b>	9 (28,1)		
	<b>Infecté n (%)</b>	23 (71,9)		
	<b>CBS n (%)</b>	13 (40,6)		
<b>Étendue du séquestre</b>	<b>≤ 5 mm</b>	4 (12,5)		
	<b>De 5 à 15 mm</b>	10 (31,3)		
	<b>&gt; 15 mm</b>	14 (43,8)		
	<b>Source</b>	<b>Anatomo-pathologie</b>	18 (56,3)	
		<b>Clinique</b>	2 (6,3)	
		<b>CBCT</b>	1 (3,1)	
		<b>Moyenne taille racine des dents extraites</b>	7 (21,9)	
<b>Donnée manquante n (%)</b>	4 (12,5)			

Tableau 6 : Survenue de L'ONM

Une grande majorité (75,1%) des séquestre osseux étaient de grande taille (>15mm) et de taille moyenne (entre 5 et 15 mm) et seulement un huitième des séquestre étaient de petite taille ( $\leq 5$  mm).

A noter que concernant la source des mesures des séquestres, une majorité était récoltée sur les compte-rendu anatomo-pathologiques, au niveau clinique ou sur le CBCT (65,7%). Un peu plus d'un cinquième (21,9%) des séquestres ont été estimé en fonction du diamètre moyen mésio-distal des racines des dents extraites lors de l'intervention (donnée manquante sur l'étendue du séquestre pour quatre patients).

## **5.2. Taux de cicatrisation**

Sur la totalité des cas étudiés, un taux de cicatrisation de 90,6% a été observé. Il a été pris en compte la pause du traitement anti-résorptif lors de l'intervention.

Sur tous les cas où il y a eu une suspension du traitement anti-résorptif, quatre thérapeutiques différentes ont pu être observées :

- Utilisation d'un lambeau suturé berge à berge : taux de cicatrisation de 80%
- Utilisation de PRF : taux de cicatrisation de 90%
- Utilisation de la boule de Bichat : taux de cicatrisation de 100%
- Utilisation d'une approche conservatrice : taux de cicatrisation de 100%

Chez tous les patients où il n'y a pas eu de pause du traitement anti-résorptif, on observe l'utilisation du lambeau suturé berge à berge (un patient) ou du PRF (deux patients) avec un taux de cicatrisation de 100% pour les deux techniques.

Enfin, sur certains patients, il n'était pas indiqué si le traitement anti-résorptif était suspendu lors de l'intervention. Ces derniers ont bénéficié soit du lambeau suturé berge à berge (un patient) soit de l'utilisation du PRF (quatre patients). Le taux de cicatrisation était aussi de 100%.

		Cicatrisation acquise	Cicatrisation non acquise	Taux de cicatrisation (%)
<b>n (%)</b>		29 (90,6)	3 (9,4)	90,6
<b>Pause du traitement anti- résorptif pendant la chirurgie</b>	<b>Lambeau suturé berge à berge n (%)</b>	8 (24,2)	2 (6,1)	80
	<b>PRF n (%)</b>	9 (27,3)	1 (3)	90
	<b>Boule de Bichat n (%)</b>	2 (6,1)	0 (0)	100
	<b>Approche conservatrice n (%)</b>	2 (6,1)	0 (0)	100
<b>Pas de pause du traitement anti- résorptif pendant la chirurgie</b>	<b>Lambeau suturé berge à berge n (%)</b>	1 (3)	0 (0)	100
	<b>PRF n (%)</b>	2 (6,1)	0 (0)	100
<b>Donnée manquante sur l'arrêt du traitement anti- résorptif pendant la chirurgie</b>	<b>Lambeau suturé berge à berge n (%)</b>	1 (3)	0 (0)	100
	<b>PRF n (%)</b>	4 (15,2)	0 (0)	100

Tableau 7 : Cicatrisation en fonction de la technique chirurgicale utilisée

Si l'on s'intéresse au critère principal (cicatrisation acquise/non acquise), on retrouve une majorité de cicatrisation obtenue, et ce dans toutes les catégories étudiées (voir tableau ci-après).

Les cas de cicatrisation non acquise, minoritaires, sont retrouvés chez :

- 2 hommes et 1 femme,
- 3 patients non-fumeurs,
- 2 patients non diabétiques,
- 1 patient sous corticothérapie (contre 2 sans),
- 3 patients sous chimiothérapie concomitante,
- 3 patients sous dénsumab en indication maligne,
- 2 ONM dues à une PAA, 1 post-extractionnelle,
- 3 ONM de stade 3,

- 2 ONM de plus de 15mm (1 entre 5 et 15),
- 3 ayant bénéficié d'une suspension de traitement anti-résorptif,
- 2 ayant bénéficié d'un lambeau suturé berges à berges, 1 de l'utilisation de PRF.

		Cicatrisation acquise	Cicatrisation non acquise
Homme n (%)		7 (21,9)	2 (6,3)
Femme n (%)		22 (68,8)	1 (3,1)
Tabac	Oui n (%)	2 (6,3)	0 (0)
	Non n (%)	22 (68,8)	3 (9,4)
	Donnée manquante n (%)	5 (15,6)	0 (0)
Diabète	Oui n (%)	2 (6,3)	0 (0)
	Non n (%)	26 (81,3)	2 (6,3)
	Donnée manquante n (%)	2 (6,3)	0 (0)
Corticothérapie	Oui n (%)	5 (15,6)	1 (3,1)
	Non n (%)	22 (68,8)	2 (6,3)
	Donnée manquante n (%)	2 (6,3)	0 (0)
Chimiothérapie	Oui	Lymphopénisante n (%)	8 (25)
		Totale n (%)	20 (62,5)
	Non n (%)	5 (15,6)	0 (0)
	Donnée manquante n (%)	4 (12,5)	0 (0)
Traitement anti-résorptif	BP	Indication bénigne n (%)	2 (6,3)
		Indication maligne n (%)	8 (25)
	Dénosumab (Indication maligne) n (%)	10 (31,3)	3 (9,4)
	BP + Dénosumab (Indication maligne) n (%)	9 (28,1)	0 (0)
Étiologie ONM	Post-extraction n (%)		12 (37,5)
	Spontanée n (%)		8 (25)
	PAA n (%)		4 (12,5)
	Péri-implantite n (%)		2 (6,3)
	Donnée manquante n (%)		3 (9,4)
Stade	1 n (%)		1 (3,1)
	2 n (%)		8 (25)
	3 n (%)		20 (62,5)
Sinus	Sain n (%)		9 (28,1)
	Infecté n (%)		20 (62,5)
Étendue	≤ 5 mm n (%)		4 (12,5)
	Entre 5 et 15 mm n (%)		9 (28,1)
	> 15 mm n (%)		12 (37,5)
Thérapeutique avec suspension du traitement anti-résorptif	Approche conservatrice n (%)		2 (6,3)
	Lambeau suturé berge à berge n (%)		8 (25)
	PRF n (%)		9 (28,1)
	Boule de Bichat n (%)		2 (6,3)
Thérapeutique sans suspension du traitement anti-résorptif	Lambeau suturé berge à berge n (%)		1 (3,1)
	PRF n (%)		2 (6,3)
Thérapeutique sans donnée sur la suspension du traitement anti-résorptif	Lambeau suturé berge à berge n (%)		1 (3,1)
	PRF n (%)		4 (12,5)

## **6. Discussion**

### **6.1. Discussion sur les résultats**

Lors de cette étude préliminaire, on peut noter que les femmes sont d'avantage touchées et qu'il semble que les comorbidités (tabac, diabète, corticothérapie et chimiothérapie) n'ont pas une grande influence sur la cicatrisation des ONM maxillaires postérieures.

De plus, on peut remarquer que la prise de dénosumab, par rapport aux BP, entraîne plus rapidement ce genre de phénomène lorsque que l'on compare la moyenne de la durée de prise du traitement (32,7 mois pour le dénosumab contre 59,7 mois pour le BP).

Les étiologies sont variées avec une prédominance des ONM post-extractionnelles. Au vu du volume faible de l'os maxillaire et du contact étroit avec le sinus, l'ONM va dans la majorité des cas entraîner des atteintes sinusiennes (sinusite et/ou CBS).

Cette étude préliminaire a tout de même montré un bon taux de cicatrisation (90,9%), toute thérapeutique confondue.

### **6.2. Limite de l'étude**

Compte tenu de la faible étendue de notre échantillon (trente-deux cas), aucune conclusion ne peut être émise. Les résultats de cette étude rétrospective sont ici descriptifs et non analytiques. En effet, une étude prospective de plus grande envergure doit être menée pour pouvoir en tirer des résultats significatifs. L'objectif de cette étude est également de décrire les résultats des thérapeutiques obtenus, afin d'envisager une étude prospective retenant les critères les plus pertinents à étudier.

La répartition Homme/Femme ainsi que les données médicales ne sont pas équitablement réparties au sein de notre échantillon.

On note également de nombreuses données manquantes du fait de la caractéristique de cette étude rétrospective. En effet, certaines données sont absentes des dossiers médicaux.

En ce qui concerne les différentes thérapeutiques, elles ne peuvent malheureusement pas être comparées car elles ont été entreprises sur des patients non comparables (différentes comorbidités, sexe, traitement anti-résorptif...).

### 6.3. Comparaison avec la littérature

Dans la littérature, les études sont majoritairement réalisées sur des échantillons de faible étendue (Mast et al. 2012; Voss et al. 2016) et certaines publications ne présentent seulement que des cas isolés (case report) (Oladejo et al. 2010; Hindawi et al. 2011; Gallego et al. 2012). On retrouve peu d'études prospectives. Notons que la thématique de l'atteinte maxillaire postérieure et/ou sinusienne est largement moins abordée que des sujets tels que le choix de la technique chirurgicale ou l'adjonction de thérapeutiques diverses pour améliorer le taux de cicatrisation, indépendamment de la localisation de l'ONM en elle-même.

En effet, l'ONM est majoritairement mandibulaire. Comme expliqué précédemment, seulement 1/3 des cas touchent le maxillaire (Khosla et al. 2007; Estilo et al. 2008). Nous nous sommes intéressé à cette localisation pour deux principales raisons : tout d'abord, l'atteinte différentielle des deux mâchoires peut suggérer que l'entité « ONM maxillaire » est différente en certains points de l'ONM mandibulaire ; il nous semblait donc intéressant de la décrire isolément. De plus, la localisation maxillaire postérieure de part sa proximité avec le sinus maxillaire, entraîne des enjeux supplémentaires. La présence d'une CBS en préopératoire ou sa survenue en postopératoire, ajoute un risque infectieux locorégional à un tableau local et général déjà fragile.

L'enjeu de la prise en charge de ces ONM maxillaires postérieures étant donc crucial, la description de ses caractéristiques apparaît fondamentale.

Dans notre échantillon, l'âge moyen des patients (65-67 ans) correspondait à celui retrouvé dans la littérature (Voss et al. 2016), toute localisation confondue. De plus, les femmes (2/3) sont d'avantage représentées que les hommes (1/3) (Oladejo et al. 2010; Hindawi et al. 2011; Gallego et al. 2012; Voss et al. 2016). On note tout de même qu'une étude rétrospective ne prenait pas en compte le sexe des patients (Mast et al. 2012).

Dans notre étude, nous avons pris en compte les comorbidités des patients, ce qui n'est pas forcément le cas dans les études de la littérature (Mast et al. 2012; Voss et al. 2016). Néanmoins, ces informations sont d'avantage présentes dans les publications de cas isolés (Oladejo et al. 2010). Les éléments de comorbidités que nous avons décidé de retenir

sont ceux pouvant influencer la cicatrisation, ou ceux décrits comme des facteurs de risque des ONM.

On retrouve dans notre cohorte peu de patients fumeurs et/ou sous corticothérapie, alors qu'il s'agit de facteurs communément décrits. Les cas de cicatrisation non acquise sont chez des patients non fumeurs, majoritairement sans corticothérapie ou diabète. Une étude prospective détaillée permettrait de savoir si ces facteurs n'influencent réellement pas la cicatrisation des ONM maxillaires postérieures, ou si ces facteurs sont simplement sous-représentés dans notre échantillon.

Nous nous sommes intéressés au type de traitement anti-résorptif administré aux patients (BP ou dénosumab). Dans les différentes études, les auteurs ont tendance à spécifier quel BP a été utilisé avec l'indication précise, notamment la localisation de la tumeur maligne primitive. De notre côté nous avons seulement précisé si l'indication était bénigne ou maligne (Mast et al. 2012; Voss et al. 2016). Ce choix s'explique par le fait que l'indication bénigne/maligne du traitement anti-résorptif est décrite comme un facteur de risque des ONM.

Les cas retrouvés ici sans cicatrisation acquise étaient chez des patients traités par dénosumab en indication maligne. En ce qui concerne le dénosumab, il n'est que peu décrit dans ce type de littérature (surement dû à son utilisation plus récente). Il est difficile donc de discuter ce résultat.

Notons également qu'il semble apparaître une différence quant au délai d'apparition de l'ONM maxillaire postérieure en fonction du traitement : 59 mois pour les BP, 24 pour le dénosumab. Cet aspect inattendu nécessite de poursuivre les investigations pour confirmer cette différence.

En ce qui concerne les étiologies, dans la littérature comme dans notre étude, les extractions dentaires sont responsables de la majorité des ONM mais les proportions sont différentes (40,6% contre 50 à 60% dans la littérature) (Oladejo et al. 2010; Hindawi et al. 2011; Gallego et al. 2012; Voss et al. 2016).

On retrouve dans cette cohorte une forte proportion d'ONM spontanées, ou dues à une PAA. Le débat dans la littérature reste ouvert quant à l'étiologie supposée des ONM. Concernant des actes chirurgicaux, ou des pathologies telles que les PAA, plusieurs auteurs

s'accordent à dire que l'ONM était probablement déjà présente, et ce qui est pris comme une pathologie dentaire n'est autre que les signes de l'ONM mal diagnostiquée. Ce débat a permis d'aboutir à l'ajout d'un stade 0 à la classification des ONM. Il est encore difficile tout de même à l'heure actuelle de faire la distinction entre certaines ONM de stade 0 et une pathologie dentaire notamment périapicale.

Comme nous l'avons dit précédemment, l'intérêt du focus sur les localisations maxillaires postérieures est une possible atteinte sinusienne, qui n'est pas systématique évidemment. Dans notre étude, on retrouve des signes de pathologie sinusienne dans 23 des 32 cas, soit 71,9% des ONM de notre cohorte.

L'étude de Mast nous renseigne sur le taux d'atteinte sinusienne lors d'un épisode d'ONM maxillaire postérieure. Elle décrit un taux d'atteinte sinusienne de 43%, largement inférieur à ce que l'on retrouve ici. Notons tout de même que cette étude inclut toutes les atteintes maxillaires, et non pas seulement les atteintes maxillaires postérieures. Néanmoins, on retrouve des chiffres similaires entre le taux de CBS et le taux de sinusite (40,6% contre 35,8% dans la littérature) (Mast et al. 2012).

Si l'on s'intéresse au stade des ONM, notre étude regroupe une majorité de stades 3. Ceci s'explique par la définition même du stade 3 : peu importe l'étendue ou la symptomatologie associée, une atteinte sinusienne et/ou une CBS catégorise l'ONM en stade 3.

La littérature montre, par des études rétrospectives et prospectives, que les ONM de stade 3 sont celles qui répondent le mieux à la thérapeutique chirurgicale. C'est notre cas ici ; seules deux ONM ont été prises en charge uniquement médicalement, les autres ayant bénéficié d'un geste chirurgical. On obtient ici une cicatrisation de ces interventions chirurgicales de 27 cas sur 30, soit 90% de taux de cicatrisation en cas d'intervention chirurgicale, quelle qu'elle soit.

Ce taux est relativement élevé en comparaison de ce que l'on peut retrouver dans la littérature : l'étude d'Aljohani en 2018 retrouve 71% de cicatrisation post-chirurgicale pour des ONM dues au dénosumab, 80% dans celle de Hoefert en 2018 (Hoefert et al. 2017; Aljohani et al. 2018).

Dans notre étude, nous avons pris en compte la taille du séquestre. Cette donnée est rarement prise en compte mais a été trouvée dans une étude. Cependant, la source de

mesure du séquestre n'est pas mentionnée et il n'y pas de recherche d'association entre la taille du séquestre et la cicatrisation (Voss et al. 2016). Même si 2 des 3 ONM n'ayant pas cicatrisé avaient une étendue supérieure à 15mm, il semble difficile ici de tirer des conclusions quant au lien entre l'étendue de l'ONM et le taux de cicatrisation. Gardons tout de même à l'esprit que l'étendue peut être considéré à première vue comme un facteur direct (plus l'ONM est étendue, moins bonne sera la cicatrisation) mais également comme un facteur indirect (la technique chirurgicale sera différente, avec un recours plus systématique à la boule de Bichat par exemple).

Mesurer la taille de l'atteinte peut être difficile, notamment en rétrospectif, où la donnée n'est que rarement inscrite dans les dossiers médicaux. La mesure la plus fiable serait en préopératoire, à l'aide d'une sonde graduée par exemple, mais il s'agit d'une étape rarement faite. Un substitut à cela est de mesurer l'atteinte sur une imagerie tridimensionnelle, ou la mesure de la pièce anatomopathologique sur le compte-rendu. Ces deux méthodes nous apparaissent de fiabilités équivalentes et aisément disponibles.

L'objectif de cette étude préliminaire étant de poser les bases d'une future étude prospective, il apparaît important d'inclure dans les données la mesure systématique de l'atteinte sur l'imagerie tridimensionnelle. En effet, ce type d'imagerie est obligatoirement réalisé en préopératoire et donc facilement disponible.

Les différentes techniques chirurgicales utilisées dans les études sont comparables à celles utilisées dans notre étude (lambeau, boule de Bichat, approche conservatrice). Cependant, l'utilisation de PRF peu mentionnée dans la littérature alors que la moitié de nos cas sont traités à l'aide de ce procédé. Le taux de cicatrisation, lorsqu'il est indiqué, est similaire au notre (90,6% contre 91,7% dans la littérature) avec une indication d'utiliser la boule de Bichat en seconde intention (Voss et al. 2016). Notons l'utilisation exclusive de la boule de Bichat, le taux de cicatrisation chute à 66,7% dans la publication de trois cas isolés (Gallego et al. 2012). De plus, aucune indication n'a été fournie en ce qui concerne la suspension ou non du traitement anti-résorbeur osseux pendant la prise en charge thérapeutique.

En effet, si l'on s'intéresse à ce dernier paramètre, il est largement débattu dans la littérature. L'objectif de cette suspension est de ne pas aggraver et grever le pronostic, en augmentant un peu plus la dose cumulée. Les partisans de la poursuite du traitement argumente que la demie-vie osseuse de ces thérapeutiques étant tellement longues, la

suspension n'a pas de sens, et fait courir un risque métastatique et hypercalcémique au patient. Notons ici que les 3 patients n'ayant pas cicatrisé avait bénéficié d'une suspension de traitement.

Ces 3 patients étaient traités par dénosumab, dont le mécanisme d'action, et donc la demi-vie osseuse, est différente des BP. Des études sont nécessaires pour déterminer si ce « drug holiday » présente un intérêt (et des risques) différent selon que le patient soit traité par dénosumab ou BP.

## 7. Conclusion

L'ONM, initialement décrite comme due aux BP en 2008 par Marx, semble finalement être une entité multiple, faite de sous-catégories : dénosumab et/ou BP, voire anti-angiogéniques, stade 0 ou stade 3, mandibulaire ou maxillaire... Autant de catégories qui ont une influence sur la prise en charge et la possibilité d'une cicatrisation. Il apparaît donc essentiel d'analyser ces ONM en sous-catégorie, pour affiner leurs prises en charge. C'est dans cette optique que nous avons réalisé cette étude rétrospective sur les ONM maxillaires postérieures.

Sur 32 cas répertoriés, on retrouve un taux de cicatrisation très satisfaisant, avec uniquement 3 cas non cicatrisés.

Notre taux de cicatrisation, bien qu'élevé, ne permet pas d'établir un consensus de prise en charge de cette entité. En effet, beaucoup de biais sont à prendre en compte. Les données manquantes, le faible échantillon ainsi que la répartition inéquitable des différentes caractéristiques étudiées et des thérapeutiques ne permettent pas de conclure sur une prise en charge standardisée.

Néanmoins, le recours aux PRF montre des résultats encourageants et constitue une voie d'avenir dans la prise en charge de ces lésions.

Il apparaît ici essentiel de poursuivre ces investigations avec une étude prospective, reprenant les éléments qui, dans cette étude ou la littérature, semblent avoir une influence sur la cicatrisation : la ou les molécules impliquées, la durée de traitement anti-résorptif avant diagnostic de l'ONM, la suspension ou non du traitement, l'étendue de la lésion, l'atteinte sinusienne, le choix de la prise en charge, chirurgicale ou médicale, et lorsque celle-ci est chirurgicale, la technique retenue.

## 8. Bibliographie

Abuabara A, Cortez ALV, Passeri LA, de Moraes M, Moreira RWF. Evaluation of different treatments for oroantral/oronasal communications: experience of 112 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 févr 2006;35(2):155-8.

Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Cranio-Maxillofac Surg.* sept 2018;46(9):1515-25.

Baumann A, Ewers R. Application of the buccal fat pad in oral reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1 avr 2000;58(4):389-92.

Berrone M, Florindi FU, Carbone V, Aldiano C, Pentenero M. Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Posterior Maxilla: Surgical Treatment Using a Pedicled Buccal Fat Pad Flap: Case Reports. *J Oral Maxillofac Surg.* nov 2015;73(11):2082-6.

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

Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 1 févr 2014;10(2):257-75.

Coello-Suanzes JA, Rollon-Ugalde V, Castaño-Seiquer A, Lledo-Villar E, Herce-Lopez J, Infante-Cossio P, et al. Preventive dental management of osteonecrosis of the jaws related to zoledronic acid treatment. *Oral Dis.* 2018;24(6):1029-36.

Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the Maxilla and Mandible in Patients with Advanced Cancer Treated with Bisphosphonate Therapy. *The Oncologist.* août 2008;13(8):911-20.

Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed Variant of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *Am J Med.* 1 nov 2010;123(11):1060-4.

Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1 août 2010;136(8):1117-24.

Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mai 2015;44(5):568-85.

Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megias J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2012;e236-41.

Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 juill 2010;122(1):181-8.

Gülşen U, Şentürk MF, Mehdiyev İ. Flap-free treatment of an oroantral communication with platelet-rich fibrin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1 juill 2016;54(6):702-3.

Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* déc 2012;66(12):1139-46.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(3):155-60.

Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 1 nov 2011;142(11):1243-51.

Hindawi M, Bainton R, Srinivasan D. Non-surgical management of stage 3 bisphosphonate-related oroantral fistula. *Br J Oral Maxillofac Surg.* juill 2011;49(5):e16-7.

Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Cranio-Maxillofac Surg.* avr 2017;45(4):570-8.

Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* janv 2017;35(1):6-19.

Jobke B, Milovanovic P, Amling M, Busse B. Bisphosphonate-osteoclasts: Changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. *Bone.* 1 févr 2014;59:37-43.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 19 juill 2007;22(10):1479-91.

Kikuri T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, et al. Cell-Based Immunotherapy With Mesenchymal Stem Cells Cures Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-like Disease in Mice. *J Bone Miner Res.* juill 2010;25(7):1668-79.

Kuroshima S, Go V-AA, Yamashita J. Increased Numbers of Nonattached Osteoclasts After Long-Term Zoledronic Acid Therapy in Mice. *Endocrinology*. 1 janv 2012;153(1):17-28.

Kuroshima S, Mecano RB, Tanoue R, Koi K, Yamashita J. Distinctive Tooth-Extraction Socket Healing: Bisphosphonate Versus Parathyroid Hormone Therapy. *J Periodontol*. janv 2014;85(1):24-33.

Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T. Transplantation of Noncultured Stromal Vascular Fraction Cells of Adipose Tissue Ameliorates Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions in Mice. *J Bone Miner Res*. 2018;33(1):154-66.

Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Literature Review. *J Oral Biosci*. 14 mai 2019;

Kuroshima S, Yamashita J. Chemotherapeutic and antiresorptive combination therapy suppressed lymphangiogenesis and induced osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone*. sept 2013;56(1):101-9.

Laroche M. Dénosumab : traitement à vie de l'ostéoporose ? *Presse Médicale*. 1 janv 2016;45(1):4-6.

Lerat J, Aubry K, Brie J, Perez A-F, Orsel S, Bessede J-P. Communications bucco-naso-sinusiennes. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesor20-56402* [Internet]. 14 déc 2010 [cité 2 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.rproxy.sc.univ-paris-diderot.fr/article/276381/resultatrecherche/1>

Lesclous P, Abi Najm S, Carrel J-P, Baroukh B, Lombardi T, Willi J-P, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone*. nov 2009;45(5):843-52.

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

Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. déc 2007;65(12):2397-410.

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

Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, et al. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofac Surg*. oct 2012;40(7):568-71.

Oladejo O, Fu B, Sharp H, Hendy C. Oroantral fistula from bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *J Surg Case Rep*. 1 juill 2010;2010(5):2-2.

Pandikanda R, Singh R, Patil V, Sharma M, Shankar K. Flapless closure of oro-antral communication with PRF membrane and composite of PRF and collagen – a technical note. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. déc 2018;S2468785518302830.

Perez R, Baaroun V, Lescaille G. Ostéonécroses des mâchoires, est-ce une fatalité ? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018;255-60.

Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. :9.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. oct 2014;72(10):1938-56.

Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol*. 1 nov 2014;50(11):1049-57.

Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. juill 2011;49(1):2-19.

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 1 mai 2012;23(5):1341-7.

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

Semur F, Seigneure J-B. Complications des avulsions dentaires : prophylaxie et traitement. [Wwwem-Premiumcomdatatraitement.com/28-53484](http://www-em-premium-com.datatraitement.com/28-53484) [Internet]. 22 déc 2016 [cité 2 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.rproxy.sc.univ-paris-diderot.fr/article/1097992/resultatrecherche/2>

Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2010;122(1):189-91.

Voss PJ, Vargas Soto G, Schmelzeisen R, Izumi K, Stricker A, Bittermann G, et al. Sinusitis and oroantral fistula in patients with bisphosphonate-associated necrosis of the maxilla. *Head Face Med*. déc 2016;12(1):3.

Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med*. 1 janv 2009;360(1):53-62.

Zhang Q, Atsuta I, Liu S, Chen C, Shi S, Shi S, et al. IL-17–Mediated M1/M2 Macrophage Alteration Contributes to Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Clin Cancer Res*. 15 juin 2013;19(12):3176-88.

Zhu W, Xu R, Du J, Fu Y, Li S, Zhang P, et al. Zoledronic acid promotes TLR-4-mediated M1 macrophage polarization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *FASEB J.* 9 janv 2019;33(4):5208-19.

**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être  
considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune  
approbation ni improbation de la faculté de Chirurgie Dentaire**

**GUENASSIA Danny. CICATRISATION DES OSTEONECROSES DES MACHOIRES MEDICAMENTEUSES MAXILLAIRES POSTERIEURES : ETUDE PRELIMINAIRE. 2020. 55 p. : ill. , tabl. Réf. Biblio. : 49-53.**

**Sous la direction de Mme la Docteure Vanessa BAAROUN**

**Th : Chir Dent. : Université de Paris : 2020**

---

**Résumé :**

Depuis plusieurs années l'ostéonécrose des mâchoires médicamenteuse a été considérée comme l'effet indésirable majeur de l'administration de traitement anti-résorptif tel que le Biphosphonates ou le Dénosumab. Cet effet indésirable est rencontré dans le cadre du traitement de pathologies bénignes (ostéoporose, maladie de Paget...) comme malignes (métastases osseuses).

Lorsque l'ostéonécrose médicamenteuse des mâchoires touche le maxillaire postérieur, il existe un risque de créer une atteinte sinusienne voire une communication bucco-sinusienne. Le but de la prise en charge sera donc d'éliminer le tissu nécrosé ainsi que, si nécessaire, de traiter l'atteinte sinusienne.

L'objectif de cette thèse, via une revue de la littérature et la réalisation d'une étude rétrospective, est de caractériser et comparer les différentes prises en charges de cette entité. Ce travail nous permettra de mettre en évidence quelle est la thérapeutique qui présente le meilleur taux de cicatrisation.

---

**Discipline :** Chirurgie Buccale

---

**Mots clés français (fMeSH et Rameau) :** Diphosphonates (FMeSH), dénosumab (FMeSH), ostéonécrose de la mâchoire associée au biphosphonates (FMeSH), Fistule buccosinusienne (FMeSH), Fibrine riche en plaquettes (FMeSH), Boule de Bichat

---

**TITRE en anglais : Healing of medicated-related osteonecrosis of the jaw of the posterior maxilla : Preliminary study**

---

**English keywords (MeSH) :** Diphosphonates (MeSH), denosumab (MeSH), bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (MeSH), medicated-related osteonecrosis of the jaw, oroantral fistula (MeSH), platelet-rich fibrin (MeSH), buccal fat pad

Université de Paris  
UFR d'odontologie  
5, rue Garancière  
75006 Paris