

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Constantine 3 & Salah Boubnider



Faculté de Médecine
Département de Médecine Dentaire



OSTÉONÉCROSES DES MAXILLAIRES INDUITES
PAR LES BISPHOSPHONATES
-ÉTUDE PROSPECTIVE -

Soutenue publiquement le 07 juillet 2022

THESE

Présentée pour l'obtention du
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
En Pathologie et Chirurgie Buccales
Par

Soumia YKHLEF

Maître Assistante en Pathologie et Chirurgie Buccales

Devant le Jury Composé de :

Pr FATMA BOUZOUINA	Présidente	Professeur	Université d'Oran
Pr AICHA DJEMAA-BENDJAZIA	Examinatrice	Professeur	Université de Constantine 3
Pr MOUNIA GUEHRIA	Examinatrice	Professeur	Université d'Annaba
Pr SORAYA AIDOUUD	Co-directrice	Professeur	Université de Constantine 3
Pr SAMIA DEBACHE	Directrice	Professeur	Université de Constantine 3

Année Universitaire

2021/2022

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Constantine 3 & Salah Boubnider



Faculté de Médecine
Département de Médecine Dentaire



N° de Série :
N° d'Ordre

OSTEONECROSES DES MAXILLAIRES INDUITES
PAR LES BISPHOSPHONATES
-ÉTUDE PROSPECTIVE-

Soutenue publiquement le 07 juillet 2022

THESE

Présentée pour l'obtention du
Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales
En Pathologie et Chirurgie Buccales

Par

Soumia YKHLEF

Maître Assistante en Pathologie et Chirurgie Buccales

Devant le Jury Composé de :

Pr FATMA BOUZOUINA	Présidente	Professeur	Université d'Oran
Pr AICHA DJEMAA-BENDJAZIA	Examinatrice	Professeur	Université de Constantine 3
Pr MOUNIA GUEHRIA	Examinatrice	Professeur	Université d'Annaba
Pr SORAYA AIDOUUD	Co-directrice	Professeur	Université de Constantine 3
Pr SAMIA DEBACHE	Directrice	Professeur	Université de Constantine 3

Année Universitaire
2021/2022

REMERCIEMENTS & DEDICACES

Avant tout nous remercions le DIEU tout puissant,
Le miséricordieux,
de nous avoir donné la force, la santé et la volonté nécessaires
pour accomplir ce travail.

A Madame la présidente du jury Professeur BOUZOUINA Fatma

*Nous avons été touché par votre rigueur scientifique, vos qualités
humaines ainsi que votre disponibilité.*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un
grand honneur et nous sommes très reconnaissant de bien
vouloir porter intérêt à ce travail et l'enrichir par vos
propositions.*

Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame le Professeur DJEMAA Aicha

*Nous vous remercions d'avoir accepté d'être membre de ce jury et
de vouloir juger notre travail.*

*Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et
reconnaissance.*

A Madame le Professeur Guehria Mounia

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence et
d'avoir accepté aimablement de juger cette thèse.*

Veuillez trouver ici l'expression de notre entière sympathie .

A Madame le Professeur Debache Samia la directrice de thèse

*Votre rigueur scientifique, votre large expérience, vos critiques
pertinentes, vos précieux conseils, et vos qualités humaines font de
vous un grand maître .*

*Nous vous remercions pour votre aide très précieuse que vous
nous avez apportée tout au long de la réalisation de cette thèse.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre
estime .*

A madame le professeur Aidoud Soraya co-directrice de thèse

*Nous vous remercions pour votre implication dans le travail,
votre patience, votre compétence pédagogique et de tous vos bons
conseils prodigués au cours de nos années d'étude.*

*Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre
reconnaissance et d'assurance de notre profond respect.*

Je dédie ce travail

A ma défunte mère : tu nous manques beaucoup maman car il n'y a pas de mot pour décrire les sacrifices que tu as fait pour nous. J'aurais aimé que tu sois là avec moi pour assister à ma soutenance, mais je pense que tu es dans un endroit mieux que le nôtre. Que ton âme repose en paix.

A mon père : tu es un père formidable, tu as été pour moi un exemple de père respectueux et honnête. Je voudrais te remercier pour tous ce que tu as fait pour nous.

A mon mari : je ne trouve pas les mot pour te remercier, mais saches une chose que tu étais à mes cotés dans les moments les plus difficiles de ma vie.

A mes enfants : Ahmed, Mustapha, Malek que dieux vous bénisse et vous garde en bonne santé.

A mes frères et mes sœurs : merci pour vos prières, vos encouragements et vos conseils.

A toutes mes amies : Amina Hakima, Hadjira, Wassila, Senia, Imen, F. Bisseem qui m'ont toujours soutenu et m'ont encouragé durant toute ces années à réaliser ce travail.

A la mémoire de mon amie : Sabrina T.J.R

A notre conservatrice de la bibliothèque madame Ferial : je vous remercie pour votre soutien et vos conseils.

Profonde reconnaissance :

Professeur Fatima B.C.V.A.D.A.M

Professeur Parika S.S.L.H.M.A.P.S

Professeur Nadia G.H.C.D.B.A.N.E

Professeur Malika N.E.F.F.S.L

Professeur Nawel N.S.J.S.H

A tous les enseignants et personnel du Département de Médecine Dentaire : Merci infiniment

A tout le personnel du service de pathologie et chirurgie buccale et chirurgie buccale : Amar, Farida, Khadija, Soumia, Yacine, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A tous les résidents je vous souhaite pleine de réussite et bonne chance.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	XV
Liste des tableaux.....	XX
Liste des abréviations.....	XXII
Résumé	XXIV
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LITTERATURE	
INTRODUCTION	2
1. PHYSIOLOGIE DU REMODELAGE OSSEUX	
1.1. Anatomie du squelette facial	5
1.1.1. Mandibule.....	5
1.1.2. Massif facial.....	5
1.1.3. Os alvéolaire.....	6
1.2. Structure du tissu osseux	6
1.2.1. Texture	6
1.2.1.1. Tissu osseux non lamellaire : tissu fibreux ou wovenbone.....	6
1.2.1.2. Tissu osseux lamellaire : Os mature ou amellar bone.....	7
1.3. Structure histologique du tissu osseux	7
1.3.1. Périoste	7
1.3.2. Os cortical ou l'os compact	7
1.3.3. Os trabéculaire ou l'os spongieux	7
1.3.4. Vascularisation et innervation du tissu osseux	8
1.4. Composition du tissu osseux	8
1.4.1. Matrice osseuse organique	8
1.4.2. Matrice osseuse inorganique minérale.....	9
1.4.3. Cellules osseuses	9
1.4.3.1. Ostéoclastes.....	9
1.4.3.2. Ostéoblastes	10
1.4.3.3. Ostéocytes	10
1.4.3.4. Cellules bordantes	10
1.5. Remodelage du tissu osseux	10
1.5.1. Etapes du remodelage osseux	10
1.5.1.1. Phase d'activation	11
1.5.1.2. Phase de résorption	11
1.5.1.3. Phase d'inversion	11
1.5.1.4. Phase de formation	11
1.5.2. Remodelage de l'os cortical et de l'os spongieux	12
1.5.3. Relation entre la vascularisation osseuse et le remodelage osseux	12
2. BIPHOSPHONATES	
2.1. Historique	13
2.2. Structure chimique	13
2.2.1. Effets physico-chimiques	14
2.2.2. Relation structure-activité	14
2.3. Classification des Bisphosphonates	14

TABLE DES MATIERES

2.3.1. Bisphosphonates sans groupement amino-BPs :(1 ^{ere} génération)	14
2.3.2. Amino-bisphosphonates : (2 ^{eme} , 3 ^{eme} générations)	14
2.4. Différentes formes moléculaires	15
2.5. Propriétés pharmacocinétiques des bisphosphonates	17
2.5.1. Mode d'administration	17
2.5.1.1. Absorption	17
2.5.1.2. Distribution	17
2.5.1.3. Métabolisme	18
2.5.1.4. Excrétion	18
2.6. Mécanisme d'action des Bisphosphonates	18
2.6.1. Mécanisme d'action tissulaire	18
2.6.1.1. Inhibition de la minéralisation osseuse	18
2.6.1.2. Inhibition de la résorption osseuse	18
2.6.1.3. Effet sur la formation osseuse	18
2.6.1.4. Effet sur l'angiogenèse	18
2.6.1.5. Propriété anti-tumorale	18
2.6.2. Mécanisme d'action cellulaire	19
2.6.2.1. Effets des bisphosphonates sur les ostéoclastes	19
2.6.2.2. Effets des bisphosphonates sur les ostéocytes	19
2.6.2.3. Effets des bisphosphonates sur les ostéoblastes	19
2.6.3 Mécanisme d'action moléculaire	19
2.6.3.1. Inhibition de l'activité des ostéoclastes par les BPs non-azotés	20
2.6.3.2. Inhibition de la voie du mévalonate par les BPs azotés	20
2.7. Indications thérapeutiques des Bisphosphonates	21
2.7.1. Indications des BPs dans les pathologies malignes	21
2.7.1.1. Myélome multiple	21
2.7.1.2. Hypercalcémie	21
2.7.1.3. Adénocarcinome de la prostate	21
2.7.1.4. Cancer du poumon	22
2.7.1.5. Carcinome du sein	22
2.7.2. Indications des BPs dans les pathologies bénignes	22
2.7.2.1. Maladie de Paget	22
2.7.2.2. Ostéoporose	22
2.8. Effets indésirables des Bisphosphonates	23
2.8.1. Effets indésirables syndrome pseudo-grippal	23
2.8.2. Effets indésirables gastro-intestinaux	23
2.8.3. Effets indésirables oculaires	23
2.8.4. Effets indésirables musculo-squelettiques	23
2.8.5. Effets indésirables neurologiques.....	23
2.8.6. Réaction d'hypersensibilité et réactions cutanées	23
2.8.7. Effets indésirables rénaux	23
2.8.8. Effets indésirables hypocalcémie	24
2.8.9. Fractures fémorales atypiques	24

2.8.10. Ostéonécrose des maxillaires	24
3. OSTEONECROSES DES MAXILLAIRES INDUITES PAR LES BISPHOSPHONATES	
3.1. Historique	24
3.2. Nomenclature et définition	25
3.3. Epidémiologie	26
3.3.1. Incidence de l'ONM dans les pathologies malignes	27
3.3.2. Incidence de l'ONM chez les pathologies bénignes	29
3.4. Physiopathologie de l'ONM	29
3.4.1. Première théorie inhibition ostéoclastique et diminution du remodelage osseux	30
3.4.2. Deuxième théorie anti-angiogénique	31
3.4.3. Troisième théorie infectieuse et /ou inflammatoire	31
3.4.4. Quatrième théorie toxicité des tissus mous	32
3.5. Facteurs de risque de survenue des ONM	34
3.5.1. Facteurs de risque liés aux traitements BPs	34
3.5.1.1. Type et puissance de la molécule BPs	34
3.5.1.2. Voie d'administration	35
3.5.1.3. Durée d'exposition et dose cumulée	35
3.5.2 Facteurs de risque généraux	35
3.5.2.1. Liés aux traitements médicamenteux associés	35
3.5.2.2. Liés à la maladie primitive	36
3.5.2.3. Liés à la maladie co-morbide	36
3.5.2.4. Liés aux patients	37
3.5.2.5. Facteurs génétiques et population à risque	37
3.5.3. Facteurs de risque locaux	37
3.5.3.1. Niveau d'hygiène buccale	37
3.5.3.2. Addiction tabagique	37
3.5.3.3. Lésions préexistantes	37
3.5.3.4. Gestes chirurgicaux	38
3.5.3.5. Anatomie des reliefs osseux	39
3.5.3.6. Prothèse traumatisante	39
3.6. Diagnostic des ostéonécroses des maxillaires liées aux BPs	39
3.6.1. Diagnostic clinique	39
3.6.2. Caractéristiques cliniques et localisation de l'ONM	40
3.6.3. Complication majeure de l'ONM	41
3.6.4. Evolution	41
3.6.5. Diagnostic différentiel	42
3.6.6. Classification des ONM	42
3.6.6.1. Classification de Ruggiero et al 2006	43
3.6.6.2. Classification de l'AAOMS 2009	43
3.6.6.3. Classification clinique et scanographique de Vieillard 2007	44
3.6.6.4. Classification clinique de Patel et al 2012	45
3.6.6.5. Classification de Bedogni et al 2012	45

TABLE DES MATIERES

3.6.6.6. Classification de l'AAOMS 2014	46
3.7. Examens complémentaires	47
3.7.1. Examens radiographiques	47
3.7.2. Examen histologique	52
3.7.3. Examen microbiologique	53
3.7.4. Examens biologiques	53
4. RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS BPs	
4.1 Classification des patients à risque	55
4.2. Prévention de l'ONM chez les patients à risque faible	55
4.2.1. Prévention de l'ONM avant et pendant l'instauration du traitement par BPs Oraux ou IV	55
4.2.2. Recommandations actuelles chez les patients à risque faible	57
4.3. Prévention de l'ONM chez les patients à risque élevé	60
4.3.1. Prévention de l'ONM avant l'instauration du traitement par BPs IV	60
4.3.2. Prévention de l'ONM pendant l'instauration du traitement par BPs IV	61
4.3.3. Prévention de l'ONM après l'instauration du traitement par BPs IV	63
4.3.4. Recommandations actuelles de la prise en charge des patients à risque élevé	64
4.4. Stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'ONM avérée	68
4.4.1. Recommandations actuelles de la prise en charge de l'ONM	68
4.4.2. Approche thérapeutique proprement dite	71
4.4.2.1. Approche conservatrice	71
4.4.2.1.1. Bains de bouche antiseptique	71
4.4.2.1.2. Antibiotiques	71
4.4.2.1.3. Analgésiques	72
4.4.2.1.4. Interruption du traitement par BPs	72
4.4.2.1.5. Recommandations actuelles de l'approche conservatrice	73
4.4.2.2. Approche chirurgicale	75
4.4.2.2.1. Chirurgie conservatrice	75
4.4.2.2.2. Chirurgie interruptrice	76
4.4.2.2.3. Chirurgie guidée par Fluorescence	78
4.4.2.2.4. Chirurgie par piezochirurgie	79
4.4.2.2.5. Chirurgie par laser Er-Yag	80
4.4.2.3. Techniques adjuvantes aux traitements chirurgicaux	80
4.4.2.3.1. Oxygénothérapie hyperbare	80
4.4.2.3.2. Ozonothérapie	81
4.4.2.3.3. PRP	82
4.4.2.3.4. Laser	82
4.4.2.3.5. Pentoxifylline et α Tocophérol	83
4.4.2.3.6. Tériparatide	83

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PROSPECTIVE

PROBLEMATIQUE	86
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	87
1.1 Objectif principal	87
1.2. Objectifs secondaires	87
2. MATERIELS ET METHODES	87
2.1. Matériels	87
2.1.1. Population d'étude	87
2.1.2. Population cible	88
2.1.3 Définition du cas	88
2.1.4. Critères d'inclusion	89
2.1.5. Critères de non inclusion	89
2.2. Méthodes	89
2.2.1 Type d'étude	89
2.2.2 Lieu d'étude	89
2.2.3 Echantillon d'étude	89
2.2.4 Déroulement de l'étude	89
2.2.4.1. Phase pré-enquête	89
2.2.4.2 Phase d'enquête	90
2.2.4.3. Collecte des données	90
2.2.4.4 Délai de recueil des données	90
2.2.4.5 Support de recueil des données	91
2.2.4.6 Taille de l'échantillon	91
2.2.5. Moyens	91
2.2.5.1 Personnel	91
2.2.5.2. Moyens matériels utilisés	91
Matériels nécessaires pour l'étude	91
* Lors de l'enquête	91
*Lors de la prise en charge des patients	92
2.2.5.3. Données à recueillir	92
*Saisie des données	92
*Gestion des références bibliographiques	92
2.2.6. Analyse statistique des données	92
2.2.6.1. Taux d'incidence	92
2.2.6.2. Densité d'incidence	92
2.2.6.3. Outils statistiques	93
2.2.7. Approbation éthique	93
2.2.8. Critères de diagnostic, facteurs de risques et protocoles utilisés dans la prise en charge thérapeutique	
2.2.8.1. Critères de diagnostic des ONM	93
2.2.8.2. Facteurs de risque ONM	94
2.2.8.3. Modalités de prise en charge	94

TABLE DES MATIERES

3. RESULTATS	
3.1. Caractéristiques de la population étudiée	102
3.1.1. Répartition des patients selon l'année de recrutement	102
3.1.2. Répartition des patients selon l'activité professionnelle	102
3.1.3. Répartition des patients selon la résidence	103
3.1.4. Répartition des patients selon le sexe	103
3.1.5. Répartition des patients selon l'âge	104
3.1.6. Répartition des patients selon la maladie co-morbide	104
3.1.7. Répartition des patients selon la pathologie primitive	105
3.1.8. Répartition des patients selon le traitement anticancéreux	105
3.1.9. Répartition des patients selon les molécules administrées des BPs.....	106
3.1.10. Répartition des patients selon la voie d'administration de la molécule	106
3.1.11. Répartition des patients selon la durée d'administration des BPs	107
3.1.12. Répartition des patients en fonction de la connaissance de la relation entre l'ONM et le traitement par BPs	107
3.2. Aspect épidémiologique	108
3.2.1 Estimer l'incidence de l'ONM	108
3.2.2. Identifier les facteurs de risque de l'ONM	108
3.2.2.1. Répartition de l'ONM selon l'âge	108
3.2.2.2. Répartition de l'ONM selon le sexe	109
3.2.2.3. Répartition de l'ONM selon la pathologie primitive	110
3.2.2.4. Répartition de l'ONM selon le traitement anti-cancéreux	111
3.2.2.5. Répartition de l'ONM selon le type des molécules administrées BPs	111
3.2.2.6. Répartition de l'ONM selon la voie d'administration	112
3.2.2.7. Répartition de l'ONM selon le délai de survenue après exposition aux BPs	112
3.2.2.8. Répartition de l'ONM selon la durée d'administration des BPs	113
3.2.2.9. Relation entre la durée d'exposition et la survenue de l'ONM	114
3.2.2.10. Relation entre la dose cumulée et la survenue de l'ONM	114
3.2.2.11. Relation entre la dose cumulée, la durée d'exposition et la survenue de l'ONM	115
3.2.2.12. Répartition de l'ONM selon la maladie co-morbide	115
3.2.2.13. Relation entre le diabète et la survenue de l'ONM	116
3.2.2.14. Répartition de l'ONM selon l'hygiène buccale	116
3.2.2.15. Répartition de l'ONM selon le tabac, et l'alcool	117
3.2.2.16. Répartition de l'ONM selon le facteur déclenchant	117
3.2.2.17. Relation entre l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM	118
3.2.2.18. Répartition de l'ONM spontanée	118
3.2.2.19. Tableau récapitulatif des facteurs de risque chez les patients avec ONM et sans ONM	119
3.3. Etude clinique de l'ONM	119
3.3.1. Répartition de l'ONM selon la localisation	119
3.3.2 Répartition de l'ONM selon le nombre de sites d'ONM	120
3.3.3 Répartition de l'ONM selon le stade évolutif	120

TABLE DES MATIERES

3.3.4 Répartition de l'ONM selon les manifestations cliniques	121
3.4 Etude para clinique de l'ONM	121
3.4.1 Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques	121
3.4.1.1. Orthopantomogramme	121
3.4.1.2. Radiographie intrabuccale	122
3.4.1.3. Scintigraphie	122
3.4.1.4. Tomodensitométrie	123
3.4.2. Répartition de l'ONM selon l'examen microbiologique	124
3.4.3. Répartition de l'ONM selon l'examen histopathologique	124
3.5. Modalités thérapeutiques de prise en charge de l'ONM	125
3.5.1. Répartition de l'ONM selon l'approche conservatrice	125
3.5.1.1. Répartition de l'ONM selon la prescription de bain de bouche antiseptique	125
3.5.1.2. Répartition de l'ONM en fonction des antalgiques prescrits	125
3.5.1.3. Répartition de l'ONM selon les antibiotiques prescrits	126
3.5.1.4. Répartition de l'ONM selon la durée de prise des antibiotiques	126
3.5.1.5. Répartition de l'ONM selon l'interruption ou non du traitement par BPs	127
3.5.2 Répartition de l'ONM selon l'approche chirurgicale	127
3.5.2.1 Répartition de l'ONM selon le débridement superficiel	127
3.5.2.2. Répartition de l'ONM selon la chirurgie conservatrice et radicale	128
3.5.2.3. Répartition de l'ONM selon le mode de la cicatrisation	128
3.5.2.4. Répartition de l'ONM selon la durée de guérison après l'acte chirurgical	129
3.5.2.5. Répartition de l'ONM selon le délai de suivi des patients	129
3.5.2.6. Relation entre la cicatrisation et l'interruption ou non du traitement par BPs	130
3.6. Présentation d'une série de cas cliniques	131
4 .DISCUSSION	168
4.1. Nature de l'étude	168
4.2. Taille de l'échantillon	168
4.3. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée	169
4.4. Aspects épidémiologiques	170
Incidence de l'ONM	170
4.4.1.1. Comparaison des résultats obtenus de notre étude avec les données épidémiologiques de la littérature	171
*Comparaison avec les études Maghrébines et Africaines	178
*Comparaison avec les études épidémiologiques Européennes	178
*Comparaison avec les études épidémiologiques Asiatiques.....	179
*Comparaison avec les études épidémiologiques Américaines	179
*Comparaison avec les études épidémiologiques Australiennes	181
4.4.1.2 Réflexion et analyse de l'incidence	181
4.4.2 Facteurs de risque de l'ONM	182
4.4.2.1. L'âge	183
4.4.2.2. Sexe	183
4.4.2.3. Pathologie primitive	184

TABLE DES MATIERES

4.4.2.4 Aminobisphosphonates	185
4.4.2.5. Délai moyen de survenue de l'ONM après exposition aux BPs	187
4.4.2.6. Chimiothérapie et les corticostéroïdes	189
4.4.2.7. Pathologie co-morbide	189
4.4.2.8 Facteur hygiène buccale	190
4.4.2.9. Tabac et alcool	190
4.4.2.10. Facteur déclenchant de l'ONM	190
*Extraction dentaire	190
* Maladie parodontale, infection dentaire et traitement endocanalaire	192
*Traumatismes dentaires	193
4.4.2.11. l'ONM spontanée	194
4.5. Etude clinique	194
4.5.1. Localisation	194
4.5.2. Répartition de l'ONM selon le nombre de sites	195
4.5.3. Répartition de l'ONM selon le stade évolutif	195
4.5.4. Répartition de l'ONM selon les manifestations cliniques	195
4.6. Etude paraclinique	196
4.6.1.Examen microbiologique	196
4.6.2. Examens radiologiques	196
4.6.3. Examen histopathologique	197
4.7. Modalités de prise en charge des ONM	198
4.7.1. Approche conservatrice.....	198
4.7.2. Approche chirurgicale	202
4.7.2.1 Interruption du traitement par BPs	203
4.7.2.2. Chirurgie conservatrice	204
4.7.2.3 Chirurgie radicale	205
4.7.2.4 Cicatrisation	205
4.7.2.5. Durée de guérison après l'acte	205
4.7.2.6. Délai de suivi des patients après cicatrisation	206
4.7.2.7. Relation entre la cicatrisation et l'interruption du traitement par BPs	206
Limites de l'étude	208
RECOMMANDATIONS GENERALES ET PERSPECTIVES	211
CONCLUSION	214
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	216
ANNEXES	
Annexe A : Questionnaire de recueil des données	237
Annexe B : Formulaire de consentement éclairé du patient	240
Annexe C : Fiche info	241

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de la mandibule, et du maxillaire	5
Figure 2 : Anatomie de l'os alvéolaire	6
Figure 3 : Structure histologique du tissu osseux	8
Figure 4 : Tissu cortical, le réseau alvéolaire (constitué de plaques et de piliers)	8
Figure 5 : Origine et évolution de l'ostéoclaste	9
Figure 6 : Phases de la résorption osseuse	9
Figure 7 : Origine de l'ostéoblaste et différents états métaboliques	10
Figure 8 : Cycle du remodelage osseux (couplage résorption-formation)	12
Figure 9 : Analogie de la structure des pyrophosphates et des BPs	13
Figure 10 : Deux types de liaisons des BPs au calcium	14
Figure 11 : Action des BPs et Denosumab sur la cellule tumorale	19
Figure 12 : Mécanisme d'action cellulaire et biochimique des BPs	20
Figure 13 : Capture d'écran de la base de donnée Pub Med, illustrant la recherche des études scientifiques concernant l'incidence des ONM liées aux BPs	27
Figure 14 : Capture d'écran de la base de données PubMed.concernant la physiopathogénie des ONM	30
Figure 15 : (a)Aspect de la mandibule et de la molaire chez un patient non traité par BP , (b) aspect de la canine et de l'os chez un patient traité par BP	31
Figure 16 : Mécanismes physiopathogéniques conduisant à la survenue des ONM	33
Figure 17 : Exposition osseuse maxillaire et mandibulaire	41
Figure 18 : Fistule muqueuse + exposition osseuse mandibulaire gauche	41
Figure 19 : Fistule muqueuse en regard de la 36	41
Figure 20 : Exposition osseuse maxillaire causée par Zométa pour une MM	42
Figure 21 : Exposition osseuse étendue du corps de l'hémi-mandibule gauche	42
Figure 22 : Fistule purulente en regard la 2 ^{ème} molaire inférieure	42
Figure 23 : Fistule bucco-cervicale (stade 3) chez un patient présentant MM	42
Figure 24 : Séquestre osseux mandibulaire	48
Figure 25 : Fracture pathologique mandibulaire	48
Figure 26 : Image radioclaire + élargissement desmodontal . Service de pathologie et chirurgie buccales	48
Figure 27 : Persistance des alvéoles chez une patiente atteinte d'un carcinome mammaire . Service de pathologie et chirurgie buccales	48
Figure 28 : TDM ,reconstruction tridimensionnelle. Séquestre osseux large du corps mandibulaire	49
Figure 29 : TDM, ONM mandibulaire droite, avec néovascularisation à la périphérie de la lésion (A), (B) Mandibule controlatérale saine	49
Figure 30 : TDM Reconstruction tridimensionnelle montrant un volumineux séquestre mandibulaire	50
Figure 31 : TDM montrant un séquestre mandibulaire	50
Figure 32 : TDM coupe axiale gros séquestre osseux symphysaire	50
Figure 33 : Hyperfixations mandibulaire droite	50
Figure 34 :IRM ;ONM mandibulaire (la flèche indique la région affectée par l'ONM).....	51

INDEX DES FIGURES

Figure 35: TEP Fixation mandibulaire droite	51
Figure 36: Examen histopathologique	53
Figure 37 : Histopathologie, nécrose osseuse avec infiltrats inflammatoires	53
Figure 38 : Séquestre volumineux ONM stade 3	76
Figure 39 : Hemi-mandibulectomie gauche , ONM stade 3	76
Figure 40 : Reconstruction mandibulaire avec un 5 lambeaux de Fibula	77
Figure 41 : Vue latérale de la jambe droite, le prélèvement d'un lambeau de Fibula	77
Figure 42 : Résection de la partie droite de la mandibule avec fixation d'une plaque d'ostéosynthèse	77
Figure 43 : Exposition de la plaque après une infection	77
Figure 44 : Prélèvement de tissu musculo-cutané au niveau du muscle grand pectoral et résultat final après mise en place du tissu de couverture	78
Figure 45 : Chirurgie guidée par fluorescence	79
Figure 46 : Appareil de piézochirurgie et différents inserts utilisés	80
Figure 47 : Patient dans une chambre hyperbare	81
Figure 48 : Etapes à suivre pour mettre en place PRF	82
Figure 49 : Prise en charge des patients candidats et sous traitements par BPs	84
Figure 50 : Diagramme résumant les facteurs de risque potentiels + évaluation du risque d'ONM.....	99
Figure 51 : Algorithme de gestion des patients atteints d'ONM avérée	100
Figure 52 : Prise en charge des patients candidats et sous BPs avec ou sans ONM avérée	101
Figure 53 : Répartition des patients selon l'année de recrutement dans l'étude	102
Figure 54 : Répartition des patients en fonction de l'activité socioprofessionnelle	102
Figure 55 : Répartition des patients en fonction de la résidence	103
Figure 56 : Répartition des patients par sexe	103
Figure 57 : Répartition des patients selon l'âge	104
Figure 58 : Répartition des patients en fonction de la comorbidité	104
Figure 59 : Répartition des patients en fonction de la pathologie primitive	105
Figure 60 : Répartition des patients selon le traitement anticancéreux	105
Figure 61 : Répartition des patients selon les molécules administrées,	106
Figure 62 : Répartition des patients en fonction de la voie d'administration	106
Figure 63: Répartition des patients selon la durée d'administration des BPs	107
Figure 64 : Répartition de la population en fonction de la connaissance de la relation entre l'ONM et les BPs	107
Figure 65 : Répartition de l'échantillon selon la présence de l'ONM	108
Figure 66: Répartition de l'ONM en fonction de l'âge	108
Figure 67: Répartition de l'ONM en fonction du sexe	109
Figure 68 : Répartition de l'ONM selon la pathologie primitive	110
Figure 69 : Répartition de l'ONM selon le traitement anticancéreux	111
Figure 70 : Répartition de l'ONM selon les molécules des BPs administrées	111
Figure 71: Répartition de l'ONM selon la voie d'administration	112

INDEX DES FIGURES

Figure 72 : Délai de survenue de l'ONM après exposition aux BP	112
Figure 73 : Répartition de l'ONM selon la durée d'administration des BPs	113
Figure 74 : Relation entre la durée d'exposition et la survenue de l'ONM	114
Figure 75 : Relation entre la durée cumulée et la survenue de l'ONM	114
Figure 76 : Relation entre la dose cumulée, la durée d'exposition et la survenue de l'ONM	115
Figure 77 : Répartition de l'ONM selon la pathologie co-morbide	115
Figure 78 : Relation entre le diabète et l'apparition de l'ONM	116
Figure 79 : Répartition de l'ONM selon l'hygiène buccale	116
Figure 80 : Répartition de l'ONM selon le tabac, l'alcool	117
Figure 81 : Répartition de l'ONM selon les facteurs déclenchant	117
Figure 82 : Relation entre l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM	118
Figure 83 : Répartition de l'ONM selon la localisation	119
Figure 84 : Répartition de l'ONM selon le nombre de sites	120
Figure 85 : Répartition de l'ONM selon le stade évolutif	120
Figure 86 : Répartition de l'ONM selon les manifestations cliniques	121
Figure 87 : Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques de l'OPT	121
Figure 88 : Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques de la radio intrabuccale	122
Figure 89 : Répartition de l'ONM selon la TDM prescrite	123
Figure 90 : Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques de la TDM	123
Figure 91 : Répartition de l'ONM selon les microorganismes identifiés	124
Figure 92 : Répartition de l'ONM selon l'examen histopathologique	124
Figure 93 : Répartition de l'ONM selon le BDB prescrit	125
Figure 94 : Répartition de l'ONM en fonction des antalgiques prescrits	125
Figure 95 : Répartition de l'ONM en fonction des antibiotiques prescrits	126
Figure 96 : Répartition de l'ONM selon la durée de prise des antibiotiques	126
Figure 97 : Répartition de l'ONM selon l'interruption ou non des BP	127
Figure 98 : Répartition de l'ONM en fonction de l'approche chirurgicale	128
Figure 99 : Répartition de l'ONM selon le mode de cicatrisation	128
Figure 100 : Répartition de l'ONM selon la durée de guérison après l'acte	129
Figure 101 : Répartition de l'ONM selon le délai de suivi des patients	129
Figure 102 : Relation entre la cicatrisation et l'interruption ou non du traitement par BP	130
Figure 103 : A,B,C,D ,Expositions osseuses Maxillaires et Mandibulaires (kc de la prostate métastatique)	132
Figure 104 : OPT montre persistance des alvéoles, une ostéolyse sites des PM>, et un séquestre mandibulaire	133
Figure 105 : TEP :Hyperfixation mandibulaire et maxillaire chez le même patient	133
Figure 106 : Examen histopathologique	134
Figure 107 : Illustrations des étapes de la chirurgie du site maxillaire : a- ONM maxillaire droite b- Sequestrectomie c-Sutures d- Gouttière de protection e- Cicatrisation partielle du site d'ONM f-Cicatrisation complète.....	135

Figure 108 : Illustration des étapes de la chirurgie du site mandibulaire a-b ONM mandibulaire c-d cicatrisation partielle c-Séquestre prélevé	136
Figure 109 : a,- ONM mandibulaire gauche ,b- Décollement du lambeau c- ONM mandibulaire gauche (avant traitement),d- cicatrisation complète (après traitement) e-ONM maxillaire gauche(avant traitement) f-cicatrisation complète(après traitement)	137
Figure 110 : a,b, Fistule muqueuse en regard de 36 obturée à l'amalgame (avant traitement)	138
Figure 111 : OPT et RVG a-L 'état de la dent obturée, b-c Après désobturation....	139
Figure 112 : a,b,c Coupe axiale lyse des bords alvéolaires vestibulaire et lingual d ; Reconstruction tridimensionnelle ,e f ; Coupe coronale et coupe sagittale lyse osseuse avec respect du bord basilaire	140
Figure 113 : AntibioGramme	141
Figure 114 : a, Avant l'extraction de la 36, b,c , après extraction de la 36+ curetage osseux ,d- cicatrisation complète e-Persistance des alvéoles du site de la 36	142
Figure 115 : a,b, Récidive de la l'infection après 3mois, c-d Après 24mois ,extension de la lésion avec exposition osseuse au niveau de la ligne mylohyoïdienne , e-lyse osseuse avec un séquestre	143
Figure 116 : a,b, Exposition osseuse + fistule muqueuse en regard de la 34, 35 (kc de la prostate métastatique)	144
Figure 117 : OPT et RVG: a,b Pas d'atteinte osseuse formation d'un séquestre....	145
Figure 118 :a,b Coupe histopathologique du même patient (service de pathologie et chirurgie buccales ,CHUC)	145
Figure 119 :a :Avant le traitement ,b :Après un débridement superficiel.....	147
Figure 120 : A, Extension de la lésion + fistule muqueuse B, OPT montre un séquestre entre la 35 et 37.....	147
Figure 121 : a,b Sequestrectomie, c, OPT montre un gros séquestre, d, Un séquestre prélevé	148
Figure 122 :A,B,C Tuméfaction génienne basse gauche(avant et après le traitement médical) D-Radio préliminaire :36 parodontolysée +lyse osseuse au niveau de la région mandibulaire gauche	149
Figure 123 : A,B :Fistule cutanée ,C D, exposition osseuse mandibulaire gauche, E Radio OPT persistance des alvéoles de la 36 avec image radio-opaque entourée d'un liseré radio claire	150
Figure 124 : A :AntibioGramme, B-Résultat histopathologique, C-D ;Coupe histopathologique de la nécrose osseuse + présence d'Actinomyces	151
Figure 125 : A ,B,C :1 ^{er} intervention chirurgicale ; Sequestrectomie mandibulaire gauche avec cicatrisation complète du site d'ONM ,D- Gros séquestre, E-Radio OPT après sequestrectomie	153
Figure 126 : A ;2 ^{eme} site d'ONM ,B- Irritation du pelvi linguale par l'os nécrosé ,C ;Sequestrectomie ,D ;Séquestre , E ; F; cicatrisation complète , G ; Radio OPT extension de l'ONM vers la région des PM	154
Figure 127 : Radiographie OPT de contrôle	154
Figure 128 : ONM sans exposition osseuse avec fistule productive stade 3	155

INDEX DES FIGURES

Figure 129: A-Radio initiale :13 extraite + persistance de l'alvéole 1an après l'extraction, B-site d'ONM :lyse osseuse + persistance des alvéoles de la 12,13 ..	156
Figure 130: A,B :ONM maxillaire ANT ,reconstitution tridimensionnelle , C :Coupe axiale ,séquestre mesurant 32×12×7 mm D-Coupe axiale, effraction de la base de la narine droite ,E-Coupe coronale (CBN)	157
Figure 131 : Antibiogramme.....	157
Figure 132 : Illustration des étapes de la chirurgie maxillaire du site de l'ONM sous AL A-ONM sans exposition osseuse B-Incision maxillaire, C-Décollement du lambeau+ Résection de l'os nécrosé ,D-Sutures E- Cicatrisation du site après 3 mois	159
Figure 133: 2 ^{eme} intervention chirurgicale de l'ONM sous AG , A, radio de contrôle, B ; cicatrisation complète avec disparition de la fistule muqueuse	160
Figure 134: A-B :ONM maxillaire droite stade 3	161
Figure 135 : A-B :OPT et TDM coupe axiale persistance de l'alvéole de la 14 1an après l'extraction , C,D Coupes axiale et coronale ,atteinte sinusienne , E ,F Coupe sagittale et reconstruction tridimensionnelle :persistance des alvéoles de la 14,15.....	162
Figure 136 : A- Antibiogramme ,B- Résultat histopathologique	162
Figure 137: A,B ;ONM maxillaire droite (avant traitement),C,D ;Maxillectomie sous AG(après traitement	163
Figure 138 : A ;ONM mandibulaire droite ,B ;OPT racines de la 45 ,46 ,C,D ; TDM, Coupe axiale ;ostéocondensation de la branche horizontale+ image de double contour, E, F ;3D et panorex image radioclaire appendue à l'apex de la 45,46, F ; après extractions dentaires	165
Figure 139 : ONM mandibulaire gauche avant et après le traitement	166

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux BPs utilisés en thérapeutique	15
Tableau 2 : Différentes formes moléculaires	15
Tableau 3 : Présentation des différents BPs	17
Tableau 4 : Pharmacocinétique des BPs	34
Tableau 5 : Classification de Ruggiero* et al 2006	43
Tableau 6 : Classification de l'AAOMS 2009	43
Tableau 7 : Classification clinique et scanographique de vieillard de 2007	44
Tableau 8 : Classification clinique de Patel et al 2012	45
Tableau 9 : Classification de Bedogni et al 2012	45
Tableau 10 : Classification de l'AAOMS 2014	46
Tableau 11 : Examens histopathologiques de certaines études	52
Tableau 12 : Classification des patients à risque	55
Tableau 13 : Recommandations de l'ANSM chez les patients à risque faible	57
Tableau 14 : Recommandations de l'AAOMS 2014 chez les patients à risque faible	58
Tableau 15 : Protocole suggéré par Marx pour la gestion des patients sous BP Oraux	59
Tableau 16 : Recommandations de l'AAOMS 2014 chez les patients à risque élevé	64
Tableau 17 : Recommandations de l'ANSM chez les patients à risque élevé	65
Tableau 18 : Recommandations de l'ADA 2006 chez les patients à risque élevé...	66
Tableau 19 : Recommandations de la SDCEP 2017 chez les patients à risque élevé	67
Tableau 20 : Recommandation de l'AAOMS 2014 chez les patients présentant une ONM avérée	68
Tableau 21 : Recommandation de l'ANSM chez les patients présentant une ONM avérée	69
Tableau 22 : Recommandation de l'ADA 2011 chez les patients présentant ONM avérée	69
Tableau 23 : Recommandation de Rosella 2016 chez les patients présentant ONM avérée	70
Tableau 24 : Antibiothérapie recommandée par l'AAOMS 2014	71
Tableau 25 : Antibiothérapie recommandée par Marx et al 2005	72
Tableau 26 : Antibiothérapie recommandée par l'ADA 2006	72
Tableau 27 : Germes impliqués dans l'ONM et sensibilités aux antibiotiques	72
Tableau 28 : Recommandations de la SFSCMFCO 2013	73
Tableau 29 : Recommandations de Bermudez-Bejarano 2017	74
Tableau 30 : Recommandations de Rodrigues-Lozano 2016	75
Tableau 31 : Nombre de patients recrutés pour l'étude	88
Tableau 32 : Répartition de la population en fonction de l'âge moyen	104
Tableau 33 : Répartition de la population en fonction de la durée médiane d'administration des BPs	107
Tableau 34 : Répartition de l'ONM en fonction de l'âge moyen	108
Tableau 35 : Répartition de l'ONM selon la pathologie primitive	110

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 36: Délai moyen de survenue de l'ONM	112
Tableau 37 : Répartition de l'ONM selon la durée médiane d'administration des BPs	113
Tableau 38 : Répartition de l'ONM spontanée.....	118
Tableau 39 : Récapitulatif des facteurs de risque associés au développement de l'ONM chez les patients avec ONM et sans ONM	119
Tableau 40 : Répartition de l'ONM selon l'hyperfixation maxillaire sur la scintigraphie	122
Tableau 41 : Répartition de l'ONM selon le débridement superficiel	127
Tableau 42 : Etude de l'incidence dans les pays Maghrébins et Africains	172
Tableau 43 : Etude de l'incidence dans les pays du continent Européen	173
Tableau 44: Etude de l'incidence dans les pays du continent Américain	175
Tableau 45: Etude de l'incidence dans les pays Asiatiques	177
Tableau 46 : Etude de l'incidence en Océanie	177
Tableau 47 : Etudes résumant l'âge de la survenue de l'ONM	183
Tableau 48 : Etudes résumant le sexe et la survenue de l'ONM	184
Tableau 49 : Etudes résumant le délai de survenue de l'ONM après exposition aux traitements par BPs	188
Tableau 50 : Etudes résumant la fréquence de l'extraction dentaire dans la survenue de l'ONM	191
Tableau 51 : Etudes résumant les facteurs déclenchant de l'ONM	193
Tableau 52 : Etudes préconisant l'approche conservatrice	200
Tableau 53 : Etudes préconisant l'approche chirurgicale	203
Tableau 54 : Etudes résumant le délai de suivi des patients atteints d'ONM après cicatrisation	206

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA: American Dental Association
ADA: Australien dental association
ACR: American College of Rheumatology
AAE: American Association of endodontists
AAOMS: American Academy Oral and Maxillofacial Surgeons
ASCO: American Society of Clinical Oncology,
ASBMR: American Society for Bone and Mineral Research
ACPBMF: Académie Canadienne de Pathologie Buccale et maxillo-faciale
ANSM: Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et de produits de santé
ATP : Adénosine triphosphate
ANZBMS : Australian and New Zealand Bone and Mineral Society
AminoBPs : Amino-Bisphosphonates
BPs: Bisphosphonates
BAP: Phosphatase alcaline
BRONJ: Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws
BAOMS: British Association of Oral and Maxillo fac surgeons
BSU : Bone Structur Unit
BSP : Bone sialoprotéines
BMPs: Bone morphogenetic proteins
BMU : Basic Multicellular Unit
BRC: Bone remodeling compartment
CTX : C-terminal télépeptide
CFU-GM : Colony formory granulocyte–monocyte
CBS/CBN : Communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale
CRAB : Calcium rénal, insufficiency, anémia or bones lésions
EMA : Agence Européenne du Médicament
FDA : Food drug administration
FGF-23: Fibroblast Growth Factor
GTP:
IGFB: Insulin-like growth factors
IG: Immunoglobulines
Laser Er-Yag: Erbium doped Yttrium Aluminium Garnet laser
MF: Myeloma Foundation
MRONJ: Medicated Related Osteonecrosis of the Jaws
M-CSF: Macrophage colony stimulating factor)
MO: Matrice osseuse
MM : Myélome multiple
NTX : N-télopeptide de collagène de type I
NICO : Neuralgia Indicator Cavitational Osteonécrosis
ONMBPs : Ostéonécroses des Maxillaires induites par les BPs
OMS : Organisation mondiale de la santé
HBO: Oxygénothérapie hyperbare
RANK /RANKL: Receptor activator of nuclear factor κ B ligand
SFSCMF : Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo faciale
SRE : Skeletal related events
SFCO : Société française de chirurgie orale
SIPMO : Oral Pathology and Medicine
SICMF : Italian Society for Maxillofacial Surgery
SDCEP : Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme

LISTE DES ABREVIATIONS

ONMBPs : Ostéonécroses des Maxillaires Induites par les Bisphosphonates
TEP :Tomographie à émission de position
TGFB: Transforming growth factor - β
OA : Os Alvéolaire
PTH : Hormone parathyroïdienne
PRF :Plaquettes riches en fibrine
PSA : antigène prostatique spécifique
Phossy-jaw: Nécrose des maxillaires
TO: Tissu Osseux
TGFB: Transforming growth factor – β
VEGF: Vascular Endothelial Growth factor Genetic

RESUME

Objectifs

L'objectif principal de la présente étude est d'estimer l'incidence de survenue de l'ONM induite par les BPs dans quelques wilayas de l'Est Algérien, identifier les facteurs de risque de survenue de l'ONM ,et définir les modalités de prise en charge thérapeutiques de l'ONM

Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée au service de pathologie et chirurgie buccales au CHU de Constantine entre janvier 2015 et décembre 2019 .

Résultats et discussion

Sur les 100 patients recrutés, 44 ont développé une ONM . Il y avait 38 femmes et 6 hommes. L'âge moyen était de 53,76 ans, 37 patients (84%) avaient un cancer du sein, 5 patients (11,36%) avaient un cancer de la prostate, un cas avait un cancer de la thyroïde, et un cas avait un myélome multiple. Tous ces patients ont reçu de l'acide zolédronique par voie IV pour une durée médiane d'exposition de 24 mois dans le groupe ONM comparé à 12,62 mois dans le groupe sans ONM.

Le délai moyen de survenue de l'ONM après le début d'exposition aux traitements par BPs était de 13,77 mois avec une localisation mandibulaire dans 57% des cas, maxillaire dans 32% des cas, et bimaxillaires dans 11,36% des cas.

L'ONM est survenue chez 61,36% des cas après des extractions dentaires ($p=0,02$), et spontanément chez 11,36% des cas . Le nombre de cas d'ONM est corrélé avec la dose cumulée, et la durée d'exposition aux traitements par BPs (association significativement très élevée $p=0,0003$ et $p=0,0001$ respectivement).

Il n'y avait pas d'association de l'ONM avec l'âge, le sexe, la pathologie co-morbide, et la chimiothérapie .L'utilisation à long terme de l'acide zolédronique et de la voie IV augmentent le risque de développement de l'ONM .

Tous les patients ayant développé une ONM ont répondu aux traitements conservateurs et chirurgicaux avec un taux de guérison de 66%.

Conclusion

La prise en charge de l'ONM demeure problématique, et le traitement de choix reste la prévention avant la mise en place du traitement par BPs .

Mots clés : Ostéonécroses des maxillaires, Bisphosphonates, incidence, physiopathologie, facteurs de risque, traitement, prévention

ABSTRACT

Goals

The main objective of the present study is to estimate the incidence of occurrence of BONJ (osteonecrosis of the jaws induced by BPs), identify the risk factors, and define the modalities of therapeutic management of BONJ. .

Methods

This is a prospective study that took place in the department of pathology and oral surgery at the University Hospital of Constantine between January 2015 and December 2019.

Results

Of the 100 patients recruited, 44 developed BONJ. There were 38 women and 6 men. The median age was 53 years old. 37 patients (84%) had breast cancer, 5 patients (11.36%) had prostate cancer, one case had thyroid cancer, and one case had multiple myeloma.

zoledronic acid for a median exposure duration of 24 months in the BONJ group compared to 12.62 months in the non BONJ group.

The time to onset of BONJ after the start of exposure to BPs treatments was 13.77 months with a mandibular location in 57% of cases, maxillary in 32% of cases, and bimaxillary in 11.36% of cases. .

BONJ occurred in 61.36% of cases after dental extractions ($p=0.02$), and spontaneously in 11.36% of cases. The duration of exposure and the cumulative dose were found to be significantly very high ($p=0.0003$ and $p=0.0001$ respectively).

There was no association of ONJ with age, sex, co-morbid pathology, and chemotherapy. Long-term use of zoledronic acid and the IV route increases the risk development of the BRONJ

All patients who developed ONJ responded to conservative and surgical treatment with a cure rate of 66%.

Conclusion

The management of BONJ remains problematic, and the treatment of choice remains prevention before the establishment of treatment with BPs.

Keys words: Osteonecrosis of the jaw, Bisphosphonates, incidence, pathophysiology ,risk factors, treatment ,prevention

ملخص

الاهداف

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقدير حدوث نخر عظم الفكين الناجم عن استعمال البيفوسفونات، وتحديد عوامل الخطر ، وتحديد طرق الإدارة العلاجية لنخر عظم الفكين الناجم عن استعمال البيفوسفونات

طرق

هذه دراسة استطلاعية أجريت في قسم أمراض وجراحة الفم في مستشفى جامعة قسنطينة بين يناير 2015 وديسمبر 2019.

نتائج

من بين 100 مريض ، أصيب 44 مريض بنخر عظم الفكين وكان هناك 38 امرأة و 6 رجال. كان متوسط العمر 53 سنة. 37 مريض (84%) مصابون بسرطان الثدي ، 5 مرضى (11.36%) مصابون بسرطان البروستات ، حالة واحدة مصابة بسرطان الغدة الدرقية ، وحالة واحدة مصابة بالورم النخاعي المتعدد. تلقى 44 مريضا مصاب بنخر عظم الفكين بحمض الزوليدرونك ، وكان متوسط مدة التعرض في مجموعة نخر عظم الفكين 24 شهرا مقارنة مع 12.62 شهرا في المرضى الذين ليس لديهم نخر عظم الفكين كان وقت ظهور نخر عظم الفكين بعد بدء التعرض للعلاجات بحمض الزوليدرونك كان لدى 57 % من المرضى نخر عظم الفك السفلي ، وكان 32 % من المرضى لديهم نخر عظم الفك العلوي ، و 11.36 % كان لديهم نخر عظم الفك السفلي و العلوي حدث نخر عظم الفكين في 61.36% من الحالات بعد قلع الأسنان ($p = 0.02$) وبشكل عفوي في 11.36% من الحالات ووجد أن مدة التعرض والجرعة التراكمية عالية جداً ($p = 0.0003$) و ($p = 0.0001$) على التوالي. لم يكن هناك ارتباط بين نخر عظم الفكين والعمر والجنس والأمراض والعلاج الكيميائي يزيد الاستخدام طويل الأمد لحمض الزوليدرونك والطريق الوريدي من خطر الإصابة بنخر عظم الفكين 59% من المرضى خضعوا لمرحلة 2 نخر عظم الفكين ، 30% من الحالات استفادوا من التنضير السطحي ، 47% استفادوا من الجراحة المحافظة و 21% من الجراحة الجذرية

خاتمة

تظل إدارة نخر عظم الفكين مشكلة، ويظل العلاج المفضل هو الوقاية قبل إنشاء العلاج باستخدام البيفوسفونات. الكلمات المفتاحية: نخر عظم الفكين ، البيفوسفونات ، الإصابة ، الفيزيولوجية المرضية ، عوامل الخطر، العلاج، الوقاية .

INTRODUCTION

Introduction

L'ostéonécrose des maxillaires est un effet secondaire potentiellement grave induit par les Bisphosphonates (ONMBPs). Les BPs sont des molécules anti-ostéoclastiques, elles tiennent une place importante dans l'arsenal thérapeutique notamment dans :

Le traitement des métastases osseuses,

L'ostéoporose post-ménopausique,

L'ostéoporose cortico-induite, et la maladie de Paget.

Elle a été décrite par **Marx en 2003** [1], depuis de multitude de séries de cas ont été publiées.

L'ONM touche principalement les patients traités par Bisphosphonates par voie intraveineuse, bien que certains cas aient également été décrits après la prise orale de ces molécules.

Elle est caractérisée cliniquement par une exposition d'os nécrotique dans la cavité buccale avec des fistules extra ou intraorales qui ne cicatrisent pas après 8 semaines de traitement médical chez les patients sous BPs, sans antécédents de radiothérapie cervico-faciale.

Elle représente une préoccupation majeure chez les patients atteints de cancer par rapport à la douleur, aux difficultés rencontrées lors de l'alimentation et l'hygiène bucco-dentaire.

Le diagnostic d'ostéonécrose repose essentiellement sur des critères cliniques et para-cliniques.

D'un point de vue clinique, les symptômes caractéristiques de l'ONM sont des alvéoles non cicatrisés ou un os exposé. L'évolution se fait vers la formation des séquestres associés à des accidents infectieux répétés, des douleurs et une suppuration, mais des formes asymptomatiques, peuvent être observées.

D'un point de vue para cliniques, les signes radiologiques sont absents au début de la pathologie. Cependant, à un stade avancé, ces signes vont devenir plus intenses avec présence des gros séquestres, et des images radio-opaques signe d'une ostéocondensation osseuse.

La physiopathogénie d'ONM n'est pas encore élucidée. Cependant, plusieurs facteurs ont été incriminés, notamment :

- Le traitement par BPs (type de la molécule, la voie et la durée d'administration),
- Les avulsions dentaires
- L'hygiène buccodentaire,
- Les infections dentaires,
- La pathologie cancéreuse

INTRODUCTION

Le traitement des ONM est basé principalement sur des mesures de prévention, bien que des lignes directrices actuelles recommandent les approches conservatrices, et chirurgicales avec un taux de réussite compris entre 58% et 86%.

En effet, le dernier rapport d'épidémiologie de GLOBOCAN [2], publié en 2018 dans le Cancer Journal for Clinicians rapporte :

Une incidence de : 18,1 millions de nouveau cas de cancer en 2018 dans le monde

Une mortalité de : 9,6 millions de décès par cancer en 2018 dans le monde.

En Algérie, les données épidémiologiques sont recensées par l'institut national du cancer. Selon **Hamdi Cherif et al .2020** [3] l'incidence du cancer en 2014 est de :

- 41250 cas dont 18710 hommes et 22540 femmes.

-Chez les femmes le cancer du sein représente le 1^{er} cancer par rapport aux autres tumeurs avec une incidence de 54,4% à l'âge moyen de 47 ans .

-Chez l'homme le cancer du poumon représente 15% à l'âge moyen de 61 ans ,et le cancer de la prostate 10,8% à l'âge moyen de 71 ans.

Face à l'augmentation des cancers dans le monde, et l'augmentation croissante de la prescription des AminoBPs induisant des ONM ,le médecin dentiste est confronté à une prise en charge difficile, par rapport à une physiopathologie non élucidée , et à des facteurs de risque non expliqués .

Cette situation nous interpelle et nous intéresse particulièrement.

Notre travail comprend deux parties :

La première partie est une revue de littérature, où nous abordons :

Dans un 1^{er} temps : la physiologie du tissu osseux, les indications, le mécanisme d'action des BPs sur l'os, partant du remodelage osseux jusqu'à l'ostéonécrose des maxillaires.

Dans un 2^{eme} temps : nous allons présenter l'état actuel des connaissances acquises relatives à cette complication émergente en précisant sa terminologie ,son épidémiologie ,sa clinique ,sa physiopathologie ,son aspect radiologique, son histopathologie ainsi que les recommandations actuelles en médecine bucco-dentaire en matière de prévention et de prise en charge de ces patients .

La deuxième partie de ce travail est consacrée à une étude prospective réalisée au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales .CHU de Constantine, qui permet de répondre à notre problématique ;

-Estimation de l'incidence de l'ONM dans quelques wilayas de l'Est Algérien ,

-Identifier tous les facteurs de risque incriminés dans la survenue des ONM ,

-Définir les modalités de prise en charge de ces patients sous BPs avec ou sans ONM avérée.

PREMIERE PARTIE
REVUE DE LITTERATURE

1. PHYSIOLOGIE DU REMODELAGE OSSEUX

1.1. Anatomie du squelette facial

Les structures osseuses maxillaires constituent l'armature principale des étages moyens et inférieurs de la face. Elles sont le siège de pathologies très variées, en raison de leur embryologie particulière, de la présence de dents dans leurs procès alvéolaires et de leur participation à la physiologie masticatrice. [4]

Le squelette facial est constitué de mosaïque osseuse dont la mandibule, et le massif facial qui viennent s'emboîter d'une façon harmonieuse par l'intermédiaire d'une zone d'adaptation constituée par le complexe dento-alvéolaire. Les os de la face dont les os maxillaire et mandibulaire à l'exception du condyle mandibulaire se forment par ossification membranaire. L'ossification membranaire est une ossification directe sans phase cartilagineuse où la formation d'une matrice osseuse se fait par des ostéoblastes différenciés à partir des condensations cellulaires mésodermiques et ecto-mésodermiques. Par opposition, les squelettes : appendiculaires et axiales (os long) se forment par ossification enchondrale. [5]

1.1.1. Mandibule (Fig 1)

Est un os mobile, elle est répartie en deux entités :

- Une branche dentée horizontale
- Un ramus, ou partie ascendante, se terminant en avant par le processus coronoïde insertion au muscle temporal et, en arrière le condyle de l'os temporale. [6]

1.1.2. Massif facial (Fig 1)

Est formé par les deux maxillaires supérieurs réunis autour de l'orifice piriforme. Latéralement l'os zygomatique forme le relief osseux et rejoint le processus zygomatique du temporal pour former la fosse temporale, coulisse du muscle du même nom. L'os basal forme avec son homologue le faite du toit nasal. [7]

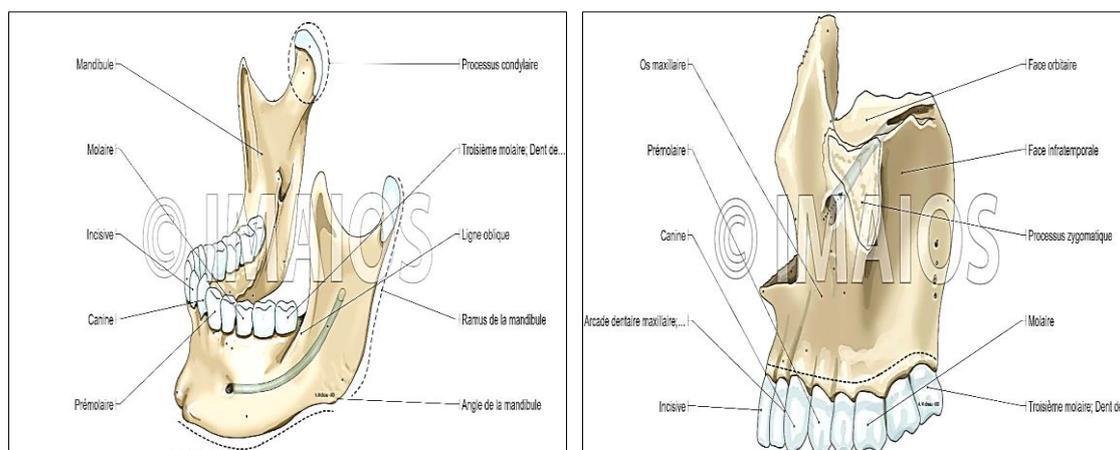


Figure 1: Anatomie de la mandibule ,et du maxillaire Micheau 2020^[8]

1.1.3. Os alvéolaire : (Fig 2)

*Sur le plan anatomique, l'OA est en contiguïté avec l'os basal et ne peut se distinguer de celui-ci. L'OA est constitué d'un os cortical qui limite son volume externe, d'un os spongieux situé à l'intérieur de ce volume et d'une portion située entre les racines de deux dents adjacentes dites septum interdentaire ou située entre les racines d'une même dent pluri-radiculée dites septum inter-radriculaire. Les surfaces endostées trabéculaires et interfaces desmodontales permettant d'une part de positionner l'organe dentaire dans son alvéole et d'autre part, d'adapter cet os spongieux aux contraintes reçues par la dent lors de sa fonction de mastication et de déglutition. [5] [7]

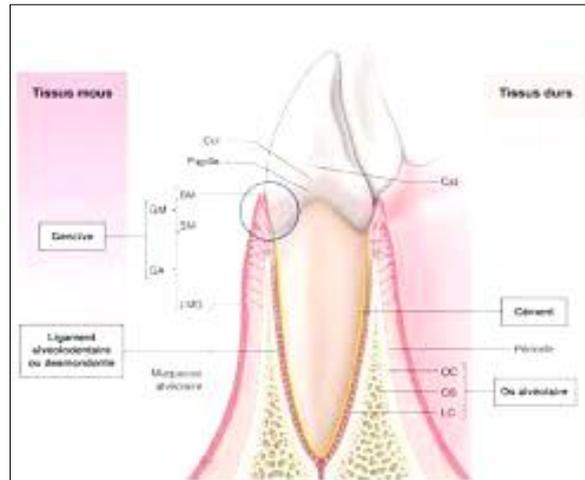


Figure 2 : Anatomie de l'os alvéolaire
Bouchard 2015 [9]

*Sur le plan physiologique, l'OA obéit aux lois de la physiologie osseuse. Il est sensible à l'influence de la vitamine D, de la calcitonine et de la parathormone. Cet OA est un os comparable à tous les autres par sa trame collagénique calcifiée. L'OA apporte une certaine rigidité à l'ensemble, ce qui permet le calage de la dent. Un rôle fondamental est à observer aussi concernant la lamina dura ; sa corticale interne comprend de nombreux pertuis à travers lequel s'opère la vascularisation du ligament. L'OA est en perpétuel remaniement sous l'influence de l'éruption dentaire, de l'occlusion et des traitements d'orthopédie dentofaciale éventuels. [10]

1.2. Structure du tissu osseux

1.2.1. Texture

La texture osseuse correspond à la disposition microscopique des constituants de la matrice osseuse et plus particulièrement des micros fibrilles de collagènes, nous distinguons deux types de tissu osseux :

1.2.1.1. Tissu osseux non lamellaire : tissu fibreux (woven bone)

Ce tissu fibreux est un tissu transitoire qui sera remplacé par un tissu lamellaire. Il est constitué par des fibres de collagène disposées de manière anarchique. Il est observé chez le

fœtus, et au cours de certaines pathologies osseuses (maladie de Paget), dysplasie fibreuse des os, et les métastases osseuses .^[5]

1.2.1.2. Tissu osseux lamellaire : Os mature ou (Lamellar bone)

Chez l'adulte normal, les fibres de collagène se regroupent pour former des lamelles avec des angles variables de 90 avec les fibres des lamelles adjacentes. Tous les systèmes lamellaires sont composés de deux types de lamelles différents. Les lamelles fibrillaires très riches en fibres de collagène et les lamelles cémentaires, très riches en ciment. Ce type d'os est mécaniquement résistant. ^[11]

1.3. Structure histologique du tissu osseux (Fig. 3) (Fig. 4)

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

1.3.1. Périoste

Le périoste recouvre la partie externe du cortical, il le sépare des structures environnantes. Le périoste est une structure fibreuse, conjonctive, vascularisée et innervée. Il abrite des cellules souches mésenchymateuses. Le périoste assure l'entretien des couches osseuses sous-jacentes, le remodelage osseux et la réparation en cas de fractures .^[12]

1.3.2. Os cortical ou l'os compact

Le TO est constitué des unités de structure ou BSU (Bone Structure Unit) appelé système de Havers ou ostéon. Un ostéon mature est une formation cylindrique, disposée selon le grand axe de la corticale de l'os, disposée concentriquement autour d'un canal central, le canal de Havers. Les canaux d'havers contiennent un tissu conjonctif lâche vascularisé (artériole, veinule, capillaires) et innervé (filets nerveux amyéliniques). Ils sont également reliés entre eux par des canaux de Volkman. Des cellules précurseurs des ostéoblastes, et des ostéoclastes sont également présentes. Elles seront à l'origine du remodelage osseux .^[12]

1.3.3. Os trabéculaire ou l'os spongieux

Dans le TO trabéculaire ; les lamelles osseuses sont superposées en arc de cercle, elles sont en contact avec les espaces médullaires aux contours irréguliers. Il est constitué de deux types de travées : les plaques et les piliers, qui vont subir les contraintes mécaniques soumises à l'os. ^{[9] [13]}

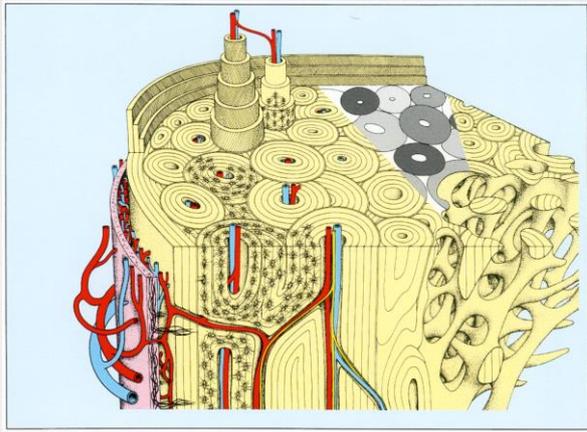


Figure 3 : Structure histologique du tissu osseux .Tortora et Grabowski 2000 [14]

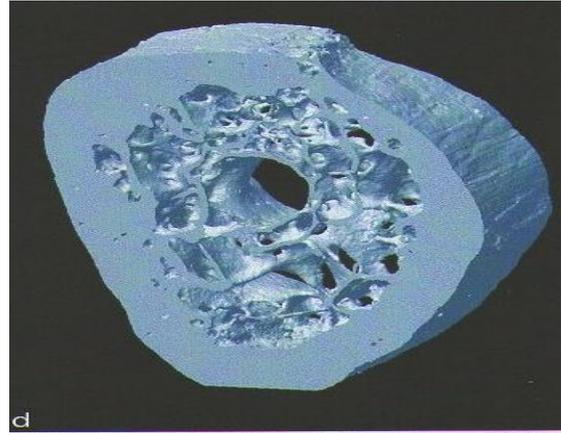


Figure 4 : Tissu cortical ,le réseau alvéolaire (constitué de plaques et de piliers) Bala 2011 [15]

1.3.4. Vascularisation et innervation du tissu osseux

1.3.4.1. Au maxillaire supérieur

La vascularisation est commune avec les autres éléments du parodonte. Elle est assurée par l'artère sous orbitaire pour la face antéro-vestibulaire du maxillaire, l'artère alvéolaire pour la face postéro-vestibulaire, l'artère palatine et le pédicule naso-palatin pour la face antéro-palatine et l'artère sphéno-palatine pour la face postéro-palatine.

L'innervation provient également du parodonte. Elle est assurée par le nerf sous-orbitaire pour la face antéro-vestibulaire, le nerf dentaire postérieur pour la face postéro-vestibulaire, le nerf naso-palatin pour la face antéro-palatine et le nerf buccal pour la face postéro-palatine. [11][12]

1.3.4.2. A la mandibule

Au niveau mandibulaire, la vascularisation est assurée par l'artère sous mentale pour la face antéro-vestibulaire, l'artère dentaire inférieure pour la face postéro-vestibulaire et l'artère linguale pour la face linguale du corps mandibulaire.

L'innervation est issue du nerf dentaire inférieur (avec le pédicule incisif et mentonnier) pour la face antéro-vestibulaire, du nerf buccal pour la face postéro vestibulaire et du nerf dentaire inférieure pour la face linguale. [12]

1.4. Composition du tissu osseux

Le TO est un tissu conjonctif caractérisé par une matrice extracellulaire minéralisée dont la composition est la suivante :

1.4.1. Matrice osseuse organique :

1.4.1.1. Trame collagénique :

La phase organique est constituée des fibres de collagène, disposées en lamelles, responsables des propriétés d'élasticité de la matrice osseuse. Elle est constituée de 3 chaînes

peptidiques α de type I qui sont orientées dans le même sens (les extrémités N et C terminales sont des marqueurs caractéristiques de l'intensité de la résorption osseuse, dosés dans le sang et les urines). [11]

1.4.1.2. Protéines non collagènes de la matrice organique :

La matrice osseuse est constituée aussi de plus de 200 protéines non collagéniques. Elles proviennent de l'activité de synthèse des cellules osseuses principalement, et de certaines cellules de la moelle hématopoïétique (facteurs de croissance et cytokines). Nous distinguons l'ostéopontine, l'ostéocalcine, la bone sialoprotéine (BSP), la fibronectine, la phosphatase alcaline osseuse. Tous ces glycoprotéines interviennent dans la nucléation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite. [11] [12]

1.4.2. Matrice osseuse inorganique minérale :

La matrice osseuse est caractérisée par sa dureté, solidité, ceux-ci s'explique grâce au fait qu'il est imprégné de sels minéraux fermement attachés au support organique et en particulier aux fibres de collagènes. Elle est principalement constituée par le calcium et le phosphore sous forme d'un cristal d'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. [11] [16]

1.4.3. Cellules osseuses

1.4.3.1. Ostéoclastes (Fig 5) (Fig 6)

C'est une cellule plurinucléé. Sa membrane plasmique est hautement polarisée, au contact du tissu osseux, elle présente une zone de bordure plissée (Ruffled border) qui sert pour l'ancrage cellulaire à la matrice osseuse. L'ostéoclaste provient de la cellule souche de la lignée CFU-GM (Colony formory granulocyte-monocyte).

La résorption de la matrice osseuse par l'ostéoclaste s'effectue en 2 phases :

- La dissolution de la phase calcifiée de la matrice osseuse
- La digestion enzymatique de la phase organique [11]

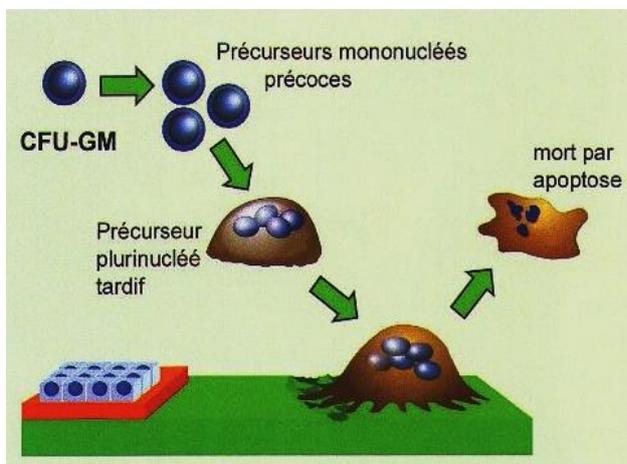


Figure 5 : Origine et évolution de l'ostéoclaste (Audran 2015) [11]

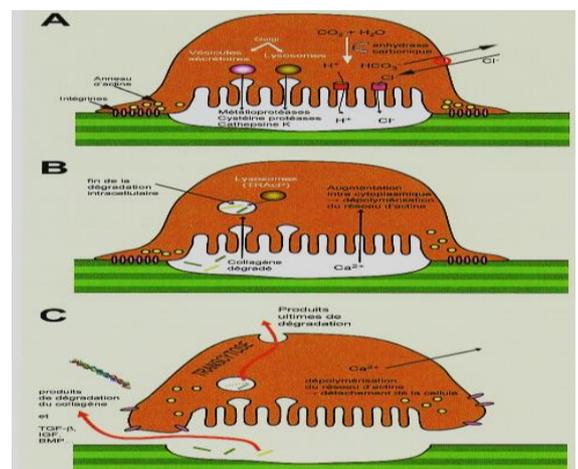


Figure 6 : Phases de la résorption osseuse (Audran 2015) [11]

1.4.3.2. Ostéoblastes (Fig 7)

L'ostéoblaste dérive d'une cellule souche mésenchymateuse. Ils assurent la synthèse de matrice osseuse et participent à sa minéralisation. Ils enfouissent au sein du collagène des facteurs de croissance, l'ostéopontine, l'ostéocalcine, ainsi que de la phosphatase alcaline [11] [12]

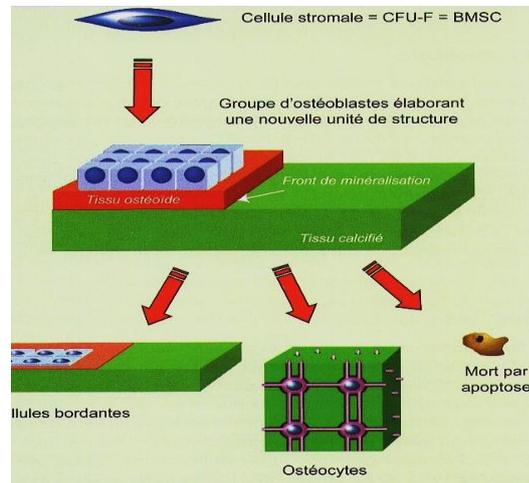


Figure 7 : Origine de l'ostéoblaste et différents états métaboliques (Audran 2015) [11]

1.4.3.3. Ostéocytes

Les ostéocytes sont des cellules mononucléées. L'ostéocyte est donc un ostéoblaste progressivement emmuré au sein d'une logette (ostéoplaste). Ils communiquent entre eux et avec les autres ostéoblastes enfouis profondément par des prolongements des canalicules de type jonction Gap. Après l'arrêt de cette information les ostéocytes meurent par apoptose, et stimulent les cellules de surface à débiter l'activité de résorption. [16]

1.4.3.4. Cellules bordantes

Les cellules bordantes (lining cells) sont des cellules aplaties, très fines, tapissant la totalité des surfaces osseuses, Il s'agit d'ostéoblastes ayant progressivement arrêté leur fonction de synthèse et restant à la surface de l'os. [17] [18]

1.5. Remodelage du tissu osseux (Fig. 8)

1.5.1. Etapes du remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus physiologique de résorption et de formation, couplées dans le temps et dans l'espace de façon coordonnée, il permet le renouvellement de la matrice osseuse au sein d'unité fonctionnelle appelée (unité multicellulaire de base) ou BMU (Basic multicellular unit) d'origine différente (ostéoclastes, ostéoblastes).

La chronologie d'un cycle de remodelage osseux dure environ trois mois et passe par 5 phases : phase d'activation, phase de résorption, l'inversion, phase de formation et la phase de quiescence. [11]

1.5.1.1. Phase d'activation

A l'état physiologique, et pour débiter la séquence de remodelage osseux, et entrer en phase d'activation, l'os doit être stimulé. Ce stimulus, induit la transformation des macrophages en ostéoclastes et des cellules mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes .

Initialement, la surface osseuse est recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse extracellulaire. Ces cellules bordantes se rétractent mettant ainsi à nu les surfaces minéralisées, qui doivent être remodelées et libèrent l'accès aux ostéoclastes sous l'action de nombreuses hormones cytokines comme l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D3, et prostaglandine E2 . Ces derniers vont augmenter la production de RANKL(récepteur à la surface des ostéoclastes). Cependant pour inhiber ce processus, les ostéoblastes synthétisent une protéine soluble l'ostéoprotégérine comme son nom l'indique protège l'os d'un excès de résorption, ils viennent se fixer sur le RANKL et inhibent la résorption osseuse. [11] [13]

1.5.1.2. Phase de résorption :

Chaque ostéoclaste présente une zone en brosse plissée grâce à laquelle, il adhère à la surface de l'os comme une véritable ventouse, et débute alors la résorption osseuse, qui s'effectue en 2 étapes :

- La dissolution de la phase minérale de la MO par acidification du milieu grâce aux ions produits par une anhydrase carbonique intra cytoplasmique et excrétés dans la chambre de résorption par une pompe à protons.
- La dégradation et la digestion de la phase organique de la MO par des enzymes lysosomiales (phosphatase, cathepsine K, métalloprotéase) aboutissant à une lacune de résorption, appelée lacune de Howship, cette phase dure 3 semaines. [11]

1.5.1.3. Phase d'inversion :

Dans la phase érodée par les ostéoclastes, se déposent des cellules mononuclées de nature imprécise (précurseurs des cellules osseuses, cellules macrophages chargées de déterminer la résorption des fragments collagéniques mis à nu. [11]

1.5.1.4. Phase de formation :

Les cellules stromales (préostéoblastes) se différencient en ostéoblastes murs sous l'effet des facteurs de croissance TGFB (transforming growth factor - β), IGFB (insulin-like growth factors), BMPs (bone morphogénétic proteins) libérés par les ostéoclastes. C'est ainsi que les ostéoblastes murs commencent à apposer des premières lamelles de tissu ostéoïde, puis progressivement, ils secrètent une première protéine non collagénique BSP (Bone sialoprotein) qui est déposée sur la ligne cémentale, et qui permet d'induire la minéralisation de la nouvelle unité de structure, à la fin de la synthèse du nouveau BSU, ces ostéoblastes s'aplatissent, freinent leur activité de synthèse et se transforment en cellules bordantes. [11] [18]

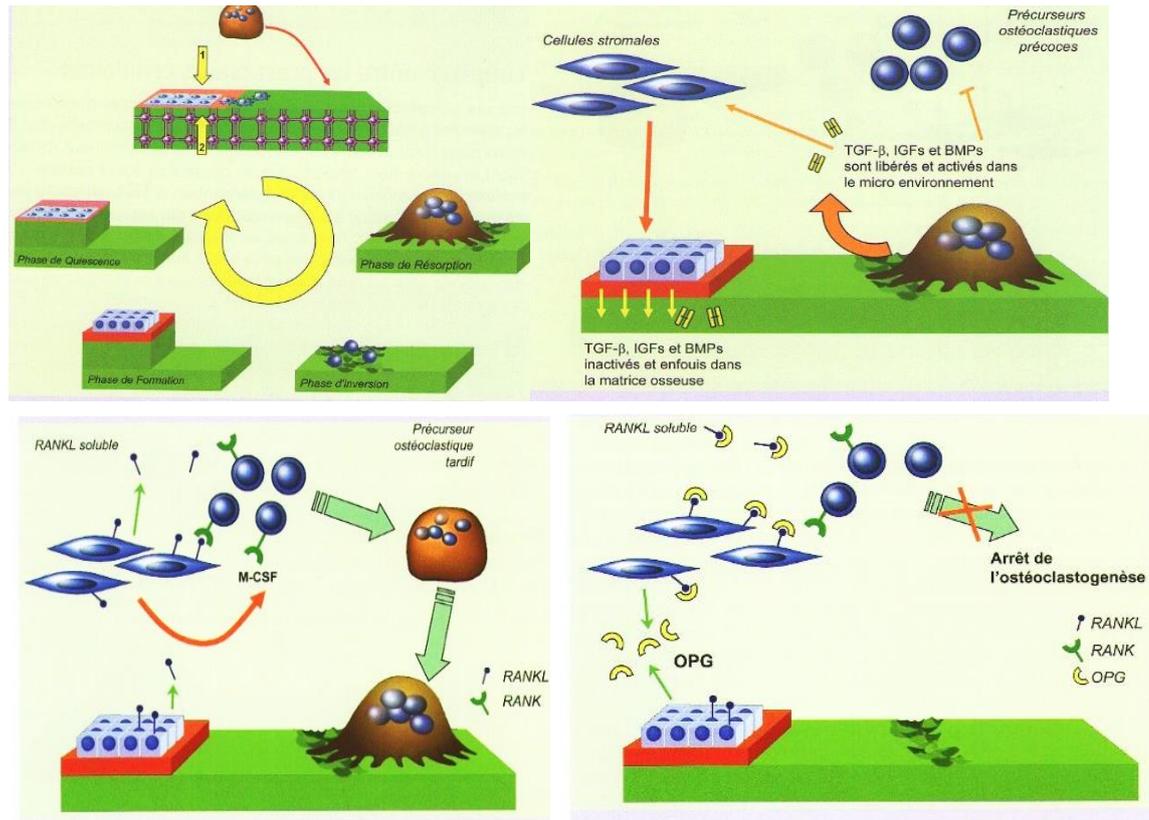


Figure 8 : Cycle du remodelage osseux (couplage résorption-formation)

Audran 2015 [11]

1.5.2. Remodelage de l'os cortical et de l'os spongieux

Dans l'os cortical le BMU (Basic Multicellular Unit) se déplace le long d'un apex parallèle aux canaux de Havers des autres ostéons, les ostéoclastes résorbent de manière centrifuge formant ainsi un cône de résorption. Par contre les ostéoblastes synthétisent la nouvelle matrice de manière centripète.

Pour l'os trabéculaire, le remodelage osseux est un mécanisme de surface au cours duquel les ostéoclastes résorbent l'os formant ainsi une lacune de résorption qui va être comblée par les ostéoblastes formant ainsi une nouvelle matrice osseuse. [19]

1.5.3. Relation entre la vascularisation osseuse et le remodelage osseux

Le remodelage osseux se déroule dans l'os trabéculaire et dans l'os cortical, dans des compartiments spécialisés désignés sous le nom de **BRC** (Bone Remodeling Compartment). Plusieurs études montrent qu'il existe des communications entre cellules osseuses et cellules vasculaires. In vitro, une coculture entre une lignée de cellules endothéliales humaines et des ostéoblastes humains a conduit à une formation de structures ressemblant à des micro capillaires. Il est bien connu que le VEGF, promoteur majeur de l'angiogenèse stimule la migration et la différenciation des ostéoblastes. [19] [20] [21]

2. LES BISPHOSPHONATES

2.1. Historique

Les Bisphosphonates (BPs) autrefois appelés à tort diphosphonates ont été synthétisés pour la première fois en Allemagne en 1865 [22][23], ils ont été principalement utilisés comme agents anticalcaires dans les industries des engrais, et du pétrole pour leur propriétés d'inhiber la précipitation de carbonate de calcium, mais le 1^{er} BP introduit en thérapeutique été l'étidronate. Par la suite, en 1960 Fleish et Neumann [23] ont montré que le plasma et les urines de l'homme contenaient un composé capable d'inhiber la précipitation et la dissolution de phosphate de calcium. Ce composé est le pyrophosphate inorganique PPI avec une liaison P-O-P, ils ont constaté également que le PPI inhibe les calcifications ectopiques (calcifications des valves cardiaques, plaques d'athéromes, calculs urinaires in vivo, et il n'a aucun effet sur la minéralisation normale et la résorption osseuse. Cependant, son hydrolyse rapide par une enzyme, la pyrophosphatase qui est présente dans tous les tissus de l'organisme a réduit son utilisation, seulement comme agent de contraste en scintigraphie (lié au technétium), et comme antitartre dans les dentifrices. [24]

La recherche continue et s'oriente en 1970 alors vers des analogues structuraux stables in vivo, et résistant à l'hydrolyse enzymatique : les BPs remplissent ces conditions, ils découvrent alors les BPs. Ces composés inhibent la précipitation de phosphate de calcium, même à très faible concentration, ils ont une très forte affinité pour les cristaux d'apatites, ils se concentrent préférentiellement dans le squelette et agissent comme de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse et des ostéoclastes. De ce fait, ils sont devenus les produits de référence surtout pour le traitement des affections bénignes (maladie de Paget, ostéogénèse imparfaite, ostéoporoses) et les affections malignes (métastases osseuses). [25][26]

2.2. Structure chimique (Fig. 9)

Les BPs sont des molécules synthétiques analogues des pyrophosphates naturels. Si les deux liaisons sont situées sur le même atome de carbone, les composés sont appelés BPs géminaux [27][28]. Les BPs ont une structure chimique similaire à celle de pyrophosphate inorganique (PPI), dont la formule chimique générale (P-O-P), contrairement aux BPs l'atome d'oxygène est remplacé par l'atome de carbone (P-C-P).

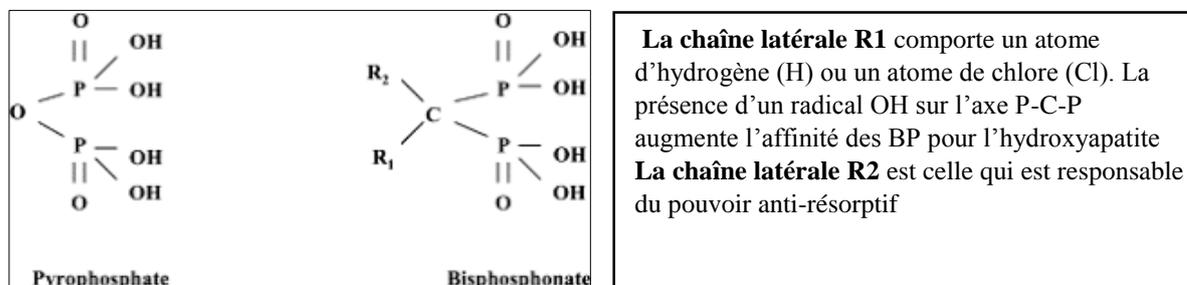


Figure 9 : Analogie de la structure des pyrophosphates et de celle des BPs (La Belle 2012) [31]

2.2.1. Effets physicochimiques

La plupart des BPs inhibent la précipitation du phosphate de calcium même à très faible concentration. Les BPs ralentissent également la dissolution de ces cristaux. [29] [30]

2.2.2. Relation structure- activité : (Fig 10)

La structure chimique des PBs (P-C-P) est très résistante à l'hydrolyse enzymatique, les atomes d'oxygènes de chaque groupe phosphonate se lient avec les ions divalents tels que Ca^{+2} , de façon bidenté (ex : Clodronate), ou bien un atome d'oxygène d'un radical hydroxyle du carbone centrale se lie sur un atome de calcium (BPs 2^{ème} génération)

La chaîne latérale R₁ : la présence d'un radical hydroxyl OH sur l'axe P-C-P augmente l'affinité des BP pour l'hydroxyapatite, en chélatant le calcium. [31]

La chaîne latérale R₂ : elle détermine le pouvoir anti-résorptif et la puissance d'action des BPs. Les BPs développés plus récemment contiennent tous un atome d'azote dans le groupe R2 et comprennent le Pamidronate l'Alendronate, le Risédronate, l'Ibandronate, et l'acide Zolédronique . [32] [33]

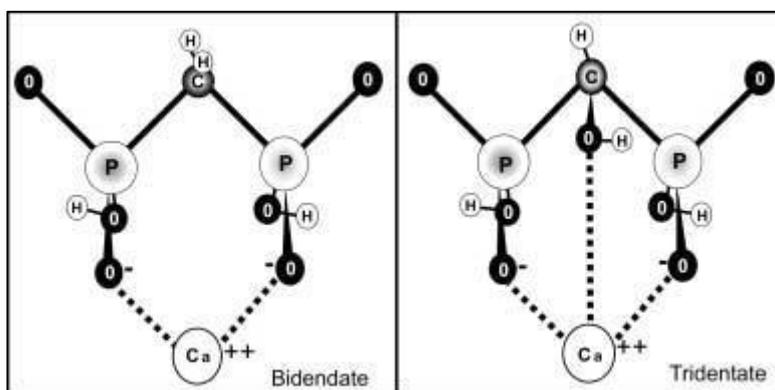


Figure 10 : Deux types de liaisons des BPs au calcium, d'après (Francis et al 2007) [34]

2.3. Classification des BPs (Tab 1)

A l'heure actuelle on distingue trois générations de BPs en fonction de leur structure chimique, mais également selon leur mode d'action différent. [35]

2.3.1. Bisphosphonates sans groupement amine

Les BPs de 1^{ère} génération ne possèdent pas d'atome d'azote, (Etidronate, Tiludronate, Clodronate) caractérisés par une puissance relativement faible. [36]

2.3.2. Bisphosphonates avec groupement amine : aminoBPs

Les BPs de 2^{ème} génération : possèdent un groupement aminé ,(N-BPs) ou BPs nitrogènes : Pamidronate, Alendronate sont 100 à 1000 fois plus puissants.

Les BPs de 3^{ème} génération : Risedronate ,Ibandronate, Zolédronate ,sont 10 à 20 000 fois plus puissant. [37] [38]

Tableau 1 : Principaux BPs utilisés en thérapeutique (**LaBelle et Lauterbach**)^[31]

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

2.4. Différentes formes moléculaires : (Tab 2 et 3)

Chaque BPs à une structure chimique, physicochimique et une caractéristique biologique spécifique différente l'un de l'autre. Les différentes formes moléculaires sont détaillées ci-dessous par ordre croissant de puissance :

***Tableau 2** : Différentes formes moléculaires

2.4.1 Clodronate :^[39]

Indication	Traitement de l'hypercalcémie maligne, et l'ostéolyse d'origine maligne
Propriété	Action directe sur les ostéoclastes et les autres cellules de la résorption osseuse
Posologie	300 mg par voie intraveineuse pour les hypercalcémies malignes

2.4.2. Ibandronate : Bonviva^[40]

Indication	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique
Propriété	Puissants BPs, ils agissent sélectivement sur le TO et inhibent spécifiquement l'activité des ostéoclastes sans affecter directement la formation osseuse
Posologie	2,5 mg/J ,150 mg une fois par mois

2.4.3. Risedronate : Actonel ^[41]

Indication	Traitement de l'ostéoporose postménopausique ou cortico-induite ,et maladie Paget
Propriété	Inhibe la résorption osseuse, une haute affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite
Posologie	Il est dosé à 5mg/J ,30mg/J, 35/J, 150mg /mois

2.4.4 Alendronate : Fosamax ^[42]

Indication	Traitement de l'ostéoporose postménopausique ou cortico-induite, et maladie de Paget
Propriété	Il est 5000 fois plus puissant, il se fixe à l'hydroxyapatite du tissu osseux et inhibe l'activité des ostéoclastes, il ralentit la résorption osseuse sans effet direct sur la formation osseuse.
Posologie	La posologie recommandée est de 5mg/J ,10mg/J, 40mg/J ,ou 70mg /semaine

2.4.5. Pamidronate : Aredia mise sur le marché (AMM) en 1994 ^[43]

Indication	Maladie de Paget ,métastases osseuses , MM, et hypercalcémie
Propriété	Un puissant inhibiteur de la résorption osseuse , le pamidronate empêche la transformation des ostéoclastes en ostéoclastes matures, et il est capable de résorber l'os
Posologie	Il est administré par voie IV , généralement 90 mg par mois

2.4.6. Zolédronate : ^[44] ^[45]

Le zolédronate est mis sur le marché en 2001, il est devenu le plus utilisé en pratique oncologique, basé sur les résultats d'un essai randomisé et un certain nombre d'études observationnelles, il a été montré que l'acide zolédronique, diminue les douleurs squelettiques et réduit le nombre de SRE chez les patients avec des tumeurs solides et des métastases osseuses.

Indication	Hypercalcémie, métastases osseuses, MM, ostéoporose post-ménopausique ou cortico-induite
Propriété	Il a la plus grande affinité pour l'hydroxyapatite, sa liaison aux protéines est moindre 22% par rapport au Pamidronate (34%),l'Alendronate (78%),Ibandronate (87%) , un puissant inhibiteur de la résorption osseuse, à des concentrations de 0,3 à 30 µg/kg in vivo sans entrainer d'effets nocifs sur la formation, ni sur la minéralisation du TO.
Posologie	La dose recommandée de Zométa dans l'hypercalcémie, et les métastases osseuses est de 4 mg . Elle doit être administrée en une seule perfusion IV d'au moins 15mn diluée dans le chlorure de sodium toutes les 3 à 4 semaines

Tableau 3 : Présentation des différents BPs selon l'AAOMS 2006 [44]

Molécule	Maladie primitive	Dose	Voie d'administration	Puissance
Etidronate	Maladie de Paget	300-750mg/j pd 6mois	Orale	1
Tiludronate	Maladie de Paget	400mg/j pd 3mois	Orale	5
Alendronate	Ostéoporose	10mg/j 70mg/semaine	Orale	1000
Risedronate	Ostéoporose	5 mg/j 35mg/semaine	Orale	1000
Ibandronate	Ostéoporose	2,5mg/j 150mg/mois	Orale	1000
Pamidronate	Bone métastases	90mg/3semaines	IV	1000-5000
Zoledronate	Métastases osseuse	4mg/3semaines	IV	10000+

2.5. Propriétés pharmacocinétiques des BPs [15]

Les BPs sont que très faiblement métabolisés et s'accumulent dans l'organisme. L'utilisation des BPs porteurs d'atomes radioactifs (C^{14} H^3) a permis d'analyser les propriétés pharmacocinétiques des BPs chez l'animal et chez l'homme.

2.5.1. Mode d'administration

Les BPs peuvent être administrés par voie orale et IV

2.5.1.1. Absorption

L'absorption intestinale des BP par voie orale est médiocre de l'ordre de 1 à 2%, en raison de leur polarité. Cette faible biodisponibilité est attribuée à la faible solubilité lipidique des BPs oraux dans l'intestin grêle. Par contre la voie IV assure une meilleure biodisponibilité (40 à 80%). Quelques recommandations étaient énumérées pour éviter les risques d'irritation de l'œsophage (œsophagite) quant au mode d'emploi : [31]

1. Prendre le comprimé avec un grand verre d'eau (200 à 250 ml) peu minéralisée (Ca et Mg réduit sa biodisponibilité) 30 minutes avant la prise de tout aliment au début de la journée ou 2H avant ou après un repas
2. Le patient doit demeurer debout ou assis pendant au moins 30 minutes, afin d'éviter des troubles œsophagiens.
3. Les patients traités doivent être supplémentés en calcium si leurs apports sont insuffisants
4. L'injection doit être lente, une injection trop rapide peut entraîner une atteinte rénale [45] [46]

2.5.1.2. Distribution

Les BPs sont distribués dans tout l'organisme avec une affinité particulière pour les tissus osseux

-Tissus mous

La demi-vie plasmatique est très courte de 30 à 120 mns. [29] [47]

-Tissu osseux

Les BPS se fixent sur les structures osseuses où le turn over est important, c'est à dire au niveau de l'os trabéculaire, une étude qui a été faite sur un modèle animal, ont constaté la fixation des BPs dans les épiphyses (l'os trabéculaire) plus que la métaphyse (l'os cortical) . Les BP une fois imprégnés dans le squelette, ne sont libérés que lorsque l'os est résorbé lors du remodelage osseux physiologique. La demi-vie squelettique est supérieure à 10 ans chez l'homme ; elle est de 12 ans pour l'Alendronate, et supérieur à 10 ans pour le Zolédronate même après interruption de l'administration des BPs . [48] [49]

2.5.1.3. Métabolisme :

Les BPs résistent à l'hydrolyse enzymatique, ce qui explique que ces substances ne soient pas métabolisées par l'organisme.

2.5.1.4. Excrétion

50 % de la dose administrée, rapidement excrétée dans les urines.

2.6. Mécanisme d'action des BPs

Les bisphosphonates semblent exprimer leurs effets à trois niveaux : tissulaire, cellulaire et moléculaire. [50]

2.6.1. Mécanisme d'action tissulaire

2.6.1.1. Inhibition de la minéralisation osseuse

Les BPs inhibent la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite, ainsi que la calcification ectopique de nombreux tissus mous, y compris les reins, les artères et la peau, à la fois lorsqu'ils sont administrés par voie orale ou parentérale. Néanmoins, à des doses élevées certains BPs comme l'Étidronate inhibent la minéralisation osseuse, le cartilage ainsi que la dentine, l'émail et le ciment, mais cela après l'arrêt du traitement. [22] [51]

2.6.1.2. Inhibition de la résorption osseuse

L'inhibition de la dissolution des cristaux de phosphate de calcium in vitro, par les BPs a conduit les chercheurs à émettre l'hypothèse que ces composés pourraient également agir sur la résorption osseuse in vivo. Cependant, le mécanisme précis attribué à l'inhibition de la résorption osseuse de BPs n'est pas claire. Les BPs agissent en ralentissant le remaniement osseux, par blocage de l'activité des ostéoclastes en induisant leur apoptose. [29] [52] [53]

2.6.1.3. Effet sur la formation osseuse

Plusieurs études suggèrent que, les BPs augmentent in vitro la prolifération des ostéoblastes et des cellules cartilagineuses, ainsi que la biosynthèse du collagène et de l'ostéocalcine par les cellules osseuses et les protéoglycanes. [23] [54]

2.6.1.4 Effet sur l'angiogénèse

L'angiogénèse est un processus physiologique très complexe aboutissant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Plusieurs études ont été menées pour comprendre cette propriété. Ils mettent en évidence in vitro et in vivo que les BPs comme le Zolédronate inhibe la prolifération de l'endothélium vasculaire, augmente le taux d'apoptose et diminue la formation du tube capillaire. [33] [54]

2.6.1.5. Propriété anti-tumorale

Les BPs possèdent une action propre sur les cellules tumorales entraînant une réduction de la masse tumorale de certaines tumeurs et semblent bloquer d'autres processus cellulaires nécessaires à la formation de métastases osseuses. [54]

2.6.2. Mécanisme d'action cellulaire (Fig. 11)

2.6.2.1 Effet des BPs sur les ostéoclastes

Il est maintenant admis que la cible finale de l'action des BPs est l'ostéoclaste. Quatre mécanismes semblent être impliqués :

*Les BPs sont des inhibiteurs puissants de la prolifération et du recrutement des ostéoclastes. [55]

* La deuxième possibilité serait une diminution de l'adhésion ostéoclastique à la matrice minéralisée. Le mécanisme n'est pas encore élucidé, les BPs peuvent inhiber l'adhésion de certaines cellules, principalement des cellules tumorales, in vitro. [33] [56]

* La troisième possibilité est un raccourcissement de la durée de vie de l'ostéoclaste. Il a été proposé que les BPs induisent la mort cellulaire programmée des ostéoclastes par apoptose. [57]

* La dernière possibilité est une inhibition de l'activité des ostéoclastes

Après administration de BPs, le nombre d'ostéoclastes augmente souvent au départ, malgré une résorption osseuse réduite. Cependant, les cellules apparaissent inactives. Ce n'est que plus tard, après administration chronique, que le nombre d'ostéoclastes diminue. La cause de l'augmentation initiale est inconnue. [57] [58] [59]

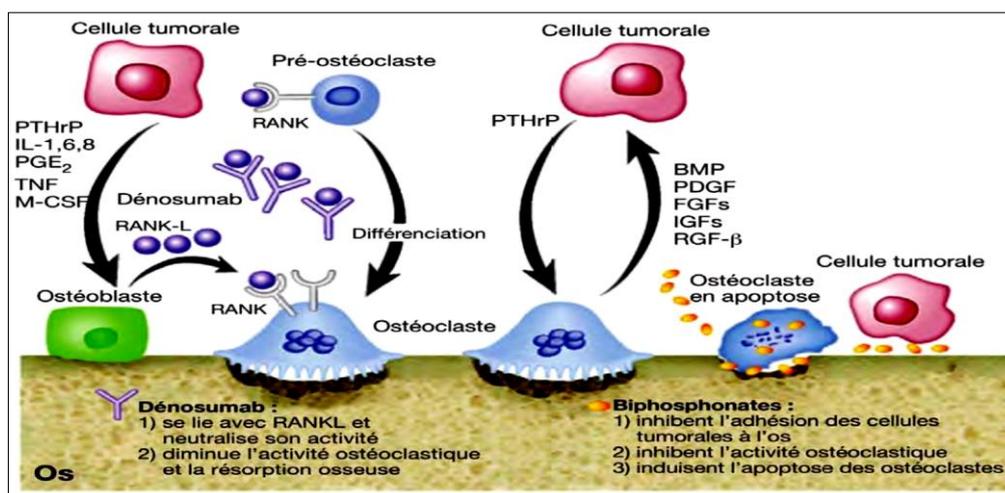


Figure 11 : Action des BP, et Denosumab sur la cellule tumorale Fournier et al [60]

2.6.2.2. Effet des BPs sur les ostéocytes

Les BPs sont internalisés par les ostéoclastes et interfèrent avec des processus biochimiques spécifiques et induisent l'apoptose. Plusieurs travaux ont montré que les BPs se lient aux surfaces de résorption puis ils sont libérés localement. [56] [57]

2.6.2.3. Effet des BPs sur les ostéoblastes

Les BPs n'exercent aucun effet direct sur les ostéoblastes [57]

2.6.3. Mécanisme d'action moléculaire (Fig. 12)

Le mécanisme exact par lequel les BPs affectent les ostéoclastes n'a pas encore bien élucidé. Cependant, plusieurs études suggèrent que la fonction ostéoclastique est altérée par

l'interaction des BPs avec un récepteur de surface cellulaire ou une enzyme intracellulaire. D'autres démontrent que les BPs agissent sur des ostéoclastes indirectement via leurs effets sur les ostéoblastes [23] [25] [56]. **Reinholz et al. 2000** [61] ont étudié l'effet des BPs sur la prolifération cellulaire, l'expression des gènes et la formation osseuse par des ostéoblastes fœtaux en culture. Alors que la prolifération des cellules ostéoblastiques était réduite par Pamidronate, avec augmentation dose-dépendante a été observée sur la protéine cellulaire totale, l'activité de la phosphatase alcaline et la sécrétion de collagène de type I.

2.6.3.1. Inhibition de l'activité des ostéoclastes par les BPs non-azotés :

Les BPs de 1^{ère} génération ou les BPs non azotés tels que ; l'Etidronate, Clodronate et Tiludronate sont internalisés par les ostéoclastes au cours de la résorption de la matrice osseuse et interfèrent avec la molécule d'adénosine triphosphate (ATP), générant un métabolite non hydrolysable, l'accumulation de ces métabolites inhibent la fonction cellulaire, et l'action des enzymes ATP dépendante induisant ainsi une apoptose par manque d'énergie.[37] [62]

2.6.3.2. Inhibition de la voie du mévalonate par les BPs azotés :

Les AminoBPs agissent sur les précurseurs des ostéoclastes, et ils inhibent la synthèse des stérols via la voie du mévalonate, induisant l'apoptose des ostéoclastes et donc inhibant la résorption osseuse via un mécanisme différent de ceux employés par les BPs non azotés. [56] [63]. L'inhibition de la Farnésyl diphosphate synthase interfère avec la voie du mévalonate, indispensable à la synthèse du cholestérol. Il en résulte une perturbation du transport intracellulaire et de l'organisation du cytosquelette, conduisant à une diminution de la formation des lipides isoprénoides ,tels que Farnésyl pyrophosphate et Géranyl Géranyl pyrophosphate .Ces derniers sont nécessaires pour la prélation post- traductionnelle (transfert de longue chaine lipides isoprénoides) de protéines , y compris les protéines de liaison au GTP ras, rho, rac et rab ces protéines jouent un rôle important pour de nombreuse fonction cellulaires.[64] [65]

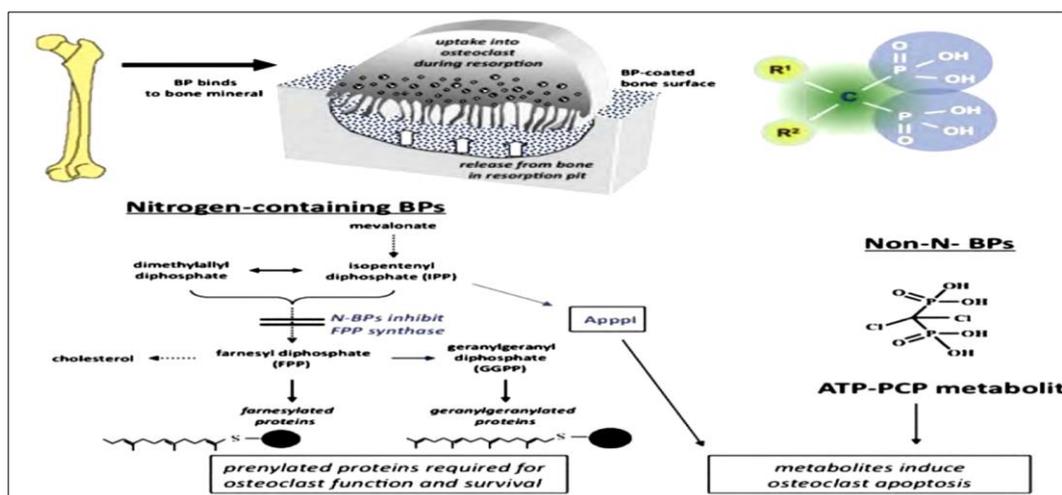


Figure 12 : Mécanisme d'action cellulaire et biochimique des BPs. Russel 2008 [63]

2.7. Indications thérapeutiques des BPs

2.7.1. Indications des BPs dans les métastases osseuses des maladies malignes

Dès leur première introduction en 1995, les BP ont joué un rôle clé dans le traitement des hypercalcémies malignes et dans les complications osseuses fréquemment observées en cas de métastases osseuses de cancer du sein, de la prostate, du poumon, du rein et de la thyroïde ou de myélome multiple ^{[66] [67]}. Ils sont prescrits pour la prévention de la résorption osseuse dans la maladie maligne métastatique et des maladies ostéolytiques, ainsi que pour diminuer la fréquence des événements osseux (fractures pathologiques, compressions médullaires, et hypercalcémies) ^{[68] [69]}. L'efficacité des BPs a été établie dans de nombreuses études basées sur les lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology ^{[70] [71]}

Les cancers primitifs qui provoquent plus particulièrement des métastases osseuses sont :

2.7.1.1. Myélome multiple ^[72]

Définition

Le MM est le second cancer hématologique le plus fréquent, il représente environ 1% de tous les cancers, touche plus l'homme que la femme. L'incidence annuelle moyenne du MM en Europe est de 6 pour 100000 par an. L'âge moyen des patients est de 65 à 67 ans.

Clinique

Le patient présente des douleurs osseuses, typiquement du rachis ou costal, une atteinte rénale liée à la déposition de paraprotéines ou secondaire à une hypercalcémie. Le MM dans environ 70% des cas, un effondrement des taux d'IG fonctionnelles est fréquemment observé, prédisposant aux infections souvent sous forme de pneumonie ou infections des voies urinaires.

Diagnostic

Pour poser le diagnostic de MM, il est nécessaire d'objectiver une infiltration médullaire plasmocytaire monoclonale $\geq 10\%$ et /ou une paraprotéine sérique $\geq 30\text{g/l}$, par la suite déterminer un MM symptomatique selon l'acronyme « CRAB » (calcium rénal, insufficiency, anémie or bones lésions).

2.7.1.2. Hypercalcémie ^{[73] [74]}

Les hypercalcémies sont dûes à une cause néoplasique dans 80% des cas. Elle est caractérisée par une ostéolyse excessive, une insuffisance de l'excrétion rénale et un taux de calcium supérieure à (102mg/l) chez l'adulte. Ses principales manifestations cliniques sont le syndrome occlusif, céphalées, avec insuffisance rénale fonctionnelle et troubles du rythme.

2.7.1.3. Adénocarcinome de la prostate ^[75]

Ils représentent 20 % des cancers secondaires des os et les métastases compliquent 30% des cancers de la prostate. Les douleurs sont parfois intenses, associés à une fatigue et parfois à la fièvre, les métastases siègent plutôt dans le bassin ou le rachis. Le signe indicateur de l'évolution de la maladie est dénommé PSA (antigène prostatique spécifique)

2.7.1.4. Cancer du poumon ^[74] ^[76]

L'os est le plus souvent atteint lors d'un cancer bronchique à petites cellules. La diffusion des lésions est rapide avec généralement des métastases hépatiques. D'autres cancers permettent aussi de provoquer des métastases osseuses : le cancer du rein et de la thyroïde .

2.7.1.5. Carcinome du sein

Le cancer du sein est le plus fréquent de tous les cancers. C'est la première cause de mortalité chez la femme de moins de 65 ans. L'incidence en Algérie est de **12%** selon **Ghendouz en 2011** ^[77]. Les métastases osseuses compliquent 40 % des cancers du sein. Les lésions touchent en général le rachis, le bassin, le crâne, les côtes, et le sternum parfois aussi les os long.

2.7.1.6. Traitements

Les BPs réduisent les complications des métastases osseuses des tumeurs malignes, de MM et de l'hypercalcémie. Ils diminuent en particulier les fractures vertébrales. Le Pamidronate, et le Zolédronate par voie IV 4mg restent le traitement de choix pour stopper la résorption osseuse.

2.7.2. Indications des BPs dans les ostéopathies des maladies bénignes ^[78] ^[79]

Les BPs oraux notamment l'Alendronate et le Risédronate sont principalement utilisés pour traiter l'ostéoporose post-ménopausiques ou cortico-induite, maladie de Paget, ostéogénèse imparfaite, et l'ostéoporose juvénile idiopathique.

2.7.2.1. Maladie de Paget ^[80]

Définition :

Est une dystrophie osseuse fréquente dont les manifestations cliniques, biologiques, et radiologiques sont maintenant bien connues depuis la première observation rapportée en 1877. La maladie touche les patients plus de 50 ans, caractérisée par déformation et fracture. Sur le plan histologique : elle se caractérise par plusieurs phases : résorption osseuse, reconstruction ostéoblastique et une ostéosclérose.

Traitement

Les BPs utilisés comprennent l'Alendronate et Etidronate par voie orale, il y a également l'acide zolédronique 5mg IV qui a démontré son efficacité dans le traitement de cette maladie.

2.7.2.2. Ostéoporose

Définition

L'ostéoporose est une maladie osseuse métabolique qui touche principalement les personnes âgées en particulier les femmes ménopausées. Elle est caractérisée par une diminution de la masse osseuse due à la résorption ostéoclastique. Ces altérations de la structure osseuse rendant l'os plus fragile et entraînant des fractures. **L'OMS** ^[81] définit

l'ostéoporose : comme la densité minérale osseuse qui se situe à Tscore $\leq - 2,5$ ostéoporose ou plus en dessous de la valeur moyenne pour jeunes femmes en bonne santé .

Il existe l'ostéoporose primaire (post-ménopausique), ou secondaire qui est dûe à l'hyperthyroïdie, la maladie cœliaque, ou aux corticoïdes.

Traitement

Plusieurs traitements sont disponibles pour traiter les patients ostéoporotiques : l'hormonothérapie de substitution, les BPs, le Dénosumab, la Calcitonine, et la Téréparatide (analogue de la parathormone) est le seul agent anabolique disponible sur le marché. Actuellement, l'Alendronate (Fosamax 70mg) et le Risédronate (Actonel 5mg, 35mg, 75mg), à posologie hebdomadaire, sont les BPs oraux les plus utilisés pour le traitement de l'ostéoporose. Ils augmentent la densité minérale osseuse et réduisent le risque de fractures vertébrales, et de la hanche. Egalement l'acide zolédronique (Aclasta 5mg IV) est administré par perfusion IV à raison d'une fois par an.

2.8. Effets indésirables des BPs [25] [33] [47]

Les BPs sont associés à différents effets indésirables qui sont très bien documentés ; ils peuvent être à court ou à long terme :

2.8.1. Syndrome pseudo-grippal [82]

Ils peuvent survenir généralement dans les 24-72 H suivant la première perfusion de BPs puis leur incidence décroît au fil des administrations ultérieures.

2.8.2 Troubles gastro-intestinaux [83]

Les BPs peuvent causer une dysphagie, une œsophagite et un ulcère gastrique. Le respect des mesures déjà mentionnés plus haut permet d'éviter la grande majorité de ces complications.

2.8.3 Manifestations oculaires [84]

Une conjonctivite, une uvéite, une iritite et une sclérite.

2.8.4. Effets indésirables musculo-squelettiques

Des douleurs osseuses, articulaires, ou musculaires ont été signalées chez des patients recevant des BPs.

2.8.5. Effets indésirables neurologiques : céphalées, vertiges.

2.8.6 Réactions d'hypersensibilité et réactions cutanées : œdèmes de Quincke, éruptions cutanées généralisées et de toxidermies.

2.8.7. Effets indésirables rénaux [85]

L'insuffisance aigue constitue l'effet indésirable le plus grave. Une néphrotoxicité a été décrite avec le Pamidronate et le Zolédronate.

2.8.8. Effets indésirables hypocalcémie ^[83]

L'hypocalcémie est un évènement rare, il peut être évité par l'instauration d'une supplémentation systématique en calcium et vitamine D.

2.8.9. Fractures fémorales atypiques ^[82]

Surviennent le plus souvent, après un léger traumatisme ou en l'absence de traumatisme dans la région atteinte. Elles peuvent se produire de façon bilatérale. L'arrêt du traitement par les BPs doit être envisagé en attendant les résultats d'une évaluation des risques et des bienfaits.

2.8.10. Ostéonécrose de la mâchoire :(voir chapitre ONM)

3. OSTEONECROSES DES MAXILLAIRES LIEES AUX TRAITEMENTS PAR BIPHOSPHONATES :(ONMBPs)

3.1. Historique ^{[1] [26] [31] [50] [70] [78]}

Le 1^{er} cas d'ONM est rapporté en 1839. A cette époque, Cette maladie était identifiée sous le vocable de « Phossy jaw » chez les anglophones. Fin du XIX siècle on décrivait cette nécrose phosphorée des maxillaires chez les ouvriers qui manipulaient du phosphore blanc dans les manufactures d'allumettes ^{[31] [86]}. Ce terme a désigné une exposition osseuse non cicatrisante, localisée uniquement dans la bouche, qui avait été causée par l'exposition au phosphore blanc, la description clinique de cette lésion de Phossy-jaw chevauche avec celle rapportée aujourd'hui l'ostéonécrose des maxillaires liée aux Bisphosphonates. L'évolution locale et à distance, de cette complication pouvant aboutir à des mutilations faciales importantes, voir au décès. ^[87]

Sur les 22 cas d'ONM analysés, environ 11% des personnes exposées au phosphore blanc ont développé la phossy-jaw qui était mortelle dans environ 20% des cas, à la suite d'une septicémie ou d'une méningite. En 1910, aux États-Unis, John Andrews a publié un rapport de 150 cas de phossy-jaw de 15 des 16 usines d'allumettes alors en opération. Par la suite, la substitution du phosphore blanc par un phosphore rouge amorphe, qui ne possédait pas les propriétés toxiques du phosphore blanc, réduit l'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire. ^{[88] [89]}

Ce n'est qu'en 1910, que la naissance d'une législation interdisant l'utilisation du phosphore blanc dans les usines d'allumettes. L'histoire se répète pendant la période 1939-1945 avec l'utilisation du phosphore blanc dans l'industrie de l'armement qui entraîne un grand nombre de nouveaux cas d'ONM ^[90]. L'ONM est de retour en 2003, ^[1] quand Marx a décrit la lésion chez les patients sous BPs. Malgré une présentation similaire, la physiopathologie de ces deux entités, la phossy-jaw et l'ONM liée à l'usage des BPs, est probablement différente. ^{[91] [92]}

3.2 Nomenclature et définition

Le terme « Ostéonécrose des maxillaires » a été introduit par Marx en 2003 ^[1], puis par Ruggiero et al en 2004 ^[93]. L'ONM a été également appelée BRONJ ((Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws) et plus récemment, l'AAOMS en 2014 ^[94], a modifié cette nomenclature de BRONJ en MRONJ (Medication Related Ostéonécrosis of the Jaws). Quant à la définition de l'ONM, différentes sociétés et groupes d'experts ont proposé un certain nombre de descriptions cliniques pour définir cette nouvelle entité pathologique et faciliter les critères diagnostiques et thérapeutiques. ^[95]

Définition 1 : Selon l'AAOMS 2006 ^[44]

Les patients peuvent être considérés comme ayant une ONM liée aux Bisphosphonates si les trois caractéristiques suivantes sont présentes :

1. Traitement actuel ou antérieur avec un Bisphosphonate ;
2. Os exposé dans la région maxillo-faciale qui a persisté pendant plus de 8 semaines
3. Aucun antécédent de radiothérapie de la mâchoire.

Définition 2 : l'Australien and New Zealand Bone and Minéral Society (ANZBMS), Osteoporosis Australien, Australien Dental Association 2006 ^[96]

Les auteurs ont suggéré la définition de l'ONM comme une « zone d'os exposé persistant pendant plus de 6 semaines ». Cette affection devait être suspectée chez les patients présentant une exposition osseuse dans la région maxillo-faciale après une chirurgie buccale. D'autres symptômes tels que la douleur et l'infection peuvent également être présents.

Définition 3 : American College of Rheumatology (ACR 2006) ^[97]

Ils ont rapporté que l'ONM se manifeste généralement par une lésion intra-orale avec exposition d'os blanc-jaunâtre, parfois associée à la présence d'une fistule intra ou extra orale.

Définition 4 : American Association of endodontists (AAE 2006) ^[98]

Les patients présentant une ONM liée aux BPs présentent généralement au moins certains signes et symptômes suivants : une ulcération de la muqueuse irrégulière avec un os exposé au maxillaire, ou à la mandibule, douleur, tuméfaction, infection, altération de la sensibilité.

Définition 5 : American Dental Association 2006 ^[99]

La présentation clinique typique de l'ONM comprend la douleur, l'œdème, l'infection des tissus mous, la mobilité des dents, et l'os exposé.

Définition 6 : Multi Disciplinary Expert Panel 2006 Ruggiero et al 2006 ^[100]

L'ONM peut rester asymptomatique pendant plusieurs mois, ou et est habituellement identifiée par sa présentation clinique, os exposé dans la cavité buccale. Ces lésions deviennent généralement symptomatiques lorsque les sites deviennent secondairement infectés ou s'il y a un traumatisme. Les signes et les symptômes de l'ONM comprennent une douleur localisée, un œdème des tissus mous, mobilité dentaire, et présence du pus.

Définition 7 : Selon l'ASBMR 2007 ^[101] : « Se traduit par une exposition d'os nécrosé dans la cavité buccale ne guérissant pas dans les 8 semaines après avoir été identifiée par un

professionnel de la santé chez un patient traité ou ayant été traité par BPs, sans antécédent d'irradiation cervico-faciale et en l'absence de toute métastase dans les maxillaires .

Définition : Selon l'AAOMS 2009 in Ruggiero et al.2009 ^[102], a publié une mise à jour sans modifiée la définition qu'elle avait proposée en 2007, et qui a été maintenue jusqu'en 2014. Cependant, l'AAOMS a introduit un nouveau stade (appelé stade 0), correspondant à des patients présentant des symptômes mais sans exposition osseuse .

La définition retenue actuellement est celle qui a été revue par l'AAOMS en 2014 ^[94]

Un patient est considéré comme ayant MRONJ si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- Traitement actuel ou passé avec des médicaments anti-résorptifs ou antiangiogéniques.
- Os exposé ou fistulisation intra- ou extra-orale dans la région maxillo-faciale communiquant avec l'os et persistant pendant plus de 8 semaines.
- Aucun antécédent de radiothérapie maxillaire ou de maladie métastatique maxillaire claire.

En absence d'une définition uniforme sur l'ONM, les auteurs ont suggéré d'inclure non seulement les cas avec un os exposé, mais aussi ceux avec un os nécrotique non exposé en bouche. ^{[103] [104]}

3.3. Epidémiologie

La prévalence des ONM est difficile à évaluer puisque leur fréquence augmente. A cet effet l'incidence des ONM est inconnue dans la population générale avec précision et fiabilité. En effet de nombreux auteurs pensent qu'elle est sous-estimée puisque la plupart des données de la littérature sont issues d'études rétrospectives, de populations hétérogènes non comparables avec des groupes témoin. Cependant, diverses tentatives ont été faites pour déterminer l'incidence de l'ONM en commençant par des enquêtes sur le Web, des études prospectives et en terminant par les rapports des essais cliniques randomisés. La grande majorité de la littérature concerne des patients atteints de tumeurs malignes tels que le myélome multiple, le cancer du sein, le cancer de la prostate avec métastases osseuses qui reçoivent fréquemment, une forte dose cumulée de BPs par voie IV, par opposition aux patients non cancéreux recevant des doses plus faibles des BPs par voie orale ou IV^{[37] [95] [105]}

Selon la littérature internationale actuelle, plusieurs auteurs et organismes professionnels ont rapporté dans leurs publications indexées dans les bases de données mondiales, que l'incidence des ONM semble être différente en fonction de la molécule, la posologie et la durée de traitement par BPs. Cependant, il reste inconnu si la fréquence ou la dose cumulative de Bisphosphonate contribuent au développement de l'ONM ou d'autres cofacteurs supplémentaires peuvent être nécessaires. ^[106]

En ce qui concerne l'incidence des ONM, nous avons interrogé la base de donnée Pub-Med d'NCBI, en utilisant les deux mots-clés « Bisphosphonate Related Ostéonécrosis of the Jaws » and « Incidence » , nous avons constaté que le nombre de travaux scientifiques ne cesse d'augmenter depuis 2003 ,comme le montre le capture d'écran ci-dessous (**Fig. 13**)

Figure 13 : Capture d'écran de la base de donnée Pub Med.gov, illustrant la recherche des études scientifiques concernant l'incidence des ONM liées aux BPs

3.3.1. Incidence de l'ONM dans les pathologies malignes

L'ostéonécrose de maxillaires induites par les AminoBPs a été décrite et publiée pour la première fois par **Marx en Septembre 2003** ^[1], dans une lettre à l'éditeur. Dans le Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, deux équipes de chirurgie Maxillo-faciale, l'une de San Francisco, l'autre de Miami, rapportaient la survenue récente de plusieurs cas de nécroses de la mâchoire, traités pour une affection maligne. Alors que Wang et al. soupçonnaient la responsabilité de la chimiothérapie de classification taxoïdes (Taxol, Taxotère) utilisés dans le traitement des cancers pour leurs trois cas. Marx, sur une série de 36 patients, retenait la responsabilité du Zolédronate et du Pamidronate. Il décrit la nécrose avasculaire comme "une épidémie croissante" associée à l'administration intraveineuse (IV) de BP. Dans son rapport sur 36 cas, 24 ont reçu du Pamidronate, 6 ont été traités avec du Zolédronate et 6 ont reçu les deux médicaments bien que tous les patients recevaient d'autres médicaments, dont certains pourraient réduire la cicatrisation. Le rapport de Marx décrit « une exposition douloureuse de l'os à la mandibule (80,5%), maxillaire (14%), ou les deux maxillaires (5,5%), entraînant un abcès dentaire, des douleurs dentaires, des plaies douloureuses, une ostéomyélite et / ou une exposition. La présentation typique de la complication était un alvéole non cicatrisé, avec un œdème localisé associé et une suppuration. L'extraction dentaire précédait l'apparition de l'ONM, et 22,3% des patients avaient une manifestation d'une exposition osseuse spontanée ».

Deux années plus tard et après cette découverte **Durie et al 2005** ^[107] **en USA** ont tenté pour la première fois de déterminer l'incidence des ONM. Ils ont rapporté lors d'une enquête en ligne auprès de 1203 patients ; 904 cas atteints de myélome multiple, et 299 pour un cancer du sein. Dans les 904 cas de myélome multiple, 62 (7%) présentaient une ostéonécrose et 54 (6%) des lésions suspectes ; 71% étaient traités par le Zolédronate et 29% par le Pamidronate seul. Dans les 299 cas de cancer du sein, 13 (4%) patientes présentaient une ostéonécrose et 23 (8%) des lésions suspectes. Sur une période de 36 mois ; l'incidence

de l'ONM est de 10% chez les 211 patients recevant l'Acide zolédronique et 4% chez 413 patients recevant du Pamidronate. Les limites de cette étude, les enquêtes sur le Web comportent des limites importantes, y compris le biais de sélection, le manque de fiabilité des données auto déclarées pour confirmer le diagnostic.

Une revue systématique de littérature réalisée **par Woo et ses collaborateurs en 2006 en USA** ^[108] a estimé l'incidence de l'ONM de 6 % à 10% pour les patients traités pour une affection maligne. Il a indiqué que 171 patients (46,5%) de 368 cas de patients atteints d'ONM sont liés au MM, et 143 cas (38,8%) sont liés au cancer du sein, et 13 cas pour une autre maladie métastatique mais l'incidence a augmenté jusqu' à 21% après l'administration des BPs pendant 03 ans ou plus.

Le rapport de l'**American Society of Bone and Mineral Research** publié dans le « Journal of Bone and Mineral Research » par **Kholsa et ses collaborateurs en 2007** ^[101] en USA estime l'incidence de l'ONM chez les patients ayant une tumeur maligne entre 1-10%

Une Revue Systématique Américaine réalisée par **Hoff et al. en 2008** ^[109], rapporte que sur 4 019 patients atteints de cancer et recevant des BPs IV, 29 cas ont développé l'ONM, pour une prévalence globale de 0,72% dans cette population. La définition d'ONM utilisée dans cette étude était un os non cicatrisant avec ou sans douleur après une durée de 3 mois. Sur les 29 cas, 13 cas sur 548 patients atteints de MM avaient ONM (13/548) soit une incidence de 2,4% et 16 sur 1 338 cancer du sein avaient une ONM soit une incidence de 1,2%.

Cartsos et al. 2008 ^[110], ont étudié les dossiers de 714 217 patients atteints d'ostéoporose ou de cancer afin d'évaluer le risque d'ONM chez les patients sous BPs oraux et IV. Les auteurs ont identifié des cas avec atteinte de la mâchoire. Ils ont conclu que les actes chirurgicaux et les BPs IV augmentaient significativement le risque d'ONM ($P < 0,05$). La principale limite de cette étude était que les critères utilisés pour identifier l'ONM incluaient inévitablement des cas impliquant pathologie de la mâchoire non liée à l'ONM (en particulier en ce qui concerne les patients atteints de tumeurs malignes de la mâchoire ou de radiothérapie antérieure pour les cancers de la tête et du cou, qui sont automatiquement exclues des définitions actuelles de l'ONM).

L'étude Américaine randomisée en double aveugle de **Stopeck et al en 2010** de haut niveau de preuve scientifique ^[111], rapporte l'incidence de l'ONM aux 1, 2, 3^{ème} année étaient de 0,5%, 1,2%, et 1,4% respectivement dans le groupe acide Zolédronique, 0,8% , 1,9%, et 2% respectivement dans le groupe Denosumab .

Le rapport de l'**American Dental Association** publié **par Hellstein et al 2011** ^[112] estimait l'incidence de l'ONM à 1,4% chez les patients atteints de tumeurs malignes et recevant BP IV.

En Juille 2013, **la Société Française de Stomatologie Chirurgie Maxillo-Faciale** ^[113], rapporte que l'incidence de l'ONM sous BP oraux se situe alors entre 1 - 10%

Le rapport de l'**American Association of Oral and maxillofacial Surgeons en 2014** ^[94], estime le risque de développer une ONM chez un patient atteint d'un cancer métastatique et traité par Zolédronate à environ 1%. C'est 50 à 100 fois plus important que chez les patients ayant un cancer métastatique et ne recevant pas de traitement (0 à 0,19%)

En 2019, Nicolatous- Galitis ^[114], en collaboration avec 8 pays du monde (Grèce, Portugal, Danemark, Belgique, Italie, USA, UK), rapporte une incidence qui est estimée à 0,5-1,4% chez les patients atteints d'affections malignes.

Une autre étude suédoise prospective réalisé par **Friedeck Hallmer et al.** ^[115], publiée dans « Journal Oral Surgeons Oral Med » en 2020. Sur 242 patients, l'ONM s'est développée chez 16 cas après une période de suivi de 77 mois. L'incidence rapportée est de 4,1% chez les patients traités par Acide zolédronique, et 13,6% chez les patients traités par Denosumab .

3.3.2. Incidence de l'ONM dans les pathologies bénignes

L'incidence de l'ONM a été également rapportée chez les patients recevant BPs par voie orale pour le traitement de l'ostéoporose cortico-induite ou post-ménopausique .

Ruggiero et collaborateurs en 2004 ^[93], fut le premier a suggéré l'incidence de l'ONM chez les patients sous BPs par voie orale. Il a signalé que sur une période de trois ans, il avait traité 63 cas d'ONM. Les deux sexes ont été touchés. La tranche d'âge allait de 43 ans à 89 ans. La plupart des patients avaient des antécédents de tumeurs malignes et la voie IV a été utilisée, mais 7 cas étaient traités par voie orale pour l'ostéoporose.

En 2006, l'American Dental Association(ADA) ^[99], a estimé l'incidence de l'ONM oraux de l'ordre de 0,7 par 100 000 années-patients.

En 2006, dans une vaste étude en Allemagne qui a inclus 780 000 patients recevant des BPs pour l'ostéoporose, 3 cas d'ONM ont été identifiés, ce qui donne une prévalence estimée à 0,00038%, ou un risque de 1 par 100 000 patients-années. ^[116]

En 2007, le rapport du groupe de travail de l'ASBMR, ^[114] ^[94], rapporte que l'incidence de l'ONM par voie orale était faible (1/10000 et < 1/100000 patients).

En 2007, Yarom et al ^[117] ont rapporté une prévalence de 2,5 à 17, 3% chez les patients sous BPs par voie orale.

Eugenio Chamizo Carmona et ses collaborateurs en 2013 ^[118], ont sélectionné des méta-analyses, des revues systématiques et des essais cliniques pour rapporter l'incidence de l'ONM chez les patients sous BPs oraux qui était faible de 0,001% -0,10%.

En 2015, une étude de Rogers et al, ^[119] **au Royaume-Uni,** rapporte une incidence de BRONJ chez les femmes ménopausées recevant des Bisphosphonates se situe entre 1 sur 1000 et 1 sur 10000 .

Nicolatous-Galitis et al.2019^[114], ont rapporté une incidence de 0,001 à 0,01% .

3.4. Physiopathologie de l'ONM

A l'heure actuelle, et après deux décennies de découverte de la maladie, il y a beaucoup de questions sans réponses au sujet de la physiopathologie des ONM, et son diagnostic repose largement sur des critères cliniques ^[62]^[120] . Les mécanismes étiopathogéniques impliqués dans le développement de l'ONM restent indéfinis. Cependant plusieurs hypothèses ont été admises pour l'expliquer. ^[121] ^[122]

En effet, quatre théories principales tentent d'expliquer le mécanisme de cette complication liée aux traitements par BPs ^[123] ^[124] .

En ce qui concerne les mécanismes étiopathogéniques des ONM, nous avons interrogé la base de données Pub-Med d'NCBI, en utilisant les deux mots-clés «Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the jaws» and «etiopathogeny», nous avons constaté que le nombre de travaux scientifiques était de 200, Nous avons retenu les études randomisées, les méta-analyses ainsi que les revues systématiques de littérature, comme le montre le capture d'écran ci-dessous : (Fig. 14)

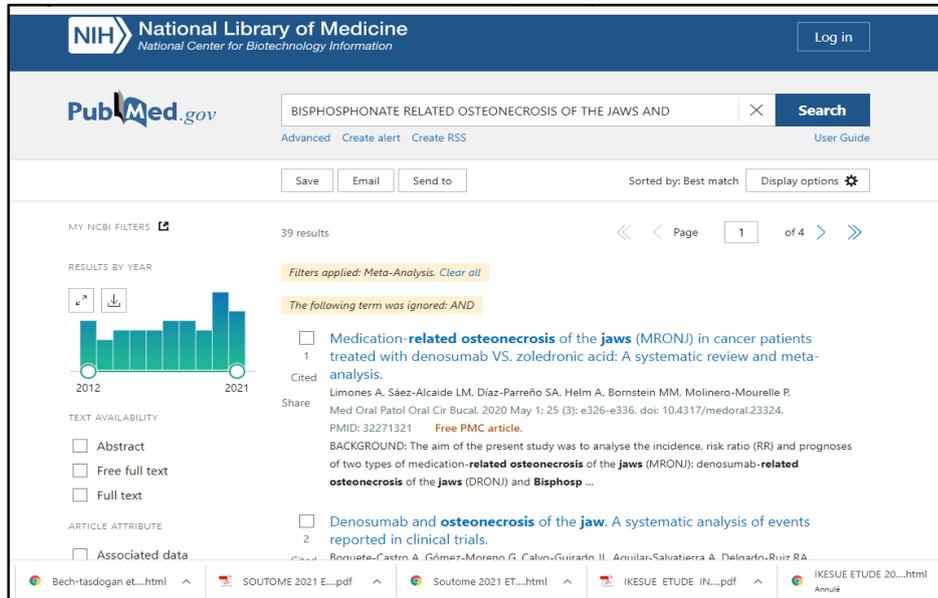


Figure 14 : Capture d'écran de la base de donnée Pub Med concernant la la physiopathogénie des ONM

3.4.1 Première théorie : Inhibition ostéoclastique et diminution du remodelage osseux

La première théorie, explique l'effet inhibiteur ostéoclastique de cette classe de médicament sur le remodelage osseux. Ce dernier est un processus physiologiquement coordonné impliquant la formation osseuse par les ostéoblastes et la résorption osseuse par les ostéoclastes^{[28] [125] [126]}. Un déséquilibre entre les ostéoblastes et les activités d'ostéoclastes entraînent des anomalies squelettiques caractérisées par une augmentation ou des diminutions de la densité osseuse.^{[83] [127] [128] [129]}

Cette principale théorie, suggère que les effets toxiques des BPs sur les ostéoclastes pourraient conduire à une suppression excessive du remodelage osseux, et la réduction de l'activité ostéoclastique peut compromettre la résorption de l'os endommagé^{[39] [130] [131]}. La pertinence de cette hypothèse concerne surtout l'os alvéolaire, qui est très vascularisé, et 10 fois supérieur que celui des os long comme le tibia sur des modèles animaux.^{[132] [133] [134]}

Selon Marx 2006^[89] « la durée de vie des ostéoclastes et ostéocytes est d'environ 150 jours. Si, en raison des propriétés anti-ostéoclastiques des BPs, la matrice osseuse n'est pas résorbée, les facteurs de croissance et cytokines contenues dans la matrice osseuse ne sont pas relargués et l'induction de nouveau ostéoblaste à partir de cellules souches n'a pas lieu. Les ostéons deviennent acellulaires, et nécrotiques, autrement dit cet os avasculaire, soumis à une rupture spontanée ou provoquée de la muqueuse de recouvrement est alors incapable de se régénérer. Cependant, il persiste une méconnaissance sur l'action directe ou indirecte des BPs sur la viabilité des ostéocytes, lorsque ces cellules sont exposées à des

concentrations élevées de BPs^{[135][136]}. Cette réduction dans la formation et la résorption osseuse entraînent une atténuation significative du processus de remodelage osseux à la suite des stimuli physiologiques^{[137][138]} (vieillesse des os, microlésions, et contraintes mécaniques) et la matrice osseuse demeure non résorbée et non réparée. (Fig 15)^{[139][140][141]}

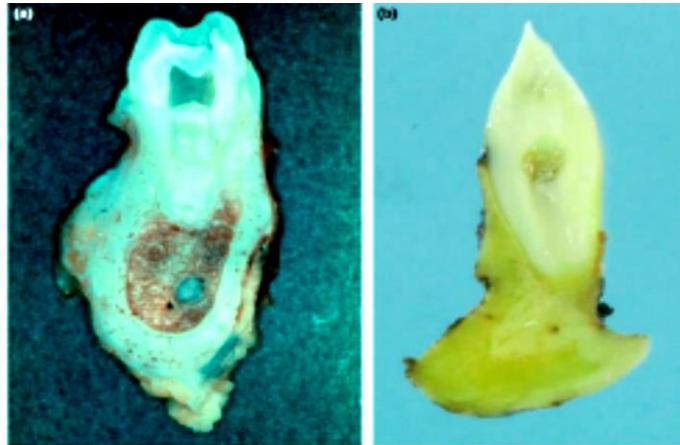


Figure 15 : (a) Aspect de la mandibule et molaire chez un patient non traité par BP (b)Aspect de la canine et de l'os alvéolaire chez un patient traité par BP Cheng et al.2009^[142]

3.4.2. Deuxième théorie Inhibition anti-angiogénique

La deuxième théorie, explique que les BPs inhibent l'angiogénèse, et réduisent le taux de facteur VEGF qui intervient dans l'angiogénèse ce qui entraîne la survenue de l'ONM^{[143][144][145]}. Plusieurs études *in vitro*^{[29][50]}, comme l'étude réalisée par Wood et al.2002^{[50][52]} a montré que l'acide Zolédronique inhibait la prolifération des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine, le facteur de croissance basique des fibroblastes, ainsi que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire^{[146][147][148][149]}. Reid et al 2009^[150], sur un modèle animal a montré que la vascularisation était réduite dans le groupe Pamidronate+ Dexaméthasone, avec des différences statistiquement significatives dans les périodes étudiées (14 et 28 jours).

Yin et Baie 2011^[151], ont établi une hypothèse d'effet indirect ; antiangiogénique des BPs par l'inhibition des ostéoclastes. Mais de toute évidence, l'effet des Bisphosphonates sur l'angiogénèse dans le développement de l'ONM n'a pas encore été complètement élucidé.

3.4.3. Troisième théorie : Infectieuse et/ou inflammatoire

Actuellement, il n'y a pas de données claires si l'infection joue un rôle ou pas dans la physiopathologie de l'ONMBPs. Cependant, Reid et al 2009^[150], ont montré que l'infection orale et l'inflammation jouent un rôle critique dans la pathogénèse de l'ONM, mais ils ignorent si elles sont la cause primaire ou secondaire de l'ONM.^{[62][83][134][152]}

La cavité buccale est un environnement septique, avec des fortes interactions entre l'os et la muqueuse. Le groupement amine des BP, cationique, attirerait les bactéries vers la surface osseuse grâce à des interactions électrostatiques. Ainsi, un geste chirurgical (extraction dentaire, chirurgie dentoalvéolaire, pose d'implant), et/ou infection dentaire ou parodontale, entraineraient l'inhibition du remodelage osseux par blocage de l'activité des

ostéoclastes, et diminution de l'angiogenèse par disparition de la vascularisation intra-osseuse provoquant une minéralisation excessive de l'os ^{[136] [153]}

Ainsi il y aura libération des BPs dans le site infecté, ou le site d'extraction, avec une réaction inflammatoire, exposant l'os et déclenchant l'invasion par de nombreuses microorganismes, qui vont ralentir la cicatrisation et exposant ainsi l'os à la nécrose (le système de défense a été altéré par l'effet inhibiteur des BPs ; inhibition des macrophages, et une lymphopénie transitoire induite par les BPs avec apparition des douleurs et accidents infectieux révélateurs de l'ONM. ^{[145] [148] [154]}

Plusieurs auteurs ont montré dans leurs travaux scientifiques les arguments en faveur de l'infection et la survenue de l'ONM :

Sedghizadeh et al. en 2008, ^[155] ,ont rapporté que des échantillons de tous les patients atteints d'ostéomyélite et d'ONM ont montré de grandes surfaces osseuses obstruées par des biofilms microbiens.

Mawardi et al. 2011 ^[156] ,ont rapporté que l'infection bactérienne après une extraction dentaire a provoqué une diminution de l'expression du facteur de croissance des kératinocytes dans la gencive, conduisant à un retard dans le processus de cicatrisation épithéliale in vitro et in vivo. Ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse qu'une mauvaise hygiène buccale pourrait être associée à un risque accru d'ONM après l'extraction de la dent. **L'étude de Ji et al en 2011,** ^[157] ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans la diversité bactérienne (cultivable et non cultivable) des tissus des ONM provenant de patients traités avec et sans antibiotiques.

L'étude Wei 2012, ^[158] ,était la première pour déterminer les phylotypes des bactéries ou analyse génétique (prendre les séquences de l'ADN fragmenté, étudier et comparer avec groupe contrôle). L'étude a montré que la mâchoire est colonisée par les streptocoques 29% , Eubacterium 9%,et Pseudoamibacter 8%, dans le groupe malade, tandis que dans le groupe témoin étaient Parvimonas 17% ,streptocoque 15%, Fusobactérium 15%, et Actinomyces nombre réduit. Il y avait de différence apparente entre le microbiote d'ONM et le groupe témoin.

3.4.4. Quatrième théorie : Toxicité directe des tissus mous ^{[95] [127] [137] [143] [145] [147] [150]}

*Une autre hypothèse suggère que l'ONM pourrait se développer à partir d'une toxicité de la muqueuse buccale. L'exposition aux amino BPs, induit une apoptose ou une diminution de la prolifération des cellules épithéliales cervicales, et orales in vitro. Les effets néfastes des BPs et leurs concentrations dans l'os sont suffisantes pour être directement toxiques pour l'épithélium buccal et entraver la cicatrisation des tissus mous comme l'Alendronate par voie orale peut entraîner une irritation de l'œsophage, nécessitant des précautions particulières pour les patients lors de son administration.

*Dans cette optique, plusieurs auteurs ont suggéré leurs points de vue : **Cackowski et al en 2010** ^[159] ont suggéré que le cumul de l'os non résorbé après extraction dentaire joue un effet toxique direct sur l'épithélium buccal, les kératinocytes, et les fibroblastes entravant la cicatrisation des tissus mous, de sorte que l'os devient exposé et nécrosé. **Rosini et al 2015**^[63],rapportent que les BPs présentant un défaut dans la cicatrisation de la MB du tissu endommagé, suivi d'une infection bactérienne qui se propage dans l'os par micro fractures non réparées, par conséquent une ostéomyélite osseuse destructrice va se développer,

l'ensemble du processus serait encore aggravé par l'interruption du flux sanguin à partir du détachement du périoste. **Schaudinn et al en 2012**^[160] ont réalisé une étude pour évaluer la concentration des BPs dans l'os de la mâchoire. Les concentrations de l'alendronate estimée dans cette étude avec la durée du traitement et stade d'ONM était de 0,1 à 0,2 mmol/L. l'étude a montré que les concentrations plus élevées de BPs comme Alendronate ont un effet toxique sur les tissus mous .

Toutes ces théories ont expliqué la pathogénèse des ONM, mais elles n'ont pas pu expliquer pourquoi l'os de la mâchoire semble être une cible exclusive pour l'ONM.
[77][161] [162]

Plusieurs auteurs comme **Mortensen et al.** ^[163] 2007 et **Pozzi et al.** 2007^[164] ont tenté d'expliquer la localisation exclusive de l'ONM à la cavité buccale

Cette complication touche les mâchoires parce qu'elles sont exposées à l'environnement externe via le sillon gingival, parce qu'il y a présence de dents, présence de maladies parodontales, infections dentaires, et actes chirurgicaux.

La cavité buccale est un milieu idéal pour la prolifération des bactéries, toute infection dentaire ou acte chirurgical peuvent exposer l'os à la cavité buccale .

l'ONM est plus susceptible de se développer dans l'os mandibulaire que dans l'os maxillaire parce que la vascularisation est terminale ,l'os est épais et dense.

Les mécanismes étiopathogéniques potentiels des ONM ont été résumés dans le diagramme ci-dessous :(**Fig. 16**)

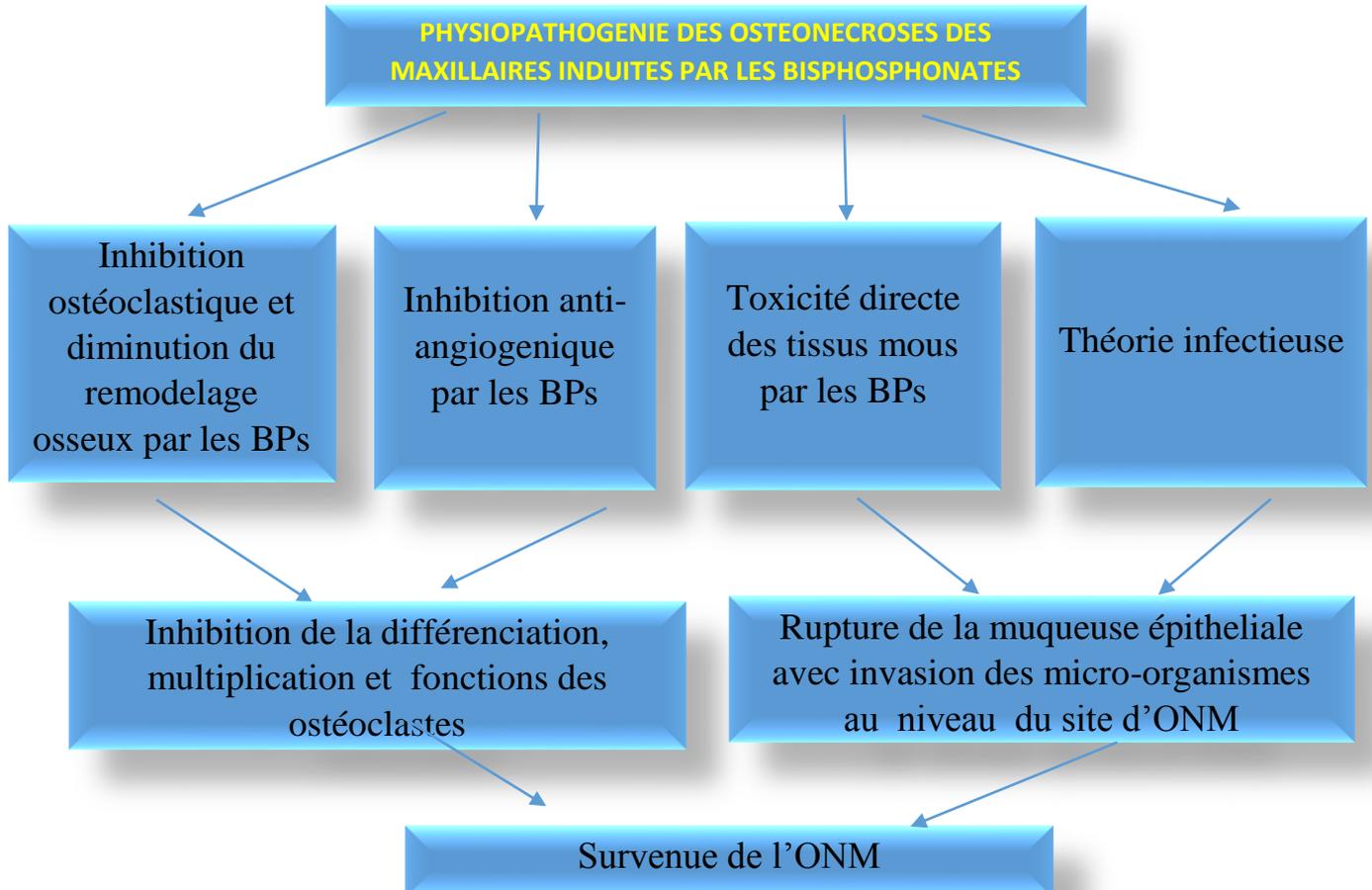


Figure 16 : Mécanismes physiopathogéniques potentiels conduisant à la survenue des ONM

3.5. Facteurs de risque de survenues des ONM ^{[146][147][157]}

Depuis quelques années, plusieurs publications médicales, ont mis l'accent sur le lien de causalité entre les BP et les ONM. Cependant dans une optique plus large, la pathogénèse de l'ONM est multifactorielle autrement dit liée à plusieurs facteurs locaux ou généraux ^{[31] [44][62]}. Les facteurs de risque identifiés peuvent être classés en facteurs liés à la molécule BPs, facteurs locaux et facteurs systémiques. (Fig 16) ^{[165] [166] 167] [168]}

3.5.1 Facteurs de risque liés à la molécule BP

3.5.1.1. Type et puissance de la molécule BPs : (Tab 4)

La quasi-totalité des ONM survient avec les aminoBPs ^{[49] [106] [130] [152]}. Cinq molécules ont été incriminées dans la survenue des ONM ; Pamidronate, Alendronate, Risedronate, Ibandronate, et le plus puissant au premier rang : l'acide Zolédronique. ^{[35] [102] [172] [173] [174]}

Selon l'**American Society of Clinical Oncology** ^[71] rapporte que le zolédronate est le traitement le plus puissant des inhibiteurs de la résorption osseuse, il est utilisé pour traiter les métastases osseuses et l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer, et la présence de la fonction azotée pourrait expliquer que les BPs de deuxième et troisième génération soient impliqués dans la survenue de l'ONMBPs. Les BPs de 2^{ème} génération sont 100 à 500 fois plus puissants que les BPs non azotés. et ceux de la 3^{ème} génération possèdent en plus une méthylation du groupement amine, ce qui rend 10 à 20 fois plus puissants que les BPs de deuxième génération. L'acide zolédronique en plus de son action antirésorbante, a également un effet antiangiogénique qui pourrait constituer un cofacteur étiopathogénique important pour le développement de l'ONMBPs. ^{[93] [169] [170] [171]}

Zervas et al 2006 ^[175], rapporte que le Zolédronate seul présenterait un risque d'ONM 9,5 fois plus élevée que le Pamidronate seul,

Rodrigues et al .2015 ^[176], montre dans son étude que l'ONM est liée aux Amino BPs, et elle peut survenir également chez les patients sous BPs par voie orale.

Tableau 4 : Pharmacocinétique des BP. **Zervras et al. 2006** ^[175]

BP	Voie d'administration	Biodisponibilité (%)	% de fixation sur l'os dans les 24h	Demi-vie sanguine (h)	Demi-vie osseuse
Medronate	i.v.	100	30	1	de qq semaines à plusieurs mois
Oxidronate	i.v.	100	36	1	idem
Etidronate	p.o. / i.v.	3,5/100	20	6/1	idem
Clodronate	p.o.	2	20	2	idem
Tiludronate	p.o.	6	50	2	idem
Pamidronate	i.v.	100	60	0,5	idem
Alendronate	p.o.	0,7	50	2	idem
Risedronate	p.o.	0,6	50	2	idem
Ibandronate	i.v.	100	40	14	idem
Zoledronate	i.v.	100	60	2	Idem

3.5.1.2. Voie d'administration des BPs

Il s'agit d'un facteur de risque déterminant. En effet, plus de 93 % des ONM rapportées concernent des patients traités par AminoBPs IV. L'étude de **Woo et collaborateurs en 2006** ^[108], réalisée sur 368 cas d'ONM induite par les bisphosphonates, 94% des patients recevaient des bisphosphonates IV, tandis que les 6% restants sont sous BPs oraux. Cette voie IV semble conférer un risque plus élevé que l'administration orale, principalement utilisée pour les patients atteints de métastases osseuses et l'hypercalcémie maligne ; elle l'est aussi de manière croissante pour le traitement de l'ostéoporose, ^{[95] [143]}

Ces chiffres ne peuvent cependant pas être généralisés en l'absence d'étude randomisée sur un plus grand nombre de cas et sur de plus longues périodes. ^{[75] [107] [158]}

La voie orale représente donc un facteur de risque extrêmement faible et l'Alendronate semble la molécule la plus prescrite et la plus incriminée dans la survenue des ONM. Néanmoins, quelques cas d'ONM sont également rapportés avec le Risédronate et l'Ibandronate per os. ^{[174] [175] [177]}

3.5.1.2. Durée d'exposition et dose cumulée

La durée d'exposition aux bisphosphonates semble également augmenter le risque de développer des ONM. Selon **Bamias et ses collaborateurs en 2005** ^[178], le risque d'ONM croît de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BPs, plus exactement avec la dose cumulée. ^[174]

La dose cumulée est la dose totale de BPs administrée avant l'apparition de l'ONM. La biodisponibilité des BPs qui ont une très longue durée de vie intra osseuse d'environ 10 ans et une utilisation prolongée de ces médicaments peut entraîner une accumulation substantielle dans le squelette. Chez les patients traités par AminoBPs IV ^{[49][53]}, le risque apparaît dès les premiers mois de traitement et augmente de manière significative après 16 à 24 mois de traitement avec le zolédronate et 60 mois avec le Pamidronate ^{[62] [101] [178] [179]}

Le délai moyen entre le début du traitement par BPs et l'apparition d'une ONM varie en fonction des molécules : les ONM surviennent de manière plus précoce lors d'un traitement par Zolédronate que par Pamidronate. Pour le même type de molécule administrée, le délai d'apparition des ONM varie en fonction des études : de 7,67 à 39,3 mois. ^{[106] [118] [134] [138] [143] [152] [165] [172]}

Le risque cumulé passe en moyenne de 1% après 12 mois de traitement à 21% après 48 mois. ^{[180] [181] [182]}

3.5.2 Facteurs de risque généraux

3.5.2.1. Facteurs de risque liés aux traitements médicamenteux associés

En oncologie, plusieurs auteurs ont constaté que les agents cytotoxiques perturbent le système immunitaire, inhibent la mitose cellulaire de tous les tissus et majorent le risque des ONM ^{[49] [53] [95] [183] [184] [185]}. Egalement, les effets délétères des corticoïdes sur le remaniement osseux sont bien documentés. Comme il s'agit de la co-prescription la plus fréquemment associée aux ONM dans une population ostéoporotique, il convient en pratique de considérer la corticothérapie comme un facteur aggravant, dont le mécanisme n'est pas encore élucidé ^{[165] [174] [180] [185] [186] [187]}. Cependant, **Seamon et al. 2012** ^[188] a proposé trois mécanismes d'action des corticoïdes : réduction de la vascularisation, thrombose, et

compression extravasculaire .Ces dernières conduisent à une réduction du flux sanguin, une ischémie locale ,et une précipitation des corticoïdes au sein de la moelle osseuse, provoquant ainsi des pressions intra osseuses, une inhibition des ostéocytes, et un ralentissement du remodelage osseux .Ce dernier inhibe la cicatrisation osseuse et muqueuse quelque soit la population cible .

Chiu et al 2010 ^[138] ont montré que 12 patients sous BPs et stéroïdes à long terme ont développé une ONM plus grave et plus imprévisible à traiter .L'autre étude prospective randomisée menée par **Lopez-Jornet et al 2010** ^[189],sur model animal impliquant les groupes suivants: groupe I (témoin),groupe II (sous Dexaméthasone) groupe III (sous Pamidronate)et le groupe IV (Pamidronate + Dexaméthasone). Dans tous les groupes, l'extraction molaire a été réalisée sur le maxillaire supérieur droit ou mandibulaire. L'étude a montré ,18 cas d'ONM ont été enregistrés dans le groupe Pamidronate et Dexaméthasone. **Jabbour et al 2014** ^[190], ont évalué l'impact de l'acide zolédronique et Dexaméthasone sur la cicatrisation osseuse après une extraction dentaire, l'association Acide zolédronique et Dexaméthazone sur une période prolongée inhibaient le remodelage osseux et augmente la formation de séquestre. Le retrait de zolédronate peut favoriser la réactivation du remodelage osseux .

3.5.2.2. Facteurs de risque liés à la maladie primitive

La pathologie ayant justifié la prescription d'un Amino BP semble être un facteur important. Les ONM se rencontrent beaucoup plus chez les patients traités par AminoBPs IV que les patients ostéoporotiques traités par AminoBPs oraux ^{[95] [101] [162] [181]}. En revanche, pour les patients traités par Amino BPs IV, certains auteurs comme Bamias et al 2005 ^[178] notent que le risque d'ONM est quatre fois plus élevé chez les patients atteints d'un myélome multiple que chez les patientes présentant une tumeur primaire mammaire. ^{[49] [138] [169] [174]}

3.5.2.3 Facteurs de risque liés à la maladie co-morbide

Selon une étude israélienne qui indique que 58% des patients ayant développé une ONM présentaient un diabète de type 2 ^{[162] [171]}. L'autre étude réalisée en 2013, rapporte que sur 46 patients, 67,4% étaient diabétiques, donc le diabète favorise le développement de l'ONM. Les autres pathologies comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'anémie, insuffisance rénale chronique, la leucopénie, la thrombocytopenie, l'obésité, le diagnostic simultané d'ostéopénie ou d'ostéoporose associé à un diagnostic de cancer est également un facteur de risque ^{[32] [113] [180]}. Certains auteurs ont également impliqué une maladie vasculaire et micro-infarctus dans la pathogénèse de l'ostéonécrose ^[191].

Dans une étude portant sur 49 patients atteints d'ONM, **Glueck et al 1996** ^[192], ont rapporté que 71% de ces patients avaient été trouvés avoir des coagulopathies constituées soit de patients atteints de thrombopathies soit de patients présentant une fibrinolyse déficiente. L'ONM peut également être associée à une variété de facteurs étiologiques tels que l'herpès zoster, l'infection par le VIH , les infections fongiques et les conditions de prédisposition tels que l'ostéopétrose, la dysplasie fibreuse, les maladies systémiques inflammatoires (arthrite rhumatoïde) et lupus érythémateux disséminé. ^{[49] [90] [152] [174] [186]}.

3.5.2.4. Facteurs liés aux patients

Les facteurs démographiques peuvent inclure :

- L'âge avancé est lié à une incidence plus élevée des ONM ^{[100] [106] [134] [144] [174]}
- Le sexe ; certains auteurs relèvent une nette prédominance féminine des ONM dûe probablement au cancer du sein et l'ostéoporose post-ménopausique, ^{[93] [95] [171] [180]} alors que l'AAOMS ^[102] indique qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative en terme d'incidence des ONM en fonction du sexe , l'autre étude de Hess et al 2008 ^[187] , n'a pas signalé le lien entre le sexe et l'ONM.

3.5.2.5. Facteurs génétiques et population à risque

Il a été prouvé que le polymorphisme du Pyrophosphate de Farnésyle Synthase ou le cytochrome de gène P450 CYP2C8 augmentent le risque des ONM chez les patients traités avec des bisphosphonates IV. Certaines études préliminaires suggèrent qu'un polymorphisme portant sur un seul nucléotide pourrait être associé à une augmentation du risque de survenue d'ONM chez les patients cancéreux ^{[169] [193][194][195]}. **Arduino et al en 2011**^[149], ont suggéré que le facteur VEGF gène exprimant de polymorphismes intervient dans l'apparition d'ONM .Le VEGF est un majeur signal dans le couplage de l'angiogenèse et de l'ostéogénèse lors de la réparation osseuse ,et une cytokine qui régule plusieurs fonctions biologiques , impliquée dans l'ossification endochondrale de la croissance de la mâchoire .Il ont conclu qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes. : patients sous BPs avec ONM déclarée, patients sous BPs sans ONM déclarée et groupe témoin.

3.5.3 Facteurs de risque locaux

L'apparition de l'ONM semble être lié intimement à des facteurs de risque locaux qui peuvent inclure : l'hygiène buccale, la chirurgie dento-alvéolaire , l'anatomie locale, et les affections bucco-dentaires concomitantes .

3.5.3.1. Niveau d'hygiène buccale

Il a été montré qu'un bon niveau d'hygiène buccale réduit de manière significative l'incidence des ONM dans une population traitée par zolédronate ^{[95] [187]}. Un mauvais niveau d'hygiène est souvent considéré comme favorisant et augmentant le risque d'ONM .^{[131] [174] [196]}

3.5.3.2. Addiction tabagique

Wessel et al 2008 ^[167] ont rapporté un risque plus élevé d'ONM chez les patients fumeurs traités par aminoBPs IV ^{[138] [174] [186] [197]}. Selon l'étude de cohorte de **Watters et al en 2013** ^[198] sur 109 patients atteints d'ONM avec en moyenne 30 paquets /année .Ils ont montré que malgré le traitement apporté à l'ONM ,la lésion s'aggrave dans le groupe consommant 30 paquets /année. Ils ont conclu que le tabac a un effet vasoconstricteur sur la muqueuse buccale et la survenue de l'ONM. Ainsi que la consommation d'alcool contribue dans la survenue de l'ONM. ^{[29] [49] [76] [95]}

3.5.3.3. Lésions préexistantes

Les patients ayant des antécédents d'affections bucco-dentaires concomitantes telles que :

- Infections dentaires incluant les infections périapicales et parodontales ^{[76] [143]}

- Présence de racines résiduelles sont à sept fois plus de risque de développer l'ONM [95] [101] [134]
- La maladie parodontale augmente le risque selon l'étude de **Marx et al. 2005** [130], 84 % avaient une parodontite. Il reste ensuite à établir le rôle exact joué par ces différents facteurs dans le processus pathogénique [75] [83] [174].

3.5.3.4. Gestes chirurgicaux

Il s'agit du facteur aggravant le plus fréquemment mentionné dans la littérature. Ce facteur est relaté dans (60 à 80 %) des cas rapportés dans la littérature, après un geste de chirurgie alvéolodentaire (par exemple une avulsion dentaire [109] [134] [146] [171], la pose d'implants dentaires, la chirurgie péri apicale et la chirurgie parodontale) ,au cours de la période précédant leur diagnostic impliquant ainsi un retard de la cicatrisation et une rupture d'étanchéité entre le compartiment osseux et muqueux . [37] [62] [76] [89] [199] [200] [201] [202]

Cette corrélation est parfaitement montrée par plusieurs études surtout chez les patients traités par aminoBPs IV. **Marx et al 2005** [130], rapportent l'examen de 119 rapports de cas d'ONM ; 45 cas (37%) étaient déclenchées par l'extraction de la dent ; dans 34 (28,6 %) il y avait présence de parodontopathie ; sur cinq (11,2%) il y avait des antécédents de chirurgie parodontale ; quatre (3,4%), implant dentaire ; et un cas d'apicectomie.

Les 20 cas signalés par **Bagan et al. 2006** [201], rapportent 11 cas d'ONM sont apparues après extractions dentaires, et 9 cas restants, il était impossible de déterminer s'il y avait un traumatisme chirurgical important ou non. Une évaluation de six mois a montré 5,48 ONM chez 100 patients atteints de cancer aux Bisphosphonates et seulement 0,30 événements chez 100 patients atteints de cancer sans BPs. D'autres rapports, retrouvent une extraction préalable dans 60 à 77% des cas. **Magremanne 2007** [180] et **Barker et al 2007** [203] au Royaume -uni retrouvent que l'ONM est apparue après une extraction dentaire dans 42% des cas.

L'incidence d'ONM est généralement augmentée avec les implants dentaires. Cependant , **Jeffcoat et al en 2006** [204] ont rapporté que les implants dentaires chez 25 patients traités par Alendronate n'ont causé aucun cas d'ONM dans une étude clinique prospective de 03ans. En outre, aucun cas d'ONM n'est survenu chez les patients traités par placebo. L'étude de **Jacobsen et al. 2013** [91] sur le risque de placer des implants chez les patients sous BPs montre le contraire sur 114 patients présentant ONM induite par BPs ,14 cas portent des implants et présentent une ONM . Sur quatorze patients (9 patients avaient un cancer du sein, cancer du poumon, cancer de la prostate ,et 5 patients avaient une ostéoporose). Les implants ont été placés au niveau maxillaire ou à la mandibule .L'intervalle entre l'insertion de l'implant et l'apparition de l'ONM était de 20,9 mois .Les douleurs et les signes d'infections étaient les symptômes les plus communs ,histologiquement, présence d'Actinomyces chez 6 patients, 2 patients avaient une infiltration de la maladie maligne .Les implants dentaires devraient encore être considérés comme facteur de risque, parce que le nombre de patients dans ces études prospectives et rétrospectives est restreint .Une explication des risques ,devrait être donnée au patients afin d'obtenir un consentement éclairé avant la pose d'implant dentaire .

Vescovi et al en 2011 ^[205] dans une étude multicentrique sur 567 cas ont rapporté 36,2% d'ONM déclenchées sans chirurgie, avec 10,2% à la suite d'un traumatisme prothétique et 2 % à la suite d'une parodontite sévère et 63,8% à la suite des procédures invasives. Il faut cependant rappeler que des ONM peuvent apparaître en dehors de tout contexte chirurgical, ce sont les ONM dites spontanées. Le phénomène d'apparition spontanée de l'ostéonécrose peut s'expliquer par le fait qu'une fois « le métabolisme endommagé » par le traitement par BPs, le squelette entier reste sensible même à des facteurs mineurs tel qu'un traumatisme prothétique. **Marx et al 2007**^{[64] [62]} ont rapporté 50% d'ONM spontanées chez les patients traités par BP orale. **Badros et al 2008** ^[206] ont rapporté 53% d'ONM spontanées dans un groupe de patients atteints de MM.

3.5.3.5. Anatomie des reliefs osseux

Certains facteurs anatomiques interviennent dans la survenue des ONM comme les tori mandibulaires, torus palatin et les crêtes mylohyoïdiennes qui présentent des muqueuses fragiles. Elles sont plus fréquentes à la mandibule qu'au maxillaire, dans un rapport d'environ 2:1 ^{[49][62][174][195]}. Ceci s'expliquerait par l'épaisseur des corticales et la vascularisation terminale de la mandibule ^{[102][138]}. **Brook et al 2007** ^[207] ont rapporté deux cas d'ONM chez les patients utilisant le Risédronate, une à la mandibule (tori mandibulaire associée à une prothèse partielle amovible et l'autre implant dentaire dans la région postérieure de la mandibule).

3.5.3.6. Prothèse traumatisante

Il est souvent associé à un risque accru d'ONM mais il est peu documenté, un traumatisme prothétique dû à des prothèses mal ajustées peut être à l'origine d'une exposition osseuse ^{[95][131]}. Par ailleurs, les AminoBPs ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale, ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses. Il reste ensuite à établir le rôle exact joué par ces différents facteurs dans le processus pathogénique. **Barker et al 2007**^[203] retrouvent 54% d'ONM spontanée. **Marx et al 2005** ^[130], retrouve 30 cas (25,2%) d'ONM spontanée sans procédures dentaires ou un traumatisme.

3.6. Diagnostic des ostéonécroses des maxillaires liés aux BPs

Actuellement, il n'y a pas encore de définition consensuelle de l'ONM, ce qui est compliqué par le manque de compréhension des mécanismes physiopathologiques.

3.6.1. Diagnostic clinique (Figures 15 -20)

Le diagnostic des ONM est essentiellement clinique, il pourra être posé avec certitude si les trois conditions suivantes sont réunies : une lésion buccale avec ou sans mise à nu d'os de couleur jaunâtre-blanchâtre, au niveau des maxillaires supérieurs et inférieurs sans tendance à la guérison, après huit semaines d'évolution, diagnostiquée par un professionnel de santé, chez un patient traité ou ayant été traité par BPs, et qui n'a pas eu d'irradiation cervico-faciale, et absence d'atteinte tumorale sous-jacente ^{[47][49][97][99][102][105]}. Le diagnostic de l'ONM ne doit pas reposer uniquement sur la découverte de l'exposition osseuse, ^{[28][66]} ^{[70][102][208]} mais il doit prendre en compte un ensemble de symptômes et signes suivants :

Symptômes

- Douleurs peuvent se présenter sous forme de douleurs dentaires, alors que toutes les dents sont saines ou bien sous forme de [39][130][174]
- Douleurs faciales ou **névralgie faciale sévère (NICO)** (Neuralgia Indicator Cavitation Osteonecrosis). L'os ayant subi un déficit vasculaire développe une moelle fibreuse, résultant parfois en un espace vide (ostéocavitation) typique de l'ostéonécrose. Aussi, la diminution de l'apport sanguin peut contribuer à la formation de caillot sanguin dans l'os spongieux. [31][200]
- Difficultés à s'alimenter et/ou parler [124]
- Difficulté à se brosser les dents [67][120]
- Engourdissement et sensibilité altérée
- Halitose,

Signes cliniques

- Alvéoles non cicatrisés, [146]
- Exposition osseuse [101]
- Œdème ou ulcération des tissus mous périphériques [185]
- Trismus
- Abscès récurrents, mobilités dentaires [130]
- Fistule oro-cutanée, présence de fracture pathologique

3.6.2. Caractéristiques cliniques et localisation de l'ONM (Fig 17-23)

L'aspect clinique est très variable et dépend du stade évolutif de l'ONM. Initialement, l'ONM se traduit par une ulcération gingivale siégeant sur la muqueuse gingivale, peu douloureuse. Puis elle s'étend pour donner une exposition osseuse, entourée d'une muqueuse périphérique érythémateuse, œdématisée, voire ulcérée [31][47][49]

L'extension de l'ONM entraîne l'apparition de mobilités dentaires, voire la chute spontanée des dents, souvent attribuée à tort à une atteinte parodontale. [105]

Une étude menée par **Marx en 2003** [1], réalisée sur 36 patients atteints d'ONM nous résume les signes cliniques et symptômes relatifs à l'ONM : l'examen clinique révèle un os infecté et nécrosé exposé à l'environnement buccal avec un œdème et érythème des tissus mous. Le site de la lésion est douloureux, ce qui perturbe l'alimentation des patients, et l'hygiène buccale. **Ruggiéro et al 2006** [100], ont rapporté les mêmes signes cités précédemment chez les patients avec antécédent de chirurgie dentoalvéolaire ou dans des régions édentées de la mâchoire, et parfois spontanée dans des zones avec une muqueuse fine recouvrant les proéminences, comme tori, exostoses, et la crête mylohyodienne. Dans certains cas l'ONM peut rester asymptomatique pendant des mois, ou voir même des années.

Localisation

Les ONM siègent le plus souvent à la mandibule dans 65-82 % des cas, maxillaires dans 8-26 % des cas et bimaxillaires dans 9-20 % des cas. La mandibule est deux fois plus atteinte que le maxillaire probablement parce qu'il s'agit d'un os très dense dont la vascularisation est terminale [203][180]. Le siège de prédilection des ONM est mandibulaire, au niveau de la partie postérieure de la ligne Mylohyodienne. [32][118][165]

3.6.3. Complication majeure de l'ONM

Au vu des symptômes et signes intenses décrits dans la partie précédente, l'ONM peut s'accompagner de complications locorégionales suivantes : cellulite, fistule muqueuse ou cutanée, sinusite maxillaire, une altération de la sensibilité ou dysesthésie de la mâchoire (le faisceau neurovasculaire se comprime par l'os nécrotique enflammé), et termine par une fracture pathologique chez 8% des cas traités par AminoBPs avec élimination spontanée des séquestres. [83] [118] [152]

3.6.4. Evolution

L'évolution de l'ONM est relativement variable : certaines interventions invasives peuvent aggraver une nécrose déjà installée. D'autres restent stables (absence de symptomatologie douloureuse, pas de suppuration et reprise de l'alimentation. [130] [146]

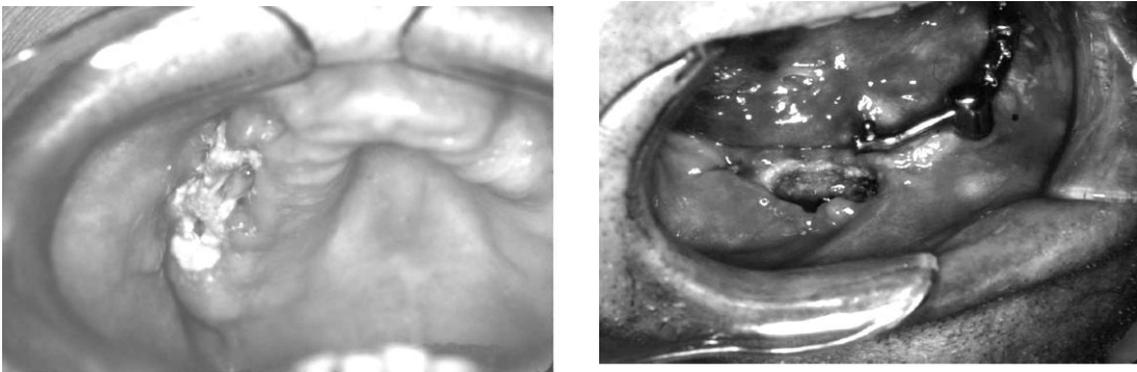


Figure 17 : Exposition osseuse maxillaire et mandibulaire .Marx 2003 [1]



Ykhlef ,Debache, Aidoud.2015

Figure 18 : Fistule muqueuse +exposition osseuse chez un patient sous Zométa pour un carcinome de la prostate .Service de pathologie et chirurgie buccales .CHUC



Ykhlef ,Debache, Aidoud.2016

Figure 19 : Fistule muqueuse en regard de la 36 chez une patiente sous Zométa pour un carcinome du sein .Service de pathologie et chirurgie buccales. CHUC



Figure 20: Exposition osseuse causée par Zométa pour un MM .Marx et al 2003 ^[1]



Figure 21 : Exposition osseuse étendue du corps de l'hémi-mandibule gauche Campisi 2012 ^[69]

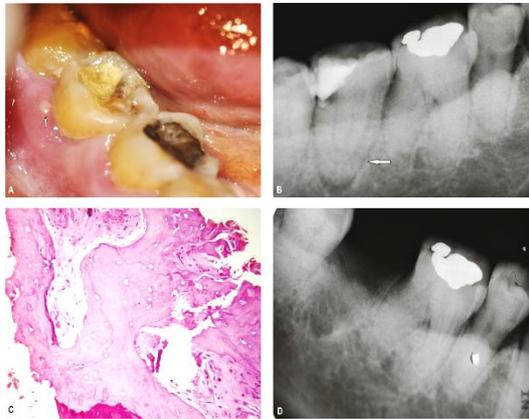


Figure 22 : Fistule en regard la 2^{ème} molaire inférieure, image radioclaire périapicale. Nicolatus- Galitis et al 2019 ^[114]



Figure 23 Fistule bucco-cervicale (stade3).chez un patient présentant MM. Pozzi et al 2007 ^[164] Saussez[29]

3.6.5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'ONM doit être posé avec d'autres affections telles que l'ostéite alvéolaire, la sinusite, l'ostéomyélite, l'ostéoradionécrose, les métastases osseuses, la gingivite ulcéronécrotique, et les tumeurs osseuses primitives.

3.6.6. Classification des ONM

Actuellement, aucun système de classification unifié n'a encore été établi pour être utilisé par tous les professionnels de santé . Cependant, la plupart des études sont basées sur la classification de l'AAOMS 2006^[44] revue en 2009 , et en 2014 ^[94] ^[209] en coïncidence avec d'autres classifications de Ruggiero et al en 2009^[102] , Bedogni et al. en 2012 ^[210] , Patel et al. en 2012 ^[211] et Schiodt et al. en 2014 ^[212]

L'AAOMS ^[44], a défini en 2006, trois stades de la pathologie en fonction de la clinique ; mais elle a été revue en 2009 avec une seconde classification, qui rajoute le stade 0. L'ONM

est stadifié en 4 stades en fonction de son évolution, des signes cliniques et radiologiques retrouvés, afin d'établir des stratégies dans la prise en charge, mise à jour en 2014 .^{[134][186]}

3.6.6.1 Classification de Ruggiero et al 2006^[100] (Tab5)

Cette classification a proposé trois stades cliniques différents, modifié par **Bagan et al.** en 2009^[103] avec l'introduction de deux niveaux du 2^{ème} stade.

***Tableau 5** : Classification des ONM de **Ruggiero et al 2006**^[100]

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

3.6.6.2. Classification de l'AAOMS 2009 in Ruggiero^[102]

Tableau 6 : Classification des de l'AAOMS 2009 : avec rajout du stade 0

Patients à risque	
	Patient ayant reçu des substances anti-resorptives et ne présentant pas de nécrose osseuse visible
Stade 0	Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques : -Perte ou mobilité dentaire sans atteinte parodontale, fistule sans cause dentaire -De changements radiographiques non spécifiques (perte osseuse sans atteinte parodontale associée, -Changement de la densité osseuse -Douleurs d'origine non dentaire, fonction neurologique altérée, douleurs irradiant à la mâchoire et à la région temporo-mandibulaire
Stade 1	Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée -Des signes radiographiques peuvent être retrouvés comme une perte osseuse alvéolaire sans atteinte parodontale chronique, une modification de la densité osseuse, une absence de cicatrisation osseuse au niveau de l'alvéole d'extraction, une sclérose osseuse au niveau de l'os alvéolaire, un épaissement de la lamina dura ,une diminution du ligament alvéolo-dentaire

Stade 2	Nécrose osseuse associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent des signes radiographiques sont systématiquement retrouvés.
Stade 3	Nécrose osseuse associée ou non à plusieurs signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma entraînant une fracture, fistule extraorale ,communication bucco-sinusienne , communication bucco-nasale ,ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur mandibulaire ou au plancher sinusien

3.6.6.3. Classification clinique et scanographique de Vieillard 2007 ^[213] (Tab7)

Cette stadification est basée sur les signes cliniques et radiologiques. Cependant, elle ne précise pas la chronologie d'apparition des signes scanographiques, et quel est le meilleur stade du pronostic et d'autre part quelle est la signification exacte de la condensation osseuse scanographique chez tous les patients : est-ce un signe précoce d'ONM ou n'est que la traduction scanographique d'une imprégnation par les BPs

Tableau 7 : Classification clinique et scanographique de Vieillard .2007 ^[213]

Atteinte clinique
A Absence de dénudation osseuse
A bis Absence de dénudation osseuse mais fistulisation ± suppuration
B Dénudation osseuse
C Dénudation osseuse + suppuration
D Dénudation osseuse + suppuration + fistulisation cutanée
s Présence de signes sensitifs à type de douleur, lourdeur, dysesthésies ou engourdissement des maxillaires
ns Absence de signes sensitifs
Atteinte scanographique
0 Absence d'ostéocondensation
I Ostéocondensation
II Ostéocondensation + double contour
III Ostéocondensation + séquestre sans double contour
IV Ostéocondensation + séquestre + double contour
L Atteinte localisée
E Atteinte étendue

3.6.6.4. Classification de Patel et al 2012 ^[211] (Tab 8)

Tableau 8 : Classification de Patel et al 2012

Stades	Signes cliniques
Stade 0	aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse, mais présence de signes et symptômes cliniques non spécifiques
Stade 1	Nécrose osseuse apparente chez des patients symptomatiques sans infection associée
Stade 1NE	Pas d'exposition osseuse, aucun signe clinique d'infection
Stade 2	Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent
Stade 2NE	Os nécrosé non exposé, signes cliniques d'infection, fistule intra-orale, gonflement, douleur, paresthésie/dysesthésie. Signes radiographiques de nécrose
Stade 3	Nécrose osseuse apparente associée à une extension à l'os basilaire, fistule extra-orale, fracture, communication bucco-nasale et bucco-sinusienne
Stade 3NE	Os nécrosé non exposé, avec les mêmes signes cliniques d'infection du stade 3

3.6.6.5. Classification de Bedogni et al 2012 ^[210] (Tab9)

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

Tableau 9 : Classification de Bedogni et al 2012

Aspects radiologiques précoces	Aspects radiologiques avancés
-Rupture de corticale -Ostéosclérose localisée -Epaississement et sclérose de la lamina dura - Persistance de l'alvéole vide - Epaississement trabéculaire - Formation d'un séquestre	-Ostéosclérose diffuse -Fistule orale et ou extra orale -Ostéolyse étendue au plancher sinusien -Ostéosclérose des os adjacents (zygoma, palais dur) -Fracture spontanée -Proéminence du canal du nerf mandibulaire

3.6.6.6. Classification de l'AAOMS 2014 ^[94] (Tab10)

Tableau 10 : Classification de l'AAOMS 2014

Stades d'évolution	Signes cliniques	Signes radiographiques
A risque	Patients soumis à un traitement anti-résorptif ou antiangiogénique par voie orale ou IV,	Sans symptômes ni nécrose osseuse apparente
Stade 0	-Douleur dentaire en l'absence de cause dentaire. -Douleur osseuse maxillaire irradiante - Douleur des sinus maxillaires (associée à une inflammation et à un épaissement des parois des sinus. - Fonction neurosensorielle altérée. -Mobilité dentaire qui ne peut être expliquée par une parodontite. - Fistules péri-apicales ou parodontales non associées à une nécrose pulpaire secondaire à un traumatisme, des caries ou des restaurations.	- Perte ou résorption de l'OA qui n'est pas dûe à une parodontite. - Modifications de la structure osseuse trabéculaire dense, sans formation d'os nouveau dans les alvéoles d'extraction. - Zones d'ostéosclérose dans l'OA ou autour de la couche basale. -Épaississement ou opacification du ligament parodontal (épaississement de la lamina dura, sclérose et réduction de l'espace ligamentaire parodontal).
Stade 1	Os exposé ou fistulisation intra- ou extra-orale dans la région maxillo-faciale asymptomatique sans signe d'infection	Comme décrits au stade 0 peuvent être observés dans l'os alvéolaire.
Stade 2	Os exposé ou fistulisation intra- ou extra-orale dans la région maxillo-faciale ,avec une infection (douleur et un érythème dans la région ou un os exposé avec suppuration	Comme décrits au stade 0 peuvent être observés dans l'os alvéolaire
Stade 3	Comme décrit au stade 2 Fracture pathologique, fistule extra-orale , communication oro-antrale ou oro-nasale	Ostéolyse s'étendant jusqu'au bord inférieur de la mandibule ou du plancher sinusal

*Plusieurs auteurs ont suggéré qu'il existe une variante de l'ONM sans exposition osseuse, et ont proposé de modifier la classification de l'AAOMS pour y inclure une nouvelle catégorie « ONM suspecte ou stade 0 »

Junquera et Gallego 2008 ^[104] ont décrit deux cas stadifiés cliniquement et radiographiquement comme correspondant au stade 3 ONM, mais sans exposition osseuse. Dans ces cas, la douleur et la tuméfaction étaient les principaux symptômes.

Mawardi et al. 2009 ^[214], ont décrit 5 patients soumis à un traitement par BP qui ont développé des poches parodontales profondes, une mobilité dentaire ou des fistules intra-orales avec ou sans suppuration, avec tuméfactions dans certains cas, et avec des altérations radiographiques (séquestres, sclérose, absence de cicatrisation), mais sans exposition d'os nécrotique. Après plusieurs mois, une exposition osseuse s'est produite dans la même zone. Les auteurs ont considéré ces cas comme correspondant au stade précoce d'ONM.

Selon **Patel et al. 2012** ^[211] l'absence d'os exposé chez les patients atteints d'ONM peut retarder le diagnostic de la maladie et la rendre réfractaire au traitement.

Schioldt et al. 2014 ^[212], ont indiqué que l'ONM sans exposition osseuse peut être élevée (29 à 45% de tous les cas d'ONM), et sous déclarée dans les études épidémiologiques. Les auteurs ont évalué 102 patients atteints d'ONM, avec et sans exposition osseuse, et ont établi des comparaisons entre les deux groupes afin de déterminer s'ils correspondaient ou non à la même maladie. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes en termes de données démographiques, de symptômes, de caractéristiques cliniques et radiologiques, de résultats histopathologiques ou de survie. En conséquence, ils ont conclu que les deux présentations faisaient partie de la même maladie et ont proposé une nouvelle classification ONM incluant les patients sans exposition osseuse. En 2014, la dernière mise à jour de l'AAOMS ^[94], considère que la présence de ces manifestations cités ci-dessus, même en l'absence d'exposition osseuse correspond au stade 0 de la classification AAOMS 2009^[102], et qui peut progresser vers les stades 1, 2 ou 3 de la maladie.

3.7. Examens complémentaires

3.7.1. Examens radiographiques

Les examens cliniques ne permettent pas toujours de déterminer l'étendue de l'os affecté par l'ONM. Par conséquent, différentes études ont été consacrées à décrire les techniques d'imagerie souvent utilisées, et les signes radiologiques liés à cette pathologie. En effet, seules quelques études ont démontré la pertinence de l'imagerie radiologique dans les cas d'ONM.

Stockmann et al 2010^[123] ont mené une étude sur 28 patients, afin d'évaluer quelle technique d'imagerie (radio panoramique, TDM, IRM, et scintigraphie) permettait de prédire avec plus de précision l'étendue de la nécrose osseuse de l'ONM.

Les tomodensitométries sont utiles pour fournir des informations détaillées sur l'os cortical et trabéculaire et permettent d'estimer l'étendue réelle de l'ostéonécrose et de distinguer l'ONM des maladies malignes comme les plasmocytomes ou les métastases osseuses. La deuxième étude est celle de **Bedogni et al. 2008** ^[215] en comparant les caractéristiques histologiques avec les caractéristiques radiologiques chez 11 patients souffrant d'ONM. Différentes modalités d'imageries ont été proposées pour la détection de l'ONM. ^{[195] [216]}

*L'orthopantomogramme et retro alvéolaire : (Fig. 24 - 25)

La radiographie panoramique est la technique d'imagerie radiologique la plus utilisée dans les cas d'ONM. Cependant, aucune analyse métrique de l'ampleur de l'ONM ne peut être effectuée car l'agrandissement horizontal sur ces images n'est pas constant. Il a été montré que les radiographies panoramiques montraient les signes radiologiques suivants :

- La persistance des alvéoles dentaires, sans aucun signe de cicatrisation osseuse après plusieurs mois. ^{[28][49]}
- L'élargissement de l'espace desmodontal, sans atteinte parodontale, est un signe d'appel assez précoce, fréquemment retrouvé qui reflèterait l'inadaptation de l'os alvéolaire hyperminéralisé aux contraintes mécaniques transmises par les dents
- Aux stades avancés, une ostéonécrose est apparue comme une zone irrégulière d'ostéosclérose avec un aspect ressemblant à l'ouate. De plus, l'ostéolyse avec une partie centrale de l'os séparé (séquestre) est souvent présente ^{[39][217]}.



Figure 24 : Séquestre osseux mandibulaire. Service de pathologie et chirurgie buccales .CHUC



Figure 25 : Fracture pathologique mandibulaire. Service de pathologie et chirurgie buccales. CHUC

***Radiographie intra-orale : (Fig 26- 27)**



Figure 26 : Image radioclaire + élargissement desmodontal. Service de pathologie et chirurgie buccales .CHUC



Figure 27 : Persistance des alvéoles chez une patiente atteinte d'un carcinome mammaire. Service de pathologie et chirurgie buccales. CHUC

*Tomodensitométrie (Fig. 28-32)

La TDM constitue l'examen de choix pour le bilan d'extension des ONM. Ils permettent également d'évaluer l'atteinte osseuse et offrent l'avantage que les processus destructifs peuvent être observés à haute résolution.

Les anomalies les plus fréquemment observées à la tomodensitométrie sont :

- La sclérodémie osseuse était la forme la plus fréquente d'ostéonécrose associée aux BPs, caractérisée par un épaissement de l'os cortical et de la crête alvéolaire.
- Des images d'ostéocondensation inhomogènes, avec des zones d'ostéolyses et de fragmentation osseuse qui sont probablement le reflet de l'hyperminéralisation consécutive et à la diminution du remodelage osseux engendrées par les BPs. [104] [49]
- A un stade plus tardif, la formation d'un séquestre est souvent observée.
- Le scanner permet également de confirmer la sinusite systématiquement associée aux ONM touchant les régions postéro-latérales maxillaires
- L'altération de la structure trabéculaire de l'os, l'érosion des couches corticales, l'ostéosclérose, les séquestres (inférieurs ou supérieurs à 15 mm) et la présence d'une réaction périostée. Certains signes sont spécifiques de l'OMM dûe aux BPs, comme la présence d'os néoformé secondaire à la réaction périostée, y compris à l'intérieur du sinus maxillaire [49] [104]

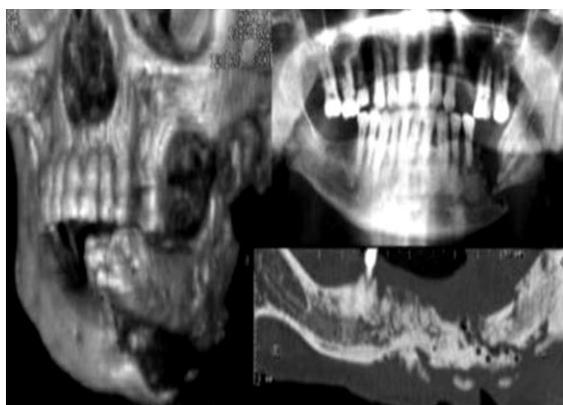


Figure 28 : TDM avec reconstruction tridimensionnelle. Séquestre osseux large du corps mandibulaire. **Campisi et al. 2012** [69]

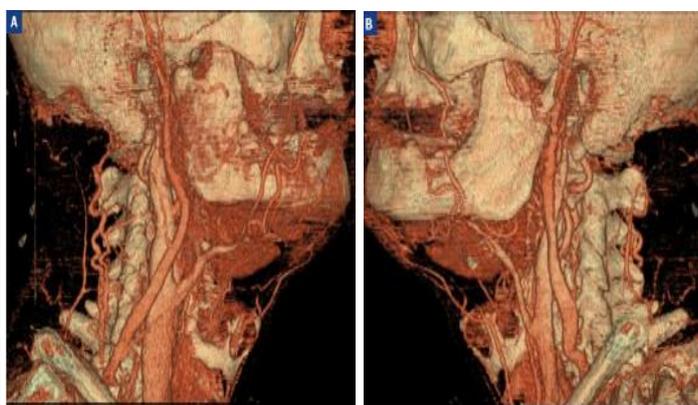


Figure 29 : TDM :ONM mandibulaire droite, néovascularisation à la périphérie de la lésion(A), (B) Mandibule controlatérale saine. **Saussez et al .2008** [32]



Figure 30 : TDM montrant un volumineux séquestre mandibulaire. Service de pathologie et chirurgie buccales
Ykhlef ,Debache, Aidoud.2016



Figure 31 : TDM montrant un séquestre mandibulaire, Carlson et Basile 2009 [218]



Figure 32 : TDM coupe axiale gros séquestre osseux symphysaire Lesclous et al. 2011 [49]

*Scintigraphie [28] (Fig 33)

La scintigraphie osseuse a été identifiée comme un outil pour la détection des stades précoces d'ONM. Elle consiste à injecter un produit de contraste (Technétium -99 m) afin de visualiser les fonctions des activités ostéoclastiques et ostéoblastiques, autrement dit le turn over est important. Cependant, il est difficile de différencier entre les processus inflammatoires et malins. Un inconvénient supplémentaire est qu'une analyse métrique pertinente ne peut pas être effectuée.

El Zahry et al en 2014 [219], ont mené une étude pour déterminer l'intérêt de la scintigraphie dans la localisation, l'étendue et pour éviter de faire la biopsie sauf en cas de localisation secondaire d'une tumeur.



Figure 33 : Hyperfixation mandibulaire droite Scintigraphie. Agossa 2012 [220]

***Imagerie par résonance magnétique IRM (Fig 34)**

L'imagerie par résonance magnétique permet d'évaluer l'étendue de la lésion, les tissus mous adjacents, sinus, et le canal mandibulaire. [28] [35] [216]



Figure 34 : IRM ONM mandibulaire (la flèche indique la région affectée par l'ONM 3cm) .**Stockmann 2010** [123]

*** Tomographie à émission de position (TEP) (Fig. 35) [220] [216]**

Est un examen d'imagerie qui mesure la répartition tridimensionnelle d'une molécule marquée par un émetteur de position le plus souvent le 18F. Il est réalisé dans un service de médecine nucléaire, qui s'intéresse au fonctionnement et au métabolisme des organes.

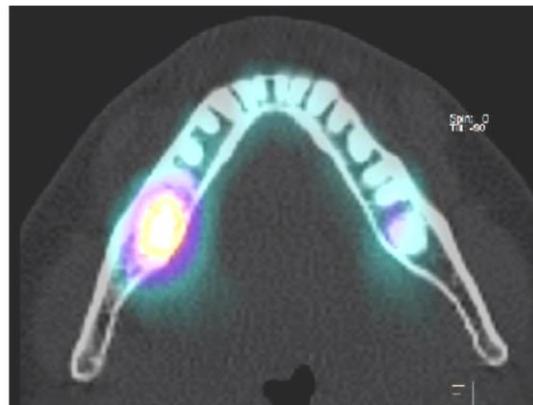


Figure 35: TEP, fixation mandibulaire droite. **Agossa 2012** [220]

3.7.2. Examen histologique (Tab 11)

L'examen histologique est nécessaire afin d'exclure une localisation secondaire métastatique, ou prolifération tumorale.

La nécrose osseuse passe par trois phases : **(Fig 36-37)** ^{[88] [106] [180]}

- La phase pré-inflammatoire où l'os est vivant, avec présence d'un infiltrat inflammatoire modéré.
- La phase inflammatoire ou intermédiaire où cohabitent à la fois des zones d'os vivant et des foyers de nécrose avec un infiltrat inflammatoire abondant.
- Une phase de nécrose qui est caractérisée par un tissu osseux non-vital dans tous les cas, des logettes ostéocytaires complètement déshabitées, dûes à l'apoptose et à la suppression du remodelage osseux par les BPs, absence d'ostéoclastes et les espaces médullaires sont dépourvus de moelle osseuse et sont complètement envahis par les bactéries saprophytes (cocci et filaments associés à des grains d'Actinomyces). Dans ces espaces médullaires sont également observés un infiltrat inflammatoire dense avec présence de polynucléaires neutrophiles.

Les phases citées ci-dessus caractérisent une ostéomyélite diffuse, avec coagulum osseux nécrotique en présence d'infection généralisée par les bactéries et l'Actinomyces. Une étude récente in vitro décrit que des concentrations élevées de BPs (10^{-4} - 10^{-3} M) favorisent la prolifération des bactéries buccales et augment la formation de biofilm sur la surface dentaire. Les bactéries sont alignées le long de toutes les surfaces osseuses et souvent emballées dans les bords dentelés de l'os donnant l'apparence à un os détruit.

L'examen dans une région non affectée, loin de la zone nécrotique, montre de nombreuses micro fractures, très probablement dûe à un défaut de réparation osseuse liée à l'inhibition excessive des cellules (dans laquelle les bactéries sont infiltrées sans opposition). ^[63]

Les phénomènes inflammatoires et les bactéries se retrouvent dans l'ensemble de l'os contrairement à l'ostéoradionécrose où ces phénomènes se retrouvent uniquement autour des séquestres et sur les surfaces osseuses superficielles ^{[106] [158] [209]}

Tableau 11 : Examen histopathologique de quelques études

Auteurs	Caractéristiques histopathologiques
Ruggiero 2004 ^[93]	Os nécrotique avec des débris bactériens et des tissus de granulation
Lugassy 2004 ^[96]	Présence de colonies d'Actinomyces après un traitement par BPs.
Migliorati 2005 ^[146]	Os nécrosé avec des colonies bactériennes et le tissu de granulation
Hoefert 2006 ^[221]	Toutes les biopsies qu'ils ont effectuées sur des patients présentant une ONM avec lésions malignes ont montré une ostéomyélite non spécifique avec la présence d'un coagulum osseux, des bactéries Actinomyces
Pazianas 2011 ^[222]	Zone nécrosée, aucune cellules osseuses viables (à savoir, les ostéoclastes, les ostéoblastes, et les ostéocytes), la surface étendue contient des colonisations bactériennes.
Marx 2012 ^[223]	Comparaison entre l'ostéomyélite et l'ONM



Figure 36 : Examen histopathologique de l'os nécrosé chez une patiente atteinte d'un carcinome du sein . **Service de pathologie et chirurgie buccales CHUC**

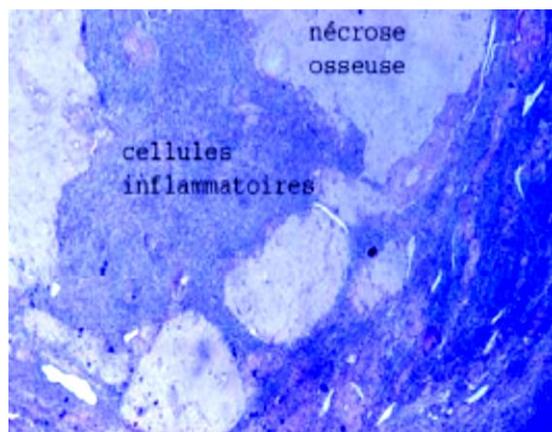


Figure 37 : Histopathologie ,nécrose osseuse ,avec infiltrats inflammatoires (**Rattin 2008**) [53]

3.7.2. Examen microbiologique

L'examen microbiologique peut être réalisé dans le cas d'un épisode de surinfection important, ou suppuration chronique afin de prescrire les antibiotiques appropriés à partir de l'antibiogramme obtenu. Selon plusieurs travaux scientifiques, notamment l'étude de **Bagan et al 2013**^[224] montre que les microorganismes identifiés dans les parodontites et les dents déépées se retrouvent dans les lésions d'ONM à l'état chronique.

En effet, les germes les plus souvent retrouvés dans les prélèvements microbiologiques sont les germes de la fore buccale saprophytes tels que Streptococcus, Veillonella (cocci Gram négatif, anaérobie), Eikenella (bacille Gram négatif, anaérobie) et Moraxella (bactérie Gram négatif, aérobie), Peptostreptococcus sp., Eikenella sp. Prevotella sp., Porphyromonas sp. et Fusobacterium sp. Mais leur rôle dans l'infection des tissus mous ou dans le processus inflammatoire chronique de non guérison n'est pas encore élucidé ^{[95] [163] [165]}. Cependant, certaines études incriminent également l'Actinomyces (bacille Gram positif anaérobie retrouvé dans les tissus osseux nécrotiques), comme un facteur déclenchant ou simplement être une infection secondaire des tissus nécrotiques ^[154]. L'exposition de l'os après extraction dentaire ouvre la porte d'invasion bactérienne. Par conséquent, cela crée des conditions favorables à la croissance pathogène sur la surface d'os. ^{[32] [90] [144] [155] [184]}

3.7.4. Examen biologique : Bio marqueurs biologiques CTX

À ce jour, les outils d'évaluation des risques de l'ONM ont été limités aux facteurs locaux et généraux incriminés dans la survenue de l'ONM. Aucun biomarqueur n'a été validé pour identifier les patients les plus à risque de développer une ONM. ^{[64] [95] [111]}.

Cependant, **Marx 2003** ^[1] a émis l'hypothèse que les patients présenteraient de faibles taux de C-télopeptide (CTX) peuvent développer une ONM. Il a utilisé le CTX comme indicateur potentiel du risque d'ONM chez les patient(e)s ostéoporotiques traité(e)s par bisphosphonates en attente de chirurgie dento-alvéolaire, chez 30 cas d'ONM survenues après administration de BPs oraux .Il a ainsi constaté que les patients porteurs d'ostéoprose

non traités par BP, avaient un taux de CTX élevé ,compris entre 300 et 500 pg/ml .Inversement ,les patients présentant une ONM et sous BPs oraux avaient un taux de CTX bas, à 72,9 pg/ml en moyenne.

En outre, il convient de noter que la plage de référence pour CTX sérique a été rapportée entre 80-614 pg/ml pour les femmes sous contraceptifs oraux et 113-675 pg / ml pour les femmes qui ne sont pas sous contraceptifs dans l'étude portant sur 237 femmes, 13 saines. Ainsi, la valeur normale inférieure se situe dans les niveaux sériques de CTX que Marx et ses collègues proposent comme représentant un risque élevé pour l'ONM. Cette nouvelle découverte de Marx a été rejetée par ce qu'elle est fondée sur l'opinion. [75] [129] [225] [226] [227]

4. RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS SOUS BPs

Actuellement, le traitement de l'ONM reste difficile et complexe. Cependant, plusieurs sociétés savantes comme l'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons (**AAOMS.2014**) [194] , l'American Dental Association (**ADA.2006**) [99] , l'Américan Society for Bone and Mineral Research (**ASBMR .2007**) [111] , l'Académie Canadienne de Pathologie Buccale et maxillo-faciale(**ACPBMF**) [229] , The Italian Society for Maxillofacial Surgery (**SICMF.2011**) and Oral Pathology and Medicine (**SIPMO.2011**) [230] , l'European Society on Clinical and Economic Aspects of Ostéoporosis (**ESCEO.2007**) et la Foundation for Research on Osteoporosis and Other Diseases (**FROOD.2007**) [231] ,the Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme) (**SDCEP 2017**) [232] , l'Australien Dental Association (**ADA**) [233] , **AFSSAPS 2011** [234] et **Société française de Chirurgie Orale 2014** [235] ont élaboré des lignes directrices basées sur des travaux scientifiques de haut niveau de preuves scientifiques et l'expérience de groupes d'experts dans la prévention et prise en charge des ONM.

Selon ces différentes sociétés savantes, la décision thérapeutique en cas de présence de foyers infectieux bucco-dentaire, ou de situation à risque infectieux potentiel chez ces patients à risque infectieux doit tenir compte de plusieurs paramètres :

- Le pronostic vital du patient lié à l'état général ou maladie primitive
- Evaluer le rapport bénéfice/risque (le bénéfice attendu et la morbidité inhérente à chaque proposition thérapeutique)
- Education thérapeutique (hygiène buccale, motivation et coopération du patient ...)
- Consentement éclairé du patient [28] [37] [100] [180] [228]

En effet, l'étude de **Migliorati en 2011** [236], a montré que 84% des patients savent pourquoi ils ont eu le traitement par BPs, par contre 82% ne se souviennent par avoir reçu des informations concernant les éventuelles complications du traitement, notamment sur le risque d'ONM.

Dans ce chapitre, nous allons aborder les directives de prévention, ainsi que les recommandations générales et spécifiques.

4.1. Classification des patients à risque ^[232](Tab 12)

The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP) en 2017 ,a réparti les patients en deux groupes à risque faible et à risque élevé

Tableau 12 : Classification des patients à risque

Risque faible	Risque élevé
<p>Si l'un des éléments suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes (par exemple, la maladie de Paget) avec des BPs oraux depuis moins de 5 ans qui ne sont pas traités simultanément par des glucocorticoïdes systémiques. •Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes avec des perfusions intraveineuses trimestrielles ou annuelles BPs depuis moins de 5 ans qui ne sont pas traités simultanément par des glucocorticoïdes systémiques. •Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes par le Denosumab qui ne sont pas traités par glucocorticoïdes systémiques. 	<ul style="list-style-type: none"> •Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes (la maladie de Paget) avec des BPs oraux ou des perfusions trimestrielles ou annuelles de BPs IV pendant plus de 5 ans. •Patients traités pour l'ostéoporose ou d'autres maladies osseuses non malignes avec des BPs ou Denosumab durée de traitement concomitant par des glucocorticoïdes systémiques. • Patients traités avec des médicaments anti-résorptifs ou anti-angiogéniques (ou les deux) dans le cadre de la prise en charge du cancer. • Patients avec un diagnostic antérieur de MRONJ.

4.2 Prévention de l'ONM chez les patients à risque faible

4.2.1 Prévention de l'ostéonécrose des maxillaires avant et pendant l'instauration du traitement par BPs Oraux ou IV

Les mesures préventives préconisées s'appliquent avant et pendant le traitement par BPs

Il est recommandé que : ^{[89] [111] [227] [237] [238]}

- Les patients doivent être informés du risque de développer l'ONM,
- Des soins dentaires préventifs normaux incluant une consultation 2 fois par an chez le dentiste comme recommandé chez tout sujet normal sont justifiés sans qu'aucun traitement, hormis la recherche de foyers infectieux chroniques.
- La prévention de l'ONM chez les patients candidats aux traitements par BPs Oraux est plus efficace si toutes les procédures chirurgicales et parodontales orales invasives et même l'augmentation de la crête et les implants dentaires, sont nécessaires avant le début du traitement.
- Un suivi clinique et radiologique périodiques sont recommandés
- La chirurgie dentoalvéolaire n'est pas contre-indiquée, mais sans exposition osseuse.

Chez les patients ayant pris un BP oral pendant moins de 5 ans :

- Information du patient sur le risque d'ONM et le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire
- Des documents informatifs et éducatifs sur les connaissances actuelles de BRONJ ainsi que l'instruction de signaler rapidement tous les signes et symptômes en faveur d'une ONM

- Les actes chirurgicaux bucco-dentaires intéressant l'os alvéolaire ne sont pas contre-indiqués. ^{[112] [229] [237]}

Chez les patients ayant pris un BP IV (trimestriel ou annuel) pendant moins de 5 ans qui ne présentent aucun facteur de risque clinique : ^{[89] [112] [237]}

- Aucune précaution spécifique concernant un traitement chirurgical buccal n'est requise.
- Le patient doit être motivé pour maintenir un niveau optimal de santé bucco-dentaire.
- Une orthopantomogramme doit être effectuée tous les 6 à 12 mois pour détecter les signes radiographiques d'ONM.
- Les odontologistes doivent connaître précisément le médicament, sa dose, sa fréquence et sa durée de traitement, ainsi que les maladies et médicaments associés dans leurs antécédents médicaux. Cette information est importante car l'absorption limitée de BPs par voie orale prolonge la période de risque minimal aux trois premières années d'utilisation continue.
- Il est aussi possible de contacter le médecin prescripteur du BPs pour envisager un aménagement de son traitement.
- Les dents mobiles de grade 1 et 2 doivent être maintenues par une attelle parodontale
- Les dents très mobiles doivent être extraites
- Les prothèses dentaires inadéquates doivent être modifiées, rebasées ou remplacées et en cas de prothèses fixes, la largeur biologique doit être respectée.
- Les procédures endodontiques doivent être préférées à l'extraction dentaire
- La chirurgie dentoalvéolaire doit être conservatrice atraumatique, il est nécessaire d'envisager l'acte quadrant par quadrant et fermeture de 1^{ère} intention en respectant le délai de cicatrisation pour chaque site, des antiseptiques locaux doivent être utilisés avant et après l'acte chirurgical.
- Le traitement dentaire devrait encore être autant que possible conservateur, certains auteurs ont suggéré d'interrompre les BPs pour quelques semaines en cas de chirurgie dentoalvéolaire, cela ne devrait être qu'une décision à prendre au cas par cas.
- La pose d'implants est possible, mais le patient doit être informé de la possibilité de perte à court et à long terme des implants dentaires et du risque d'ONM.
- Concernant la couverture antibiotique dans la prévention de l'ONM, l'efficacité de la prescription n'est pas retrouvée, sauf en cas de risque infectieux lié à la maladie.
- Un consentement éclairé par le patient pour un éventuel risque de développement de l'ONM à long terme.

4.2.2 Recommandations actuelles de la prise en charge des patients à risque faible (Tab13-15)

***Tableau 13:** Recommandations de l'ANSM ^[234] chez les patients à risque faible

Recommandations de l'ANSM ^[234] dans le cadre d'une ostéoporose ou maladie de Paget	
Patients candidats aux traitements par BPs	Patients sous traitements par BPs sans ONM avérée
<p>-un bilan bucco-dentaire ; -un suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • un suivi bucco-dentaire : au moindre symptôme buccodentaire et, comme recommandé dans la population générale, au minimum 1 fois par an ; • des avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et la moins traumatisante possible. la chirurgie sera réalisée en évitant un lambeau d'épaisseur totale En cas de problème de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle

***Tableau 14** : Recommandations de l'AAOMS 2014 ^[94] chez les patients à risque faible

Recommandations de l'AAOMS 2014
Patients candidats aux traitements antirésorptifs (BPs)
Au début du traitement, les patients doivent être informés des risques potentiels d'ONM car le traitement antirésorptif est susceptible de dépasser au-delà de 4 ans de traitement. L'importance d'optimiser la santé dentaire tout au long de cette période de traitement et au-delà doit être soulignée.
Patients recevant traitement antirésorptifs (BPs) pour l'ostéoporose
-Il est recommandé que les patients soient correctement informés du faible risque (<1%) de l'ONM.
-Le risque de développer une ONMBPs Oraux augmentera, lorsque la durée du traitement dépasse 4 ans, et peut apparaître avant, en présence de certaines comorbidités, telles que l'utilisation chronique de corticostéroïdes ou d'antiangiogéniques.
- Si les conditions systémiques le permettent, le clinicien peut envisager l'arrêt des BPs oraux pendant une période de deux mois avant et trois mois après une chirurgie dentaire invasive afin de réduire le risque d'ONM. La justification de cette approche est basée sur des données extrapolées qui démontrent une amélioration des résultats du traitement d'ONM avec l'arrêt du médicament..
*Pour les patients qui ont pris un BP oral pendant moins de quatre ans et qui ne présentent aucun facteur de risque clinique :
-Aucune modification ni aucun retard de la chirurgie prévue n'est nécessaire (chirurgie osseuse, parodontale.....)
- Les implants sont placés, et un consentement éclairé doit être fourni en cas d'éventuelle altération de l'implant à long terme, si le patient continue de prendre un antirésorptif. Il faut voir avec le prescripteur pour réajuster la posologie ou interruption temporaire du traitement par BPs
* Pour les patients qui ont pris un BP Oral pendant moins de quatre ans et qui ont également pris des corticostéroïdes ou des médicaments antiangiogéniques
- Le prescripteur doit être contacté pour envisager l'arrêt du BPs Oraux, pendant au moins 2 mois avant la chirurgie buccale et même après, si les conditions systémiques le permettent. Des études prospectives sont encore nécessaires pour établir l'efficacité de l'arrêt du traitement dans la réduction du risque de MRONJ pour ces patients
* Pour les patients qui ont pris un BP Oraux pendant plus de 4ans avec ou sans traitement médical concomitant
- Le prescripteur doit être contacté afin d'envisager l'arrêt du traitement pendant deux mois avant la chirurgie buccale, si les conditions systémiques le permettent. Le BP ne doit pas être repris avant la guérison osseuse.

*Marx et al. 2007^[64] a suggéré un protocole de gestion pour les patients sous BPs qui doivent absolument subir une intervention chirurgicale orale. Le BP serait alors être interrompu pendant 3 mois avant la procédure et 3 mois après la chirurgie, si approuvé par le médecin du patient. Le sérum CTX serait révérifié au moment de la chirurgie ; le taux de CTX devrait être supérieur à 150 pg / ml avant de procéder à la chirurgie. Le patient ne prendrait pas de BPs pendant les trois mois suivant la chirurgie.

Ce protocole est résumé plus en détaille dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Protocole suggéré par Marx pour la gestion des patients sous BP Oraux

Utilisation des Bisphosphonates > 3 ans
<p>-Contacter un médecin pour arrêter le BP 3 mois avant la chirurgie et pendant au moins 3 mois en postopératoire, mais de préférence pendant 1 an.</p> <p>-Déterminer le taux sérique de CTx au moment de la consultation et juste avant la chirurgie. CTX doit être ≥ 150 pg/ml avant de procéder à la chirurgie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détailler le consentement éclairé concernant le risque de l'ONM • Utilisez une alternative au BP pour un traitement à long terme, si possible
Utilisation des Bisphosphonates < 3 ans sans facteurs de risque cliniques ou radiographiques
<p>Le niveau CTX doit être > 150 pg/mL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procéder à la chirurgie planifiée mais avec un consentement éclairé concernant le risque accru d'éventuelles futures BONJ avec un traitement chirurgical. • Établir un calendrier de rappel régulier, contacter un médecin pour discuter d'un traitement alternatif et des congés médicamenteux intermittents.
Utilisation des Bisphosphonates < 3 ans avec 1 ou plusieurs facteurs de risque cliniques ou radiographiques
<p>Arrêter le traitement aux bisphosphonates pendant 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si niveau CTX < 150 pg/ml, • retarder la chirurgie et arrêter le traitement aux bisphosphonates pour au moins 3 mois • révérifier le niveau CTX 3 mois plus tard. • Si le niveau de CTX > 150 pg/mL, procéder à la chirurgie. • Si CTX reste < 150 pg/ml , aucune intervention chirurgicale et vérifier à nouveau le niveau CTX dans 3 mois. • 3 mois de suspension du traitement après la chirurgie

4.3. Prévention de l'ONM chez les patients à risque élevé

4.3.1 Prévention de l'ONM avant l'instauration du traitement par BPs IV

La seule approche recommandée actuellement est la prise en charge bucco-dentaire avant la mise en route du traitement par BPs. L'idéal serait de réaliser toutes les thérapeutiques conservatrices ou chirurgicales au moins 21 jours avant le début du traitement par BPs. [37][62][66] [211] [237] [239]

Deux études ont rapporté que le traitement dentaire préventif diminuerait le risque d'ONM chez les patients atteints de tumeurs malignes traités par voie IV. L'étude de Ripamanti et al. 2009 [239] et l'étude de Dimopoulos et al. 2009 [240]

En effet, chaque patient doit être informé sur le risque potentiel de survenue d'une ONM induite par les BPS .

Il est recommandé que

- Les professionnels dentaires et les oncologues ouvrent des lignes de communication plus régulière afin d'orienter les patients vers des dentistes qualifiés pour des soins pendant cette phase précoce du traitement.
- Les patients devront recevoir l'information nécessaire par les médecins prescripteurs, médecins-dentistes et les stomatologues afin de maintenir une excellente hygiène dentaire et reconnaître les signes d'appel. [28] [32] [37] [121]
- Les médecins-dentistes devraient élaborer un bilan buccodentaire spécialisé qui comprend :
 - * Un examen clinique et radiologique : Orthopantomogramme et radiographies intra-buccales de tout traitement dentaire nécessaire afin de déceler une éventuelle infection dentaire , parodontale, ou des dents à l'état de racines .
 - * Un assainissement de poches parodontales, des attelles de stabilisation parodontale pour les dents de mobilité de grade 1 à 2 chez les patients avec une bonne hygiène dentaire.
 - * Une reprise des anciens traitements endodontiques : représentent un risque important dans cette population de patients et ne sont toutefois pas recommandés. [146][186]
 - * Les actes invasifs (chirurgie parodontale, chirurgie osseuse,) seront réalisés, avant la mise en route du traitement par BPs. La cicatrisation doit être contrôlée jusqu'à fermeture du site muqueux (21jours) et osseux (120 jours) avant la mise en route du traitement par BPs [237]
 - * Les dents qui ne peuvent pas être restaurées, présence de réaction périapicale ou qui sont atteintes de lésion parodontale doivent être extraites en priorité.
 - * Les avulsions dentaires seront réalisées sous anesthésie locale avec ou sans vasoconstricteur, régularisation osseuse, suture hermétique du site, avant la mise en route du traitement par BPs. [64] [100] [216]
 - * Les prothèses inadéquates doivent être modifiées, rebasées ou remplacées pour réduire le traumatisme important sur les crêtes alvéolaires, en particulier le long de la région de la collerette linguale ou au niveau des tori mandibulaires. [38] [39] [43] [114]
 - * La régularisation des tori mandibulaire ou palatins

- * Une prophylaxie antibiotique avant ces soins dentaires n'est pas indiquée en routine mais uniquement chez les patients à risque (patients porteurs d'un cathéter veineux, antécédents d'endocardite, valvulopathies, valves cardiaques artificielles, etc.).
- * Vérification des prothèses amovibles qui ne doivent pas être compressives pour ne pas déclencher une ONM [38] [43]

4.3.2. Prévention de l'ONM pendant l'instauration du traitement par BPs IV

Les patients sous traitement par BPs doivent bénéficier des programmes de dentisterie préventive, et d'examen bucco-dentaire à un intervalle régulier. Une fois qu'un patient a reçu quatre à six doses d'un traitement par BPs par voie intraveineuse, il y a une suppression significative du remodelage osseux dans l'os alvéolaire, ce qui rend la cicatrisation osseuse imprévisible et présente un risque d'ONM. [177] [237] [241]

Il est recommandé que :

- Le médecin-dentiste doit se mettre en relation avec le médecin prescripteur afin d'avoir plus d'informations sur la pathologie primitive, le traitement en cours ou en arrêt
- La santé bucco-dentaire optimale est un impératif absolu et tous les patients devraient être sensibilisés à l'importance d'une bonne hygiène buccale et un suivi clinique et radiologique régulier par un médecin dentiste. [29] [37] [89]
- La fréquence de ces examens est laissée à l'appréciation du praticien traitant, mais ils pourraient être effectués au moins tous les 3 mois. Elle pourra être adaptée selon les facteurs de risque concomitants et l'état dentaire.
- Les oncologues doivent s'informer de l'état bucco-dentaire de leur patient et s'assurer d'un suivi régulier.
- Un bilan buccodentaire permet de dépister et de traiter les foyers infectieux par des gestes moins agressifs sur l'os, le parodonte, et la muqueuse [39] [43] [75]
- Un bilan radiologique type Othopantomogramme doit être effectué tous les 6 à 12 mois pour éventuelle signes radiographiques d'ostéosclérose, ou d'ostéolyse...

Dentisterie restauratrice et prothétique

Les procédures de restauration telles que les couronnes, les prothèses conjointes, les prothèses partielles et totales amovibles ne comportent pas de procédures invasives, elles ne posent aucun risque direct et sont en fait recommandées pour éviter la nécessité de futures procédures chirurgicales. Cependant, il importe que les prothèses soient bien ajustées et non compressives pour éviter l'irritation de la muqueuse et le contact avec l'os [44] [49] [114]

Parodontopathies

Le détartrage et le surfaçage radiculaire sont recommandés, par contre la chirurgie parodontale à ciel ouvert n'est pas recommandée, sauf en cas de nécessité elle sera réalisée sous couverture antibiotique avec tous les risques qui entourent cette chirurgie.

Mise en place d'une attelle parodontale pour les dents mobiles de stade 1 à 2 [177] [237]

Orthodontie dento-faciale

Le traitement orthodontique n'est pas recommandé chez ces patients.

Endodontie

Les soins de caries peuvent être réalisés sans interrompre le traitement par bisphosphonates. Les dents trop délabrées sont mieux traitées avec un traitement

endodontique et amputation de la couronne que l'avulsion dentaire. De même, les dents mobiles sont traitées par contention parodontale. ^{[211] [216]}

Chirurgies buccales :

Toutes les procédures invasives (chirurgie parodontale, chirurgie osseuse, pose d'implants) impliquant une lésion osseuse sont contre-indiquées et en cas de nécessité, il faut respecter les précautions ci-dessous : ^[242]

Précautions à prendre lors d'actes invasifs :

***Précautions vis-à-vis de l'anesthésie :**

Les anesthésies intra-osseuses, intra septales et intra ligamentaires sont à éviter. Bien qu'aucune donnée ne contre-indique l'usage des vasoconstricteurs .

***Précautions vis-à-vis des chirurgies invasives :**

Les interventions chirurgicales orales invasives, telles que les extractions dentaires, la pose d'implants dentaires, la chirurgie parodontale, les greffes d'augmentation de crête et les chirurgies apicales, sont contre-indiquées chez les patients à haut risque.

Cependant, si des interventions dentaires invasives type extraction dentaire sont inévitables, il faut suivre le protocole suivant :

Précautions vis-à-vis des extractions dentaires

L'extraction dentaire doit être réalisée selon un protocole rigoureux

- Il est préférable d'envisager les extractions quadrant par quadrant, en s'assurant que le site a cicatrisé pour entamer un autre site
- Contacter le médecin traitant pour envisager d'arrêter le traitement par BP, chez les patients à haut risque d'hypercalcémie maligne ou d'atteinte osseuse, une équipe multidisciplinaire évaluera le rapport bénéfice/risque du maintien ou de l'arrêt du Bisphosphonate jusqu'à cicatrisation complète du site,
- L'intervention doit être effectuée sous couverture antibiotique à large spectre pour éviter le risque d'ONM, l'Amoxicilline et/ou Acide clavulanique reste le traitement de choix, 3 jours avant et poursuite du traitement jusqu'à cicatrisation complète de la muqueuse. En cas d'allergie érythromycine et métronidazole
- Utilisation des bains de bouche avant et après l'acte
- Désinfection du site et irrigation à la Chlorhexidine
- Anesthésie locale ou locorégionale sans vasoconstricteurs
- Extraction atraumatique suivie d'une régularisation des septas inter dentaires
- Elimination du tissu de granulation et mise en place d'une éponge hémostatique
- Rapprochement des berges muqueuses et sutures hermétiques sans tension. ^{[32] [44] [49] [67] [114] [146]}

***Interruption du traitement par BPs**

A l'heure actuelle, peu de données sont disponibles pour prouver l'efficacité de l'arrêt ou non du traitement par BPs avant un geste chirurgical invasif pour les patients à risque faible. Le clinicien peut envisager l'interruption des BPs par voie orale pendant une période de 3 mois avant et 3 mois après l'intervention chirurgicale invasive non urgente. Afin de diminuer le risque de l'ONM. La justification de cette approche est basée sur des données extrapolées qui démontrent les fluctuations de la fonction ostéoclastique, qui est liée à l'ONM avec cessation de la drogue. ^{[28] [94] [232] [239] [240]}

En 2009, l'AAOMS ^[241] préconise l'arrêt du traitement 3 mois avant et 3 mois après un acte chirurgical. L'ADA 2011 ^[112] recommande la poursuite du traitement s'il n'a pas dépassé 2 ans et l'AAOMS 2014 ^[94] recommande l'arrêt du traitement pendant 6 à 12 mois chez les patients « à risque » ayant des antécédents d'exposition prolongée > 4 ans, peuvent entraîner une séquestration spontanée ou une résolution après une intervention de débridement. Des études prospectives à long terme sont cependant encore nécessaires pour établir l'efficacité de l'arrêt temporaire du traitement dans la réduction du risque de BRONJ pour ces patients que pour l'oncologue traitant en accord avec le médecin dentiste et le patient.

***Indication des antibiotiques**

Plusieurs travaux scientifiques ont montré le lien entre le risque de survenue des ONM suite à des actes invasifs et la prise ou non d'un traitement antibiotique. **L'étude de Montefusco et collaborateurs en 2008** ^[243] ont montré une réduction significative d'ONM chez les patients qui ont subi un acte invasif en ayant reçu un traitement antibiotique un jour avant et trois jours après. Les résultats de l'étude, aucun cas d'ONM sur 37 patients dans le groupe traité par antibiotique, alors dans le groupe non traités par antibiotiques 8 cas sur 29 patients (p=0,012).

Les molécules recommandées sont Amoxicilline+Acide clavulanique ou Amoxicilline + Métronidazole :2g/j pendant 7 jours jusqu'à cicatrisation complète.

4.3.3. Prévention de l'ONM après l'instauration du traitement par BPs IV

Le risque de l'ONM est très élevé, surtout si le traitement est de longue durée. Un contrôle clinique et radiologique doit être réalisé à intervalles réguliers en fonction de l'état bucco-dentaire et l'apparition ou non d'une ONM en cas de traitements intraveineux ou traitement peros. ^{[28][180]}

Les actes invasifs osseux et muqueux sont à éviter sauf en cas d'urgence. ^[234]

4.3.4. Recommandations actuelles de la prise en charge des patients à risque élevé

* **Tableau 16:** Recommandations de l'AAOMS 2009, 2014 ^{[94][102]} chez les patients à risque élevé

La première version date en 2006, et la 2^{ème} version mise à jour en 2009, puis la 3^{ème} version en 2014 publiée dans le Journal Oral Maxillofacial Surgeons, ces recommandations destinées aux prescripteurs de cette molécule, doivent collaborer avec l'odontostomatologiste, afin qu'un suivi régulier et des actions de prévention buccodentaire doivent être réalisées chez ces patients. Ainsi, les patients doivent être informés du risque d'ONM ainsi que la nécessité d'un suivi buccodentaire régulier et du maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire.

Les recommandations de l'AAOMS 2009, 2014
Les patients candidats aux traitements par BPs
<ul style="list-style-type: none"> – Les dents irrécupérables et celles avec un mauvais pronostic doivent être extraites. – La chirurgie dentoalvéolaire doit également être effectuée à ce moment, il semble souhaitable de retarder le traitement antirésorptif ou anti-angiogénique, si les conditions systémiques le permettent, jusqu'à ce que le site d'extraction soit cicatrisée (14 à 21 jours) ou jusqu'à ce que la cicatrisation osseuse soit adéquate. – La prophylaxie dentaire, le contrôle des caries et la dentisterie restauratrice conservatrice sont essentielles pour maintenir des dents fonctionnellement saines. Ce niveau de soins doit être poursuivi même après le traitement. – Les patients porteurs de prothèses complètes ou partielles doivent être examinés pour détecter les zones de traumatisme muqueux, en particulier le long de la région de la bride linguale – Il est essentiel que les patients soient informés de l'importance de l'hygiène dentaire et des évaluations dentaires régulières, et qu'ils soient spécifiquement informés de signaler toute douleur, tuméfaction ou os exposé. – Les oncologues doivent évaluer et prendre en charge les patients devant recevoir un traitement antirésorptif ou antiangiogénique par voie IV similaire à ceux dont le traitement par radiothérapie est prévu pour la tête et le cou.
Les patients recevant les traitements par BPs
<ul style="list-style-type: none"> – Le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire et de soins dentaires est d'une importance primordiale pour prévenir les maladies dentaires qui peuvent nécessiter une chirurgie dentoalvéolaire. – Les procédures impliquant une lésion osseuse directe doivent être évitées. – Les dents non restaurables peuvent être traitées par ablation de la couronne et traitement endodontique des racines restantes. – La mise en place d'implants dentaires doit être évitée chez le patient en oncologie recevant un traitement anti-résorptif intraveineux ou des médicaments antiangiogéniques. Il n'y a pas de données concernant le risque d'ONM associé à la pose d'implants chez les patients recevant des médicaments antiangiogéniques.

***Tableau 17 :** Recommandations de l'ANSM ^[234] chez les patients à risque élevé

Les recommandations de l'ANSM ont été publiées en 2005, pour informer les prescripteurs de santé sur le risque d'ONM, revue en 2007, et mise à jour en septembre 2014
L'ANSM recommande impérativement :

Candidats aux traitement par BP	Patients sous trt par BPs sans ONM avérée
<p>Dans le cadre de pathologies malignes, réaliser</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaliser un bilan bucco-dentaire par un médecin-dentiste ou un stomatologue ; • Un bilan radiologique : panoramique dentaire complété par des clichés retro-alvéolaires, voire dental scanner en cas de doute concernant un foyer infectieux. <p>-Éliminer tous les foyers infectieux bucco-dentaires avérées ou potentiels avant la mise en route du traitement (les dents délabrées non restaurables et celles ayant un pronostic réservé doivent être extraites)</p> <p>-Il est préférable de ne commencer le traitement par BP que si l'état clinique du patient le permet, et une fois la situation dentaire assainie (soins dentaires, élimination de tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et dans la mesure du possible, cicatrisation osseuse complète (120 jours)</p>	<p>Un suivi bucco-dentaire : par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible, et en limitant les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) : <p>- Sans arrêter le traitement par BP,</p> <p>- Sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,</p> <p>- Sous traitement antibiotique, la veille de l'extraction jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement)</p> <p>-Régulariser la crête alvéolaire et suturer les berges de façon hermétique</p> <p>-D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour les dents mobiles stade 1-2</p> <p>-Éviter l'extraction d'une dent avec une carie délabrante, en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive, et on la reconstituant sans toucher les tissus environnants</p> <p>-De contre-indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux</p> <p>-De contre-indiquer l'implantologie, en revanche, la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM ; ils doivent être conservés.</p>

***Tableau 18 :** Recommandations de l'ADA 2006 ^{[99] [112]} chez les patients à risque élevé
Publiée en 2006 dans le Journal American Dental Association. Puis une mise à jour en 2008 et en 2011

Recommandations générales	Recommandations spécifiques
<p>-On ne doit pas modifier les traitements dentaires habituels, sous prétexte qu'un patient prend des BP oraux. Au contraire, ces patients peuvent bénéficier d'un examen buccodentaire avant ou pendant leur thérapie aux BP.</p> <p>-Le patient doit d'abord être informé des risques minimes et une bonne hygiène peut réduire ces risques. Enfin, il n'y a pas de test diagnostique valable pour évaluer le risque. Même en cessant la prise de BP, le risque n'est pas éliminé par suite de la rémanence.</p> <p>-Le patient devra faire part à son dentiste de tout problème buccodentaire pendant la thérapie. En général, l'approche doit être prudente et conservatrice afin de permettre au praticien d'évaluer la potentialité de guérison avant d'intervenir simultanément sur plusieurs quadrants.</p> <p>-Enfin, les pathologies périapicales, les poches parodontales purulentes, les parodontites sévères et les abcès aigus incluant l'os représentent un potentiel d'ostéonécrose et nécessitent des traitements immédiats.</p> <p>-Après une discussion franche entre le dentiste et son patient, la signature d'un consentement éclairé serait recommandée.</p>	<p>-En ce qui a trait à la maladie parodontale, une approche non chirurgicale devrait d'abord être tentée, avec les recommandations habituelles de réévaluation aux quatre à six semaines.</p> <p>-Si la chirurgie parodontale devenait nécessaire, l'objectif premier est d'avoir accès à la surface radriculaire. À ce point, il ne semble pas que les procédures parodontales augmentent les risques de nécrose ou affectent la régénération tissulaire ou la greffe osseuse. Le clinicien évaluera les besoins de son patient de façon judicieuse.</p> <p>-Quant aux implants, les ostéotomies requises, en cas d'implants multiples, ainsi que les greffes osseuses, lorsqu'il est nécessaire d'augmenter la crête alvéolaire, peuvent présenter un risque d'ONM. Le dentiste devrait évaluer les traitements optionnels. La pharmacopée et les techniques d'entretien des implants verront à prévenir une peri-implantite avec une approche non chirurgicale.</p> <p>-Les patients ayant à subir une chirurgie invasive doivent être informés des risques, bien que mineurs, d'une ONM. Le clinicien doit présenter les options de traitement.</p> <p>-On cite en exemple l'endodontie, suivie de l'ablation de la couronne clinique, qui permet à la racine d'exfolier, plutôt que l'extraction, ou encore un pont fixe ou une prothèse amovible, plutôt qu'un implant.</p> <p>-Si une chirurgie osseuse est nécessaire, le patient doit se rincer la bouche avec une solution antiseptique jusqu'à la guérison.</p> <p>-L'antibiothérapie prophylactique est indiquée s'il y a risque d'infection seulement. Il n'y a pas de preuves que les antibiotiques sont efficaces pour prévenir une ONM.</p> <p>-Les appareils de prothèse doivent être ajustés afin de prévenir une ulcération qui pourrait exposer l'os.</p>

***Tableau 19 :** Recommandations de la SDCEP 2017 ^[232] chez les patients à risque élevé

En 2011, le programme écossais d'efficacité clinique dentaire (**the Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme**) (**SDCEP**) a publié dans Dental Clinical Guidance des lignes directrices semblables à celles de la littérature sur la prise en charge dentaire des patients adultes sous BPs. L'objectif global des directives du SDCEP était de gérer ces patients d'une manière préventifs, minimiser le risque d'extractions et de traumatismes osseux ultérieurs, réduisant ainsi la survenue de BRONJ.

Recommandations de la SDCEP 2017
Les patients candidats aux traitements anti-résorptifs ou anti-angiogéniques
<p>Les patients cancéreux à haut risque devraient de préférence subir une évaluation dentaire approfondie, avec un traitement dentaire correct si nécessaire, avant le début du traitement</p> <p>-Pas de tabac et d'alcool</p> <p>- Avoir une alimentation saine ,réduire les collations et les boissons sucrées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenir une excellente hygiène bucco-dentaire • Utiliser un dentifrice et un bain de bouche au fluor
Les patients recevant les traitements par BPs
<p>-Effectuez tous les traitements dentaires de routine comme d'habitude et continuez à fournir des conseils préventifs personnalisés dans les soins primaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effectuer des extractions simples et d'autres traitements à impact osseux chez les patients à risque faible en soins primaires. • Adopter une approche plus conservatrice chez les patients à risque élevé, en tenant compte d'autres options de traitement alternatives moins invasives avant d'effectuer des extractions et d'autres traitements à impact osseux dans les soins primaires.

4.4. Stratégie thérapeutique de prise en charge de l'ostéonécrose des maxillaires avérée (Tab 20-23)

Depuis la découverte de l'ONM en 2003, le nombre de travaux scientifiques ne cesse d'augmenter, toute fois la stratégie thérapeutique des ONM n'est pas encore définie et la majorité des publications scientifiques sont soit des rapports de cas ou l'expérience clinique de plusieurs années basées sur différentes options thérapeutiques. En revanche, celles-ci varient de la simple mesure préventive jusqu'à la chirurgie mutilante. ^{[105] [114] [237]}

La prise en charge des ONM est décrite comme un véritable défi. La problématique réside dans le choix entre un traitement conservateur ou une intervention chirurgicale qui doit être bien discutée et doit être fait au cas par cas. ^{[37][39] [102] [216]}

La décision thérapeutique du médecin dentiste dépend d'un certain nombre de paramètres notamment : l'âge du patient, l'état général, le pronostic vital, la sévérité de la lésion et la symptomatologie associée. ^{[244] [245]}

4.4.1 Recommandations actuelles de la prise en charge de l'ONM

***Tableau 20 : Recommandations de l'AAOMS 2014** ^[94] publiées dans le Journal Oral Maxillo fac Surgeons.

Stratégies de traitement pour chaque stade de l'ONM

À risque - Les patients exposés aux BPs ne nécessitent aucun traitement. Cependant, ces patients doivent être informés des risques de développer BRONJ, ainsi que des signes et symptômes de ce processus de la maladie.

Stade 0 - Fournir un traitement symptomatique et gérer de manière prudente d'autres facteurs locaux, tels que les caries et les maladies parodontales. La prise en charge systémique peut inclure l'utilisation de médicaments pour la douleur chronique et le contrôle de l'infection par des antibiotiques, lorsque cela est indiqué.

Stade 1 - Ces patients bénéficient de l'utilisation de rinçages antimicrobiens oraux, tel que la Chlorhexidine 0,12%. Aucun traitement chirurgical n'est indiqué.

Stade 2 - Ces patients bénéficient de l'utilisation de rinçages antimicrobiens oraux en association avec une antibiothérapie.

Stade 3 - Ces patients bénéficient d'un débridement, y compris une résection, en association avec une antibiothérapie,

-Quel que soit le stade de la maladie, les segments mobiles du séquestre osseux doivent être retirés sans exposer les os non impliqués. L'extraction de dents symptomatiques dans l'os nécrotique exposé doit être envisagée car il est peu probable que l'extraction aggrave le processus nécrotique établi.

* **Tableau 21 : Recommandations de l'ANSM 2007 ^[234] 2014**

L'ANSM préconise une prise en charge par un chirurgien-dentiste ou un stomatologue

- Le patient doit être impérativement adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de :
- Réaliser un bilan radiologique afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre
- Éviter tout geste chirurgical
- Traiter médicalement la douleur,
- Poursuivre une hygiène buccodentaire stricte
- Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique
- Traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima. Il conviendra de préférer une régularisation des bords traumatisants les tissus mous environnant, élimination de séquestres mobiles.
- En cas de fractures et lorsque la nécrose osseuse envahit largement la mandibule, il faut éviter les reconstructions par greffes osseuses libres ou pédiculées. Après résection de l'os nécrotique au voisinage de la fracture, un fixateur externe peut être envisagé ou mieux, une plaque de reconstruction avec des ancrages vissés les plus éloignés possibles de la zone de nécrose.
- Il est nécessaire d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement par BPs . La poursuite du traitement par BP doit être décidée au cas par cas par le médecin prescripteur.

* **Tableau 22 : Recommandations de l'ADA 2011 ^[112]**

L'ADA utilise les différents stades de l'ONM décrit par l'AAOMS pour présenter les stratégies de traitement pour les patients à risque.

- À risque.**
 Pas de traitement au-delà des soins dentaires de routine
 Éducation des patients
- Stade 0**
 Mesures de traitement locales conservatrices
 Analgésiques et antibiotiques
 Communication avec le médecin prescripteur
- Stade 1**
 Rince-bouche antimicrobien
 Débridement superficiel de l'os exposé pour éviter l'irritation des tissus environnants
 Irritation, enlever les séquestres
 Analgésiques et antibiotiques
 Suivi clinique tous les 3-6 mois
 La poursuite du traitement anti-résorptif avec le médecin prescripteur
- Stade 2**
 Les mêmes mesures du stade 1
 Envisager un suivi clinique plus fréquent des patients
- Stade 3**
 Débridement / résection chirurgicale au besoin pour le contrôle de la douleur ou sur les sites où l'infection aiguë persiste
 Os exposé dans la région maxillo-faciale sans résolution dans les 8 à 12 semaines chez les patients traités avec des médicaments antirésorptifs qui n'ont pas reçu de radiothérapie aux mâchoires.

*** Tableau 23 : Recommandations de Rosella 2016** ^[237]**Patients à risque**

Les patients avec des antécédents de médicaments antirésorptifs ou antiangiogéniques. Ils n'ont besoin d'aucun traitement. Quoi qu'il en soit, ils devraient être sensibilisés au risque de développer une ONM. Une gestion locale des facteurs de risque et des bilans radio-cliniques périodiques sont suggérés.

Stades 0

Un traitement médical (traitement antiseptique, analgésique, antibiotique et anti-inflammatoire) et la gestion des facteurs de risque locaux sont indiqués. La thérapie au laser à faible niveau est un choix possible pour le traitement de l'ostéonécrose en aidant le processus réparatrice, l'amélioration de l'indice ostéoblastique et stimulant la croissance des capillaires lymphatiques et sanguins. Un suivi attentif de l'évolution vers un stade supérieur est nécessaire.

Stade 1

En cas de présence d'os ou de fistules nécrotiques, ils sont rincés avec des bains de bouche antiseptiques et recouvertes d'une pâte adhésive ,3 fois par jour .En l'absence de tendance à la cicatrisation, après 8 semaines, il est possible de procéder à un débridement chirurgical.

Stade 2

Après 2 semaines de traitement médical pour réduire les symptômes inflammatoires, un débridement chirurgical est indiqué. Il devrait être plus conservateur que possible mais étendu aussi grand que nécessaire pour une élimination complète de l'os affecté. Des traitements antibiotiques et antalgiques sont administrés. Des examens de suivi sont nécessaires.

Stade 3

Les ostéotomies marginales ou segmentaires sont recommandées pour les cas graves. La chirurgie invasive n'est indiquée que si elle peut améliorer la qualité de vie du patient. Dans d'autres cas ou si le patient refuse la chirurgie, une approche conservatrice pour contrôler les symptômes et prévenir la progression de l'ostéonécrose est administrée.

4.4.2. Approche thérapeutique proprement dite de l'ONM

Actuellement, aucun protocole de traitement universel n'est admis. Néanmoins, deux approches thérapeutiques sont indiquées :

4.4.2.1. Approche conservatrice

L'objectif de cette approche conservatrice est de réduire la douleur, refroidir l'infection des tissus mous et minimiser la progression de la nécrose. Les patients concernés par cette approche thérapeutique sont ceux considérés comme à risque, stade 0, et stade 1 [35] [113] [114]. Ils peuvent également inclure des patients qui ne sont pas candidats à un traitement chirurgical, bien que certains auteurs considèrent qu'une gestion conservatrice peut améliorer ou maintenir la maladie asymptomatique dans jusqu'à 70% des cas [28] [180] [244] [246]

L'approche conservatrice, est basée sur les mesures suivantes :

4.4.2.1.1. Bains de bouche antiseptiques :

Ce traitement est basé sur le maintien d'une hygiène orale optimale, et la diminution du nombre des microorganismes. Actuellement la plupart des auteurs recommandent l'utilisation des bains de bouche à base de Chlorhexidine à 0,12% après le brossage trois par jour après les repas pendant 15mns, d'autres recommandent l'utilisation de la Bétadine buccale ou polyvinyl pyrrolide en gargarisme ou bains de bouche à une concentration de 10% .Elle est bactéricide sur la flore buccale (Bactéroides, Fusobactérium, Actinobacillus, Capnocytophaga, Eikenella).L'irrigation locale de l'os nécrosé diminue le risque d'infection. [247] [248] [249]

4.4.2.1.2. Antibiotiques (Tab 24-27)

La gestion des ostéonécroses des mâchoires présente un défi pour les médecins dentistes car il n'y a pas de traitement efficace pour cette complication .Actuellement, les patients présentant une ONM peuvent être mieux traités avec des antibiotiques systémiques qui sont efficaces sur les tissus mous, et n'ont pas d'effet sur l'os nécrosé complètement dévascularisé et donc difficilement atteignable par les antibiotiques [100][112]. La prescription d'antibiotique permettrait de réduire l'infection, stabiliser la progression de l'ONM, et aider à la cicatrisation. [32] [38] [39] [246]

- L'antibiothérapie recommandée varie selon les auteurs, [146] [244] [250] [251]

***Tableau 24** : Antibiotiques recommandés par l'AAOMS 2014 [94]

	Antibiotiques proposés	Posologie
Patient non allergique à la pénicilline	Amoxicilline Amoxicilline-acide clavulanique Peut être associé au métronidazole	1g 2 fois/j pendant 14 jours 1g 2fois/ j pendant 14 jours 500 mg 2 fois/j
Patient allergique à la pénicilline	Clindamycine Eyrthromycine ,Doxycycline	300 mg 4 fois/j pendant 15 jours 500mg ,4fois/j pendant 10 jours

***Tableau 25** : Antibiotiques recommandés par Marx et al 2005 ^[130]

Aspect clinique	Voie d'administration	Type et posologie	Allergie à la Pénicilline
Faible	Peros	Pénicilline (500mg/6H)	Ciprofloxacine 500mg/12H Erythromycine (400mg/8H)
Modérée	Peros	Pénicilline (500mg/6H) +Métronidazole (500 mg /8 H)	Ciprofloxacine 500mg/12H Ou Erythromycine (400mg/8H) +Métronidazole (500 mg /8 H)
Sévère	IV	Penicilline(1500mg /6heures) + Métronidazole (500 mg /8 H)	

* **Tableau 26** : Antibiotiques recommandés par l'ADA et al 2006 ^[99]

Molécules	Doses	Durée du traitement
Amoxicilline	500 mg/8 heures	14 jours
Métronidazole	250 mg / 8 heures	14jours
Clindamycine	300 mg / 8 heures	14 jours
Azithromycine	250 mg /J	10 jours

En effet, toutes les études s'accordent sur la nécessité de recourir à des antibiotiques de large spectre, d'une part pour couvrir les microorganismes impliqués dans l'ONM notamment ; Actinomyces, Eikenella, Moraxella, et d'autres part pour le contrôle de l'infection par des antibiotiques ; est la rupture du cercle traumatisme / altération des fonctionnements osseux et vasculaire / absence d'autoréparation / surinfection bactérienne / séquestres. ^{[31] [47] [237]}

Tableau 27 : Germes impliqués dans l'ONM et sensibilités aux antibiotiques.

Germes	Principales sensibilités aux antibiotiques
Actinomyces	Pénicillines, céphalosporines, tétracyclines, chloramphénicol
Moraxella	Pénicillines, céphalosporines, tétracyclines, quinolones, aminosides
Eikenella	Pénicillines, céphalosporines, tétracyclines

4.4.2.1.3. Traitement analgésique

L'ONM entraîne souvent des douleurs intenses, ainsi qu'une gêne à l'alimentation et au broyage. Il est important de soulager le patient par un traitement analgésique de palier 1 à 3 par voie générale tels que le Paracétamol, la Codéine, Tramadol ou Morphine.

4.4.2.1.4. Interruption du traitement par BPs ^[38]

Actuellement, il n'y a pas un consensus unanime suggérant que l'arrêt du traitement par les BPs pourrait être bénéfique (le traitement peut rester dans la matrice osseuse plus de 10 ans, et ils se relarguent après son arrêt). Cependant, plusieurs travaux scientifiques ont montré que l'interruption du traitement pourrait stabiliser la progression des lésions, réduire

le risque d'apparition de nouveaux sites d'ONM, favoriser la cicatrisation et diminuer les effets antiangiogéniques ^{[35] [37] [68] [121] [237]}. **Magopoulos et al. 2007** ^[252], ont obtenu de bons résultats lorsque la chirurgie était précédée d'une longue interruption (six mois) du traitement par BP, également **Ruggiero et al 2009** ^[102] ont remarqué une amélioration clinique de la nécrose osseuse après l'arrêt du traitement.

L'AAOMS 2014 ^[94] recommande :

- L'arrêt des BPs IV ne montre aucun avantage à court terme. Cependant, si les conditions systémiques le permettent, l'arrêt à long terme peut être bénéfique pour stabiliser les sites BRONJ, réduisant le risque de développement de nouveaux sites et réduisant les symptômes cliniques. La poursuite du traitement par BPs ne doit être déterminée que par l'oncologue traitant en accord avec le dentiste et le patient.

Enfin, l'arrêt ou la poursuite du traitement par BPs devrait se faire en accord avec le médecin prescripteur, si l'état général du patient le permet. . ^{[36] [38] [92] [183]}

4.4.2.1.5. Recommandations actuelles de l'approche conservatrice (Tab 28-30)

***Tableau 28** : Recommandations de la **SFSCMFCO 2013** ^[113]

La SFSCMFCO distingue deux types de traitements : une approche conservatrice et une approche chirurgicale radicale

L'approche conservatrice non chirurgicale, visant à réduire la douleur, l'infection des tissus mous et osseux et à minimiser la progression de la nécrose, elle est préconisée pour les ONM stade 0 à 2

Elle est basée sur les mesures suivantes :

-Education du patient avec maintenance et hygiène bucco-dentaire

- Rinçage buccal antiseptique (Chlorhexidine ou peroxyde d'hydrogène) 2 fois par jour

-Traitement analgésique

-Traitement antibiotique durant 7 à 14 jours voire plus longtemps si nécessaire la prescription d'amoxicilline, de phénoxy méthyl pénicilline, d'amoxicilline/acide clavulanique ou de clindamycine, avec ou sans métronidazole est suggérée. Un antibiogramme peut être réalisé pour confirmer les germes responsables et adapter la molécule.

- Un suivi rapproché est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

Ces mesures peuvent être complétées par un débridement superficiel, afin de supprimer les irritations des tissus mous. Quand ces mesures auront échoué, des mesures chirurgicales avec résection de l'os nécrosé seront préconisées

-Débridement chirurgical avec ostéctomie (séquestrectomie)

- Régularisation de tous les bords osseux

-Fermeture primaire de la plaie, sans tension

-Une approche de chirurgie radicale est indiquée pour les stades 3, résections

osseuses suivies de reconstructions avec des lambeaux micro vasculaires ou une ostéosynthèse.

Selon la SFSCMFCO, il est difficile de privilégier une approche par rapport à une autre pour plusieurs raisons. Aucune étude contrôlée n'a comparé l'efficacité d'une technique par

rapport à une autre. Les résultats prospectifs ou rétrospectifs obtenus sont difficilement comparables parce que la définition des stades de la maladie et les critères de succès retenus sont différents selon les études : « guérison » complète avec muqueuse normale (sans aucun signe d'exposition osseuse, d'infection ou de douleur) ou amélioration de la maladie ou arrêt de sa progression.

* **Tableau 29** : Recommandations de **Bermudez-Bejarano 2017** ^[253]

Dans la revue de littérature de Bermudez-Bejarano en 2017, ils ont regroupé les résultats cliniques obtenus dans la littérature en sept protocoles différents :

Protocole 1 : traitement conservateur, suivi clinique et radiologique ;

Protocole 2: traitement conservateur, suivi clinique et radiologique, traitement chirurgical mini-invasif sans thérapies adjuvantes ;

Protocole 3: traitement conservateur, suivi clinique et radiologique, traitement chirurgical mini-invasif et thérapies adjuvantes ;

Protocole 4: traitement conservateur, suivi clinique et radiologique, traitement chirurgical invasif sans thérapies adjuvantes ;

Protocole 5: traitement conservateur, suivi clinique et radiologique, traitement chirurgical invasif et thérapies adjuvantes ;

Protocole 6 : thérapies adjuvantes, suivi clinique et radiologique ;

Protocole 7 : traitement conservateur, suivi clinique et radiologique et thérapies adjuvantes.

Selon Bermudez-Bejarano, le protocole 7 et le protocole 1 fournissent les meilleurs résultats pour les stades 0, stades 1, 2 et 3

-Lorsque l'on compare les différents stades de l'ONM, le protocole 1 (traitement conservateur, suivi clinique et radiologique) favorise une meilleure cicatrisation des ONM stade 1 causées par les bisphosphonates administrés par voie orale, et le protocole 3 est recommandé pour les ONM stade 2.

Pour les lésions ONM attribuables aux bisphosphonates intraveineux, le protocole 7 (traitement conservateur, suivi clinique et radiologique et thérapies adjuvantes) fournit les meilleurs résultats au stade 0, et aux stades 1, 2 et 3, le protocole 1 donne de meilleurs résultats.

*Tableau 30 : Recommandations de Rodrigues-Lozano 2016 [248]

La revue systématique de Rodrigues-Lozano en 2016, a présenté les différents traitements actuellement utilisés pour le traitement d'ONM, en fonction du stade de la maladie, modalité de traitement, et le taux de réussite associés.

Rodrigues-Lozano distingue deux cas de figures : traitement conservateur pour les premiers stades sans symptômes et traitement chirurgical pour les expositions osseuses avec symptômes.

Traitement conservateur :

Les patients à risque et / ou les individus sans symptômes (stade 1), et les patients qui ne sont pas candidats à un traitement chirurgical.

-Renforcement de l'hygiène buccale,

-Contrôles dentaires périodiques,

-Rinçages buccaux avec de la Chlorhexidine et un traitement antibiotique.

Les antibiotiques les plus utilisés sont l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique (500 mg / 1 g), la clindamycine (300 mg), l'Azithromycine (500 mg) et, dans certains cas, l'association du Métronidazole avec les Bétalactamines.

Cette approche a abouti à la stabilisation de l'ostéonécrose ou l'amélioration des symptômes. Elle est associée à un traitement complémentaire type laser, Ozonothérapie, PRF.

Traitement chirurgical :

Cette approche s'applique aux MRONJ de stade 2 / 3 et en cas où la gestion conservatrice a échoué. Deux approches chirurgicales ont été recommandées à cet égard :

-Débridement chirurgical et/ou sequestrectomie associés aux antibiotiques et aux rinçages à la Chlorhexidine associés à un traitement complémentaire .

- La résection segmentaire

L'approche conservatrice est prometteuse lorsqu'elle est associée aux traitements adjuvants ; telles que la thérapie à l'ozone, l'oxygène hyperbare et la thérapie au laser à faible puissance. [132] [254] [255]

4.4.2.2 Approche chirurgicale

Les traitements chirurgicaux sont envisagés pour les ONM stades 2 et 3 et lors d'échec des traitements conservateurs [32] [37] [44] [75] [89]. Ils se déclinent entre chirurgie conservatrice et chirurgie radicale. Selon la revue systématique de littérature de **Comas-Calonge et al. 2017** [244], les traitements chirurgicaux comme la sequestrectomie, le débridement chirurgical et les ostéotomies osseuses fournissent des résultats de traitement réussis, avec des taux de réussite allant de 58 à 100% [256][257][258]. **Silva et al en 2016** [259], ont montré peu de publications sur les modalités de traitements chirurgicaux .

4.4.2.2.1. Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice implique un débridement chirurgical type sequestrectomie+ curetage osseux associés aux antibiotiques et rince-bouche antiseptique.

- Le principe est de décoller un lambeau muco-périosté, éliminer l'os nécrosé, jusqu'à atteindre des marges saines vascularisées,

- Régulariser l'os pour éliminer toutes les arêtes vives qui traumatisent la muqueuse et retardent la cicatrisation, et fermeture primaire de la plaie, sans tension. [218] [236]
- Une protection prothétique de la zone d'os mis à nu est possible par une plaque de méthyl-méthacrylate ou de vinyle qui peuvent favoriser une couverture des muqueuses, à condition qu'elles soient non compressives. [121] [142] [249]

4.4.2.2 Chirurgie interruptrice : (Fig 38-39)

Indication

Est envisagée lorsque l'ONM est extensive au maxillaire ou à la mandibule, avec des fistules cutanées et fractures pathologiques ou lorsque le patient ne répond pas aux thérapeutiques non-chirurgicales. [69] [75] [218] [230]

Protocole

La chirurgie interruptrice peut être partielle ou totale. La résection partielle consiste à éliminer le tissu nécrotique et conserver l'os basilaire de la mandibule, alors que la résection totale doit être large, elle devrait être réservée au patient présentant une lésion extensive avec fistule cutanée et fracture, extension vers le sinus avec présence de pus et infection. Suivie d'une chirurgie de reconstruction avec une maxi plaque ou un lambeau micro vascularisé de fibula.



Fig 38 : Séquestre volumineux
Service de pathologie et chirurgie
buccales.CHUC



Fig 39 : Hémi-mandibulectomie gauche,
ONM stade 3 . Carlson et al 2009 [218]

* Reconstruction avec lambeau Fibula (Fig 40- 41)

Le lambeau libre de Fibula est le lambeau osseux le plus utilisé, il est prélevé du péroné pour la reconstruction mandibulaire. Selon l'étude de **Nocini et al en 2009** [260], sept patients atteints d'ostéonécroses mandibulaires étendues ont subi une mandibulectomie subtotale et une reconstruction immédiate avec un lambeau libre du péroné. Après un suivi de 23 mois, bonne évolution clinique et radiologique de l'ONM, et pas de récurrence chez 6 patients.



Fig 40 : TDM reconstruction mandibulaire avec 5 lambeaux de Fibula après intervention. **Nocini 2009** [260]

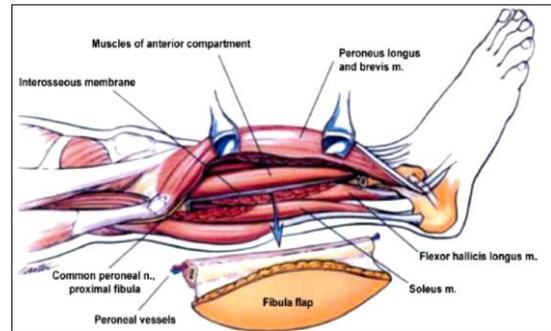


Fig 41 : Vue latérale de la jambe droite pour le prélèvement d'un lambeau Fibula (péroné) **Nocini 2009** [260]

*Reconstruction avec maxi plaque (Fig 42- 44)

Le protocole consiste à pratiquer une chirurgie interruptrice suivie de la fixation d'une plaque d'ostéosynthèse en titane comportant plusieurs trous sur un os sain .Mais , dans certains situations le manque de tissus mous dû à des accidents infectieux répétés entrainera l'exposition de la plaque d'ostéosynthèse .Pour éviter ce risque ,il faut mettre en place un tissu musculo-cutané prélevé du muscle grand pectoral ou le muscle trapèze pour couvrir ce manque de tissu mou[25] .Dans certains cas, la pose de la plaque pourra être envisagée plus tard, selon l'étude de **Marx et al 2009** [261] une infection secondaire importante, nécessite un placement retardé de la plaque rigide après la guérison du site receveur. D'après Marx tous les patients qui ont placé une plaque n'ont pas eu de complications.

Selon la revue de la littérature de **Neto et al en 2016** [262] les directives de traitements actuelles ne recommandent pas la reconstruction microvasculaire avec du lambeau libre pour traiter une ONM vu le risque de pseudo arthrose , et de la mauvaise vascularisation du site receveur. Selon Neto ,sur 40 cas de reconstruction de lambeau libre, le taux de pseudarthrose était de 5% (2 sur 40), des fistules se sont formées dans 4 cas (10%) et BRONJ a récidivé dans 2 cas (5%) .



Figure 42 : Résection de la partie droite de la mandibule avec fixation d'une plaque d'ostéosynthèse. **Marx 2009** [261]



Figure 43 : Exposition de la plaque après une infection. **Marx 2009** [261]



Figure 44 : Prélèvement de tissu musculo-cutané au niveau du muscle grand pectoral et résultat final après mise en place du tissu de couverture. Marx 2009 ^[261]

En effet, la chirurgie interruptrice a suscité la controverse, car il est difficile d'éliminer tout l'os nécrotique et de garantir l'obtention de marges osseuses saines. **Carlson et Basile 2009** ^[218] ont rapporté un taux de réussite très élevé (92%) sur 103 sites d'ONM chez 80 patients soumis à une résection segmentaire mandibulaire et à une maxillectomie partielle.

Le traitement chirurgical peut être associé aux traitements adjuvants tels que l'ozone, le laser, plasma riche en plaquettes.

Au vu du traitement chirurgical décrit précédemment, cette approche peut être associée aux traitements cités ci-dessous :

4.4.2.2.3 Chirurgie guidée par fluorescence (Fig 45)

La délimitation de l'os nécrotique est une étape cruciale dans le traitement chirurgical de l'ONM. Plusieurs approches différentes ont été décrites, notamment la chirurgie guidée par fluorescence. Cette technique a été réalisée au moyen d'une lampe à fluorescence utilisée initialement pour détecter les lésions cancéreuses et précancéreuses, ensuite il a été utilisé pour visualiser les zones nécrotiques de l'os sain. L'os sain montre une fluorescence vert vif alors que l'os nécrotique apparaît non fluorescent. Cependant, plusieurs auteurs ont montré l'efficacité de cette technique selon l'étude de **Assaf et al en 2014** ^[263], et **Pautke et al en 2011** ^[264] ils ont utilisé le Velscope en peropératoire pour détecter la présence d'ONM. Chaque patient a reçu de la doxycycline (100mg/j pendant une semaine avant l'intervention) un marqueur osseux de fluorescence. 19 cas sur 20 ont montré une bonne évolution sans récurrence pendant un suivi de 12 mois.

Otto et al 2016 ^[256], rapportent que 54 patients ont été traités par chirurgie guidée par fluorescence. Les patients ont reçu 100 mg de Doxycycline deux fois par jour pendant au moins sept jours en préopératoire. Le traitement chirurgical d'ONM comprenait l'ablation complète de l'os nécrotique, qui a été surveillée à l'aide de la portée visuelle améliorée des lésions (Velscope), suivie d'une élimination des bords osseux tranchants et d'une fermeture méticuleuse de la plaie. 94,4% des cas ont montré une guérison complète des muqueuses.

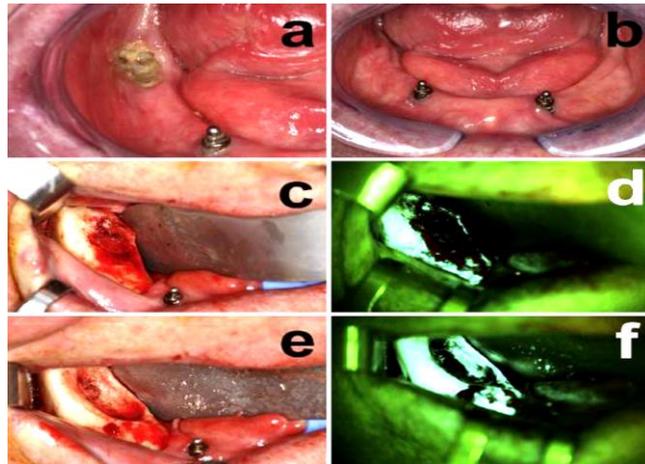


Figure 45 : ONM mandibulaire chez un patient de 74 ans atteint d'un cancer de la prostate a) Stade initial. b) 1 an après chirurgie guidée par fluorescence c) et d) aspect du site pendant l'intervention, os nécrotique non fluorescent e) et f) après élimination du tissu nécrosé et régularisation osseuse. **Pautke et al 2011** ^[264]

4.4.2.2.4. Piezochirurgie (Fig 46)

Est définie par l'utilisation d'un bistouri à ultrasons, l'appareil est composé d'un générateur électrique de haute tension et de haute fréquence sinusoidale, les inserts vibrent à une vitesse ultrasonique de 28 à 36 khz et coupe les tissus durs. L'appareil comporte plusieurs inserts :

- de découpe (scie droite, coudée vers la droite ou la gauche, orthogonale)
- d'exérèse pour enlever l'os (fraise boule, fraise plate, scalpel)
- d'ostéoplastie (scalpel, grattoir)
- de dissection pour le décollement de membrane (spatule en pied d'éléphant à 90 ou 120°)

Blus et al en 2013 ^[265] rapportent dans une série de cas que la résection osseuse avec un appareil de chirurgie ultrasonique pourrait conduire à la guérison d'ONM. Huit patients ont subi une chirurgie ultrasonique de haute puissance associée à des antibiotiques. Un mois après l'intervention, cicatrisation des tissus mous, et pas de récurrence de l'ONM. Son protocole est le suivant : l'os a été résecté avec les différentes pointes vibrantes : la pointe du grattoir osseux a servi à retirer l'os nécrotique superficiel. Les 2 scies, une droite et une orthogonale, ont été utilisées pour séparer les séquestres osseux. Les 2 pointes rondes, une courte pour la zone antérieure et une longue droite pour accéder facilement aux secteurs vestibulaire et lingual postérieur pour régulariser les sites avant la fermeture des tissus mous. Après l'élimination du tissu nécrotique, les ondes de l'appareil à ultrasons ont la capacité d'interagir avec les particules en suspension. Elles nettoient les particules et font exploser les membranes des bactéries en suspension dans le site traité, d'où l'effet stérilisant.



Figure 46 : Appareil de piézochirurgie et différents inserts utilisés

- Un racleur à os
- Scie droite (face vestibulaire et lingual)
- Scie orthogonale (face mésial et distal)
- Insert boule coudé pour régulariser l'os au niveau de la crête
- Insert long boule droit pour accéder aux zones postérieures

4.4.2.2.5. Chirurgie par laser er-YAG (Weber et al 2016) ^[266]

Le laser Er:YAG (Erbium doped Yttrium Aluminium Garnet) est une alternative intéressante aux appareils rotatifs classiques pour éliminer le tissu nécrotique ainsi que pour les ostéotomies partielles ou totale des mâchoires. La forte affinité de sa longueur d'onde avec l'eau et l'hydroxyapatite fait qu'à la fois l'os et les tissus mous peuvent être traités. On peut aussi s'en servir pour évaporer l'os nécrosé dans des procédures conservatrices pour arriver jusqu'à l'os sain.

4.4.2.3. Techniques adjuvantes aux traitements chirurgicaux

Plusieurs traitements adjuvants tels que l'ozonothérapie, le laser, l'oxygénothérapie hyperbare, plaquettes riches en fibrine PRF ont été associés aux traitements conservateurs et chirurgicaux, afin de tenter d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients, en stimulant la prolifération cellulaire et la réparation osseuse. ^[113]

4.4.2.3.1. Oxygénothérapie hyperbare (OHB) (Fig 47)

L'oxygénothérapie hyperbare est l'administration de l'oxygène (O₂) par voie respiratoire à une pression supérieure à la pression atmosphérique. Elle est utilisée depuis 1973. Le protocole utilisé est l'application de 2,0 atm pendant deux heures, deux fois par jours. Elle est utilisée pour le traitement de l'ONM pour réduire le processus inflammatoire, l'œdème, stimuler la prolifération cellulaire, la néovascularisation, réduire la prolifération microbienne et stimuler la cicatrisation des plaies. Selon **Freiberg 2009**, ^[267], l'OHB pourrait être utile dans le traitement des ONM, car il produit des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote qui modulent positivement les molécules de signalisation intracellulaires sensibles à l'oxydoréduction impliquées dans le renouvellement osseux.

Freiberg et al en 2012 ^[268] a réalisé une étude randomisée sur deux groupes, le premier groupe a reçu l'HBO associé à un traitement chirurgical et des antibiotiques, le deuxième groupe était le groupe témoin. L'étude a montrée l'efficacité de l'HBO dans le premier groupe, mais pas de différence significative dans la cicatrisation complète pour les deux groupes.

Cette technique pourrait être complémentaire à la chirurgie et aux traitements antibiotiques. Cependant, son efficacité est controversée, certains auteurs comme Ruggiero et al. 2004 ^[193], Magremanne 2007 ^[180], et Barientos-Lezcano 2007 ^[121] la recommande, d'autres comme Lugassy et al 2004 ^[269], et le rapport de la base de donnée Cochrane en 2016) ^[270] ne la recommande pas par ce qu'elle est coûteuse et nécessite plusieurs séances.



Figure 47 : Patient dans une chambre hyperbare .Freiberg et al 2009 ^[267]

4.4.2.3.2. Ozonothérapie

La thérapie à l'ozone est un mélange d'oxygène (99%) ; et d'ozone (0,5 à 5,5%). La thérapie à l'ozone stimule la prolifération cellulaire, la cicatrisation des tissus mous, améliore la circulation sanguine, anti-infectieux, antibactérien, antiviral, et réduit la douleur, avec des résultats prometteurs dans les essais cliniques de phase I / II. A ce titre, cette modalité de traitement pourrait constituer une nouvelle alternative dans la prise en charge de l'ONM, la voie d'administration sous forme d'insufflation dans les cavités naturelles IV lente. ^[271]

Ripamanti et al 2012^[131] en Italie, ont mené une étude sur 24 patients. L'étude a montré que l'insufflation topique de l'ozone de 10 mns , tous les 3 jours pour une durée de 10 jours sur chaque lésion d'ONM de 2,5cm de diamètre a entraîné l'expulsion spontanée ou chirurgicale du séquestre (avant de faire l'insufflation ,il faut administrer de l'Azithromycine 500mg/j pendant 10 jours) .**Brakus et al en 2013**,^[133] ont rapporté le cas clinique d'une patiente âgée de 68ans avec un cancer du sein métastatique ,avec une lésion d'ONM maxillaire droite, chez laquelle la thérapie à l'ozone a été utilisée associée à l'Aquacel Ag (sodium carboxy methyl cellulose) . L'ozone aide à la régénération tissulaire et Aquacel Ag a un effet antimicrobien local .Selon Brakus ,l'ozone est utilisée pendant 40 secondes chaque deux jours avant et après l'extraction de la première molaire supérieure droite , avec la mise en place d'un hydrofibre Aquacel Ag tous les 4 à 5 jours après un débridement .

4.4.2.3.3. Plasma riche en plaquettes : PRP Lee et al 2007 ^[272] (Fig 48)

Le plasma riche en plaquettes est un concentré plaquettaire autologue, issu de la centrifugation du sang. Les diverses cytokines, facteurs de croissance, et de protéines ostéoconduites, issus des plaquettes autologues jouent un rôle majeur dans la biologie osseuse en améliorant la réparation et la régénération osseuse.

Selon l'étude de **Bocanegra-Perez et al en 2012** ^[273], l'utilisation de plasma riche en plaquettes chez huit patients sous BP oral et IV atteints de pathologies cancéreuses ou d'ostéoporoses avec un diagnostic d'ONM, traités chirurgicalement par débridement et ablation de l'os nécrotique, suivi par l'application de concentré de plaquettes autologues enrichi en facteurs de croissance et suture primaire de la plaie, a montré une amélioration clinique et cicatrisation complète après 4 semaines de traitement, sur une période de suivi moyenne de 14 mois (les patients sont restés asymptomatiques).

Une autre étude clinique de **Mozzati et al en 2012** ^[274], menée sur 32 patients traités par BP IV pour des pathologies malignes présentant des ONM. Les patients ont été traités par résection de l'os nécrotique avec fermeture primaire de la muqueuse et par l'utilisation d'un plasma riche en facteurs de croissance (PRP). L'Orthopantomogramme et la TDM ont été réalisés avant et après la chirurgie. Aucune complication n'a été observée chez les 32 cas.

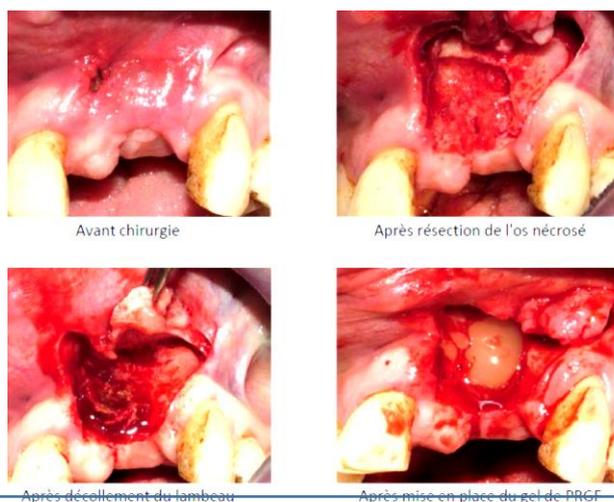


Figure 48 : Les étapes à suivre pour mettre en place PRP.
Mozzati et al 2012 ^[274]

4.4.2.3.4. Laser

La thérapie au laser à faible intensité (LILT) s'est révélée être un traitement innovant et efficace en médecine, avec des effets qui incluent la diminution de la douleur, l'amélioration de la cicatrisation des plaies et la facilitation de la régénération nerveuse. Il exerce également des effets antimicrobiens. Différentes études ont justifié l'utilisation du LILT sur la base de ses effets biostimulants dans les lésions d'ONM.

L'étude rétrospective de **Vescovi et al en 2012** ^[257] montre que l'approche médicale seule ne fournit pas de résultats cliniques permanents. Mais une approche chirurgicale conservatrice précoce avec laser Er: YAG combiné avec LLLT, pour l'ONM, pourrait être considérée comme plus efficace par rapport à la thérapie médicale.

L'autre l'étude de **Vescovi et al en 2014** ^[246], sur 63 patient atteints de MM, ostéoporose, métastases osseuses avec ONM stade 1, ils ont utilisé le laser Er-YAG pour faire une chirurgie conservatrice par laquelle l'os nécrotique est vaporisé jusqu'à ce que l'os sain soit atteint. Le laser Erbium pénètre dans les tissus durs sur 0,1 mm, offrant des garanties de sécurité et permettant une évaporation progressive de l'os nécrotique jusqu'à ce que l'os saigne et stimule une nouvelle vascularisation. Cette étude confirme que la chirurgie au laser représente une option thérapeutique valable pour l'ONM. ^[248]

Des traitements complémentaires associés à la chirurgie ont également été décrits dans la littérature. L'étude de **Momesso et al en 2017** ^[275] a montré la cicatrisation complète du site d'ONM en rapport avec un implant dentaire après l'utilisation d'un laser diode.

Les lasers sont généralement recommandés en complément de la thérapie médicale ou chirurgicale. Le protocole varie selon les études, certains appliquent le laser durant la chirurgie sur l'os et les tissus mous trois fois par semaine pendant trois semaines, pendant une minute à une distance de 2mm du site. D'autres font cinq applications d'une minute à une distance de 1 à 2 mm une fois par semaine pendant deux mois.

4.4.2.3.5. Pentoxifylline et l' α -tocophérol

Le pentoxifylline et l' α -tocophérol ont été suggérés pour aider la thérapie antimicrobienne dans les premiers stades d'ONM, car ces substances se sont révélées réduire la zone d'exposition osseuse et les symptômes dans 74% des cas. ^{[87][246]}

4.4.2.3.6. Tériparatide

Le Tériparatide est un peptide constitué de 34 acides aminés N-terminaux de l'hormone parathyroïdienne humaine recombinante, ce médicament est administré par voie sous-cutanée à la dose de 20 μ g par jour. Il est utilisé pour l'ostéoporose post-ménopausique ou cortico-induite, mais récemment, il a été signalé pour le traitement médical de l'ONM. Ce composé augmente la densité osseuse en stimulant la formation osseuse ostéoblastique ainsi que le remodelage osseux. La nécrose et l'infection osseuse déclenchent des réponses immunitaires des lymphocytes T, stimulant la sécrétion de Wnt10b et la formation osseuse médiée par Wnt localement. Cependant, ce traitement doit être limité à 2 ans car les études précliniques ont montré un risque accru d'ostéosarcome pour une exposition à long terme. Pour cette raison le Tériparatide ne doit pas être recommandé chez les patients atteints d'un cancer métastatique ^{[246][276]}.

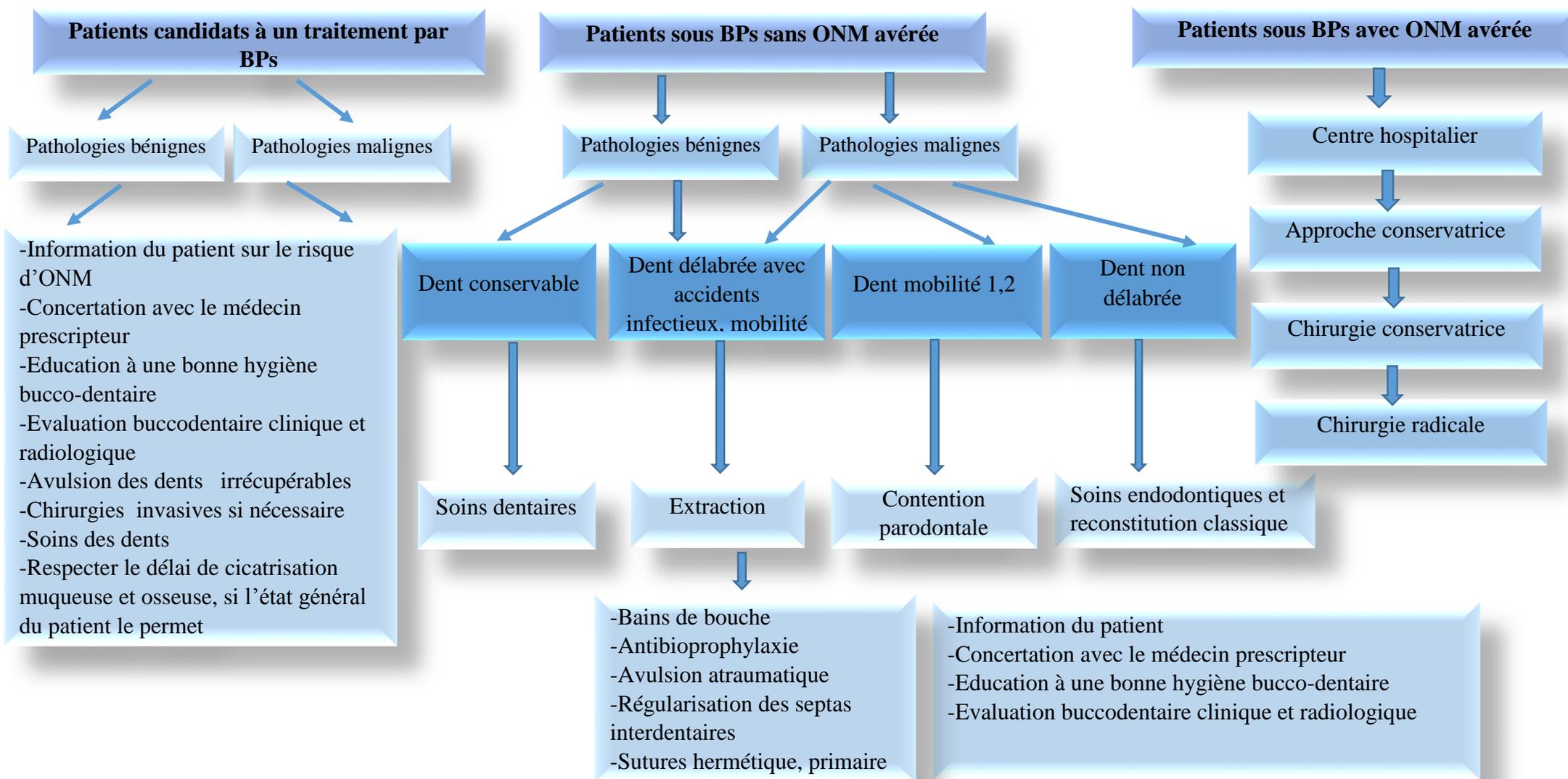


Figure 49 : Prise en charge des patients candidats et sous BPs avec ou sans ONM avérée

DEUXIEME PARTIE
ETUDE PROSPECTIVE

Problématique

D'un point de vue épidémiologique, l'ONM a été étudiée à travers le monde, et son incidence est extrêmement variable selon les pays. La revue de la littérature a rapporté une incidence de 0,8 à 28%, chez les patients à risque élevé contrairement aux patients à risque faible avec une incidence de 0,01-0,04%.

En Algérie, nous n'avons pas trouvé de données épidémiologiques concernant l'incidence des ONM dans les revues indexées sur Pub Med d'NCBI.

- Face à l'absence de données épidémiologiques nationales sur cette complication,
- La fréquence élevée de cette pathologie chez les patients présentant des métastases osseuses,
- La physiopathogénie non encore élucidée,
- Les facteurs de risque ne sont toujours pas déterminés,
- La difficulté dans la prise en charge,

Font de l'ONM une complication majeure non maitrisable rebelle à plusieurs traitements. Sa prise en charge est devenue une problématique.

La décision d'intervention ou l'abstention est souvent délicate à prendre et l'extension des lésions peut être rapide et fâcheuse engageant ainsi le pronostic vital.

Ce sont là d'autant éléments qui nous ont orienté vers ces champs de recherche afin de répondre à certains objectifs cités ci-dessous :

1. Objectifs de l'étude

1.1 Objectif principal

Estimer l'incidence de survenue de l'ONM dans quelques wilayas de l'Est Algérien.

1.2 Objectifs secondaires :

- Examiner la survenue de l'ONM chez les patients ayant des antécédents de traitements par AminoBPs
- Décrire le profil épidémiologique de la population étudiée
- Identifier les facteurs de risque spécifiques qui ont prédisposé certains patients à la survenue de l'ONM.

Les facteurs de risque étudiés sont :

- * Les facteurs de risque liés aux traitements par BPs (Acide zolédronique voie IV)
- * Les facteurs de risque systémiques (cancer métastatique, pathologie co-morbide)
- * Les facteurs de risque locaux (extractions dentaires, infections dentaires)
- Définir les modalités de prise en charge des patients inclus dans l'étude :

La prise en charge de cette affection reste difficile et complexe, d'une part de la gravité de cette affection et d'autre part la gestion de ces lourdes séquelles bucco-faciales.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Population d'étude

La population étudiée était composée des patients provenant de Constantine et de quelques wilayas de l'Est. La région de l'Est Algérien est divisée en 13 wilayas (Constantine, Mila, Jijel, Oum El Bouaghi, Batna, Khenchela, Skikda, Setif, Guelma...). Elle s'étend sur une superficie d'environ 74888 Km², et la densité de la population en 2018 était de 9.512. 400 habitants. En 2014, l'incidence du cancer en Algérie était de 41 250 nouveaux cas dont 18 710 hommes et 22 540 femmes avec une incidence brute de 99,2 et 112,7 respectivement pour 100 000 ^[3]habitants. Face à cette augmentation des cancers en Algérie, et au manque des centres anti-cancer au niveau de certains wilayas de l'Est Algérien. Le malade doit se déplacer jusqu'au centre anti-cancer hospitalo-universitaire de Constantine pour assurer les soins anti-cancer et les soins bucco-dentaires.

Le recrutement des patients s'est déroulé au sein du service de pathologie et chirurgie buccales du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

Les patients ont été adressés par des médecins oncologues, internistes, rhumatologues, endocrinologues, médecins dentistes de Constantine et des autres wilayas de l'Est Algérien.

Tableau 31 : Nombre de patients recrutés pour l'étude

Wilayas	Nombre de patients
CONSTANTINE	48
OEB	13
BATNA	13
MILA	10
SKIKDA	06
SETIF	03
AUTRES	07
Total	100

2.1.2. Population cible

Tous les patients sont âgés de 40 à 80 ans et présentent :

- Des métastases osseuses de tumeurs malignes et /ou ostéoporoses post-ménopausiques ou cortico- induites, recevant un traitement par AminoBPs.

2.1.3. Définition du cas

Le diagnostic d'ONM a été retenu conformément à la définition rapportée par l'AAOMS lorsque ces trois conditions sont réunies :

1. Patients traités ou ayant été traités par Aminobisphosphonates
2. Os exposé ou os pouvant être sondé à travers une fistule intra ou extra-orale dans la région maxillo-faciale qui persiste depuis plus de 8 semaines.
3. Sans antécédent d'irradiation cervico-faciale et en l'absence de toute métastase dans les maxillaires .

2.1.4. Critères d'inclusion

- Tous les patients ayant présenté des métastases osseuses des tumeurs malignes et/ou ostéoporose post-ménopausique ou cortico-induite
- Sous traitement par AminoBPs
- Patients âgés de 40-80 ans
- Deux sexes
- Quelque soit l'état de santé sous-jacent
- Quelque soit lieu de résidence

2.1.5. Critères de non inclusion

- Tous les patients qui ne sont pas sous Aminobisphosphonates
- Tous les patients sous Denosumab
- Les patients âgés < 40 ans, et >80 ans
- Les patients ayant subi une irradiation cervico-faciale de la mâchoire
- Les patients atteints de localisations métastatiques secondaires au niveau des maxillaires
- Patients décédés ou perdus de vue plus de 1an

2.2. Méthodes

2.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective réalisée chez 100 patients recevant des AminoBPs sur une période de 05 ans entre 1^{er} janvier 2015 et décembre 2019.

2.2.2. Lieu d'étude

L'étude s'est déroulée au niveau du service de pathologie et chirurgie buccales du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC).

2.2.3. Echantillon d'étude

Manière : échantillon opportuniste formé durant le déroulement de l'étude

2.2.4. Déroulement de l'enquête

2.2.4.1 Phase pré-enquête

- Vérifications des critères d'éligibilité
- Information et recueil du consentement éclairé des patients

2.2.4.2 Phase d'enquête

- Déroulement et timing des examens
- Prise en charge

2.2.4.3. Collecte des données

Le recueil de données a été fait à partir d'une fiche clinique individuelle pour chaque patient lors de la consultation initiale.

La fiche clinique comportait trois parties :

Le premier volet comprend une approche globale sur :

- L'état civil,
- L'histoire de la maladie,
- Les antécédents personnels et familiaux : le type de la maladie (tumeur maligne ostéoporose ...)
- Les traitements utilisés : la chimiothérapie anticancéreuse administrée, l'hormonothérapie
- Les Biphosphonates prescrits : (le type, la dose, la voie d'administration et la durée du traitement),
- Maladie sous-jacente associée
- Les antécédents de radiothérapie cervico-faciale ou non

Le deuxième volet rapporte :

- Les données de l'examen bucco-dentaire
- La notion d'un geste dentaire (extraction dentaire antérieure, geste invasif, traumatisme prothétique...)
- L'identification de la lésion
- Le délai d'apparition après l'administration des Biphosphonates
- Les caractéristiques de la lésion : localisation de la nécrose, les signes associés
- La symptomatologie buccale rapportée par le patient
- Les examens complémentaires : radiographies, microbiologiques, et histopathologiques

Le dernier volet : la réalisation d'une étude permettant une estimation objective de l'incidence de l'ostéonécroses des maxillaires, la recherche des facteurs de risque , et la prise en charge thérapeutique.

2.2.4.4. Délai de recueil des données

La collecte des données s'est étalée sur une période allant du Janvier 2015 au Décembre 2019

2.2.4.5. Support de recueil des données : un questionnaire administré (**annexe**)**2.2.4.6. Taille de l'échantillon**

La formule de calcul de la taille de l'échantillon utilisée est la suivante :

$$n = E^2 \times PQ/I^2$$

P : prévalence de la pathologie, elle est de 5%

$$Q : 1-P = (1- 0,05) = 0,95$$

I² : précision =5%

E² : écart réduit ou niveau de confiance =1,96=95%

$$n = (1,96)^2 \times (0,05 \times 0,95) / (0,05)^2$$

n =76 patients au minimum (avec une marge de sécurité de 100 sujets à enquêter)

2.2.5 Moyens**2.2.5.1. Personnel**

- Un épidémiologiste pour analyse des données de l'enquête
- Un technicien en informatique pour traitements des données de l'enquête
- Personnel soignant

2.2.5.2. Moyens matériels utilisés**Matériels nécessaires pour l'étude***** Lors de l'enquête**

- Fauteuil dentaire
- Plateau pour examen clinique
- Abaisse langue
- Masque à usage unique
- Gants à usage unique
- Ecarteurs pour la prise des photos
- Caméra intra buccale pour mieux identifier ces lésions.
- Appareil photo-numérique
- Tube à écouvillonnage

*** Lors de la prise en charge des patients**

- Détartreur

- Divers instruments chirurgicaux de base pour faire les avulsions dentaires, alvéolectomies, la biopsie et les interventions chirurgicales (sequestrectomie, curetage osseux, et débridement)
- Radiographies rétro alvéolaires (RVG, et Digora)
- Un fixateur : (formol) pour les techniques histologiques de routine.

2.2.5.3. Données à recueillir

Saisie des données

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 2013, et l'analyse statistique a été effectuée à l'aide d'IBM.SPSS. Statistic version 22.0

Gestion des références bibliographiques

Toutes les références bibliographiques ont été gérées par le logiciel Zotéro

2.2.6. Analyse statistique des données

2.2.6.1 Incidence cumulée

Incidence est déterminée en pourcentage = **N/D**

N : Numérateur correspondant aux patients présentant une ONM ,

D : Dénominateur ; correspondant aux patients à risque sous Bisphosphonates

$$I = \frac{\text{Nombre de nouveaux patients}}{\text{Population à risque}} \times 100$$

- Incidence cumulée annuelle :

Incidence cumulée annuelle : est la somme des incidences mensuelles pendant les douze mois

- **Incidence cumulée des 5 années** : est la somme des incidences annuelles pendant les cinq années.

2.2.6.2. Densité d'incidence

$$\frac{\text{Nombre de nouveaux cas}}{\text{La somme des durées de suivi}}$$

(Date d'inclusion à l'étude -Date de fin de l'étude)

2.2.6.3. Outils statistiques

Les statistiques descriptives ont été calculées par analyse uni variée pour la description de notre échantillon, ensuite une analyse bivariée et multi variée pour étudier les relations entre les différents variables d'étude.

Les variables continues sont rapportées sous forme de médiane et valeurs minimales et maximales. Les variables catégorielles ont été données comme le nombre ou le pourcentage de patients présentant les caractéristiques cités ci-dessous.

Le test Khi deux a été utilisé pour comparer les proportions des groupes

Le seuil de signification retenu :

$p < 5\%$ différence est significative

$p > 5\%$ différence n'est pas significative

2.2.7. Approbation éthique

L'étude a été approuvée sur le plan éthique par le comité scientifique de la faculté de médecine, et tous les patients ont signé un accord de consentement éclairé.

2.2.8. Critères de diagnostic, facteurs de risques et protocoles utilisés dans la prise en charge thérapeutique

2.2.8.1 Critères de diagnostic des ONM

Dans notre étude, nous avons adopté la nomenclature de BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws) ou ONMBPs (Ostéonécrose des Maxillaires induites par les BPs) proposée par l'AAOMS en 2009 [102], et modifiée en 2014 en MRONJ [94] (Medication related osteonecrosis of the jaws).

* Définition des ONM

Dans notre étude, l'ONM a été retenue selon les critères suivants :

Un patient est considéré comme ayant BRONJ si toutes les conditions suivantes sont réunies :

- Exposition osseuse ou non, spontanée ou après avulsion dentaire dans la région maxillo-faciale, persistant plus de 8 semaines, malgré un traitement adéquat chez des patients sous BPs,
- Traitement actuel ou passé avec un traitement par Bisphosphonates,
- Aucun antécédent de radiothérapie cervico-faciale ou localisation métastatique maxillaire.

* **Stadification des ONM**

Dans notre étude, nous avons adopté, les classifications suivantes qui sont basées sur les aspects cliniques et radiologiques (voir tableau 8 et 10 dans la revue de littérature)

- Classification de **Patel et al 2012**^[211] , sa spécificité apporte le terme «os non exposé à chaque stade de l'ONM
- Classification de **l'AAOMS 2014**^[94] , sa spécificité le rajout de fistule intra-ou extra-orale .

2.2.8.2. Facteurs de risques (Fig 50)

Dans notre étude, nous avons identifié tous les facteurs de risque incriminés dans la survenue de l'ONM notamment : l'âge, le sexe, la maladie primitive (cancer métastatique), la chimiothérapie, le type de traitement par BPs (acide zolédronique), la durée et la voie d'administration (durée d'exposition à la molécule, la dose cumulée,), la pathologie comorbide, l'hygiène buccale, et l'extraction dentaire antérieure.

2.2.8.3. Modalités de prise en charge thérapeutique (Fig 51- 52)

* **Critères de jugement**

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique des ONM est de contrôler l'infection, soulager la douleur, stabiliser la progression de la nécrose, et éliminer l'irritation chronique des tissus environnants.

* **Approche thérapeutique des patients sous BPs avec ONM avérée**

Dans notre étude, l'approche thérapeutique a été choisie conformément aux protocoles de l'AAOMS 2014^[94], l'ADA 2011^[112], et Rodriguez-Lozano 2016^[248].

L'approche thérapeutique s'est déroulée en deux phases :

L'approche conservatrice consiste en un traitement médical à base d'antibiotique, antalgique, et un rince bouche indiqué pour tous les patients ayant développé une ONM stadifié 0,1, 2, 3 (pour le stade 1 : un stade asymptotique sans infection , nécessitant uniquement des bains de bouche antiseptiques, et l'enseignement à l'hygiène buccale) .

Cette phase comprend :

- L'information du patient sur le risque d'ONM
- L'éducation du patient en matière d'hygiène buccale

- Le refroidissement de l'infection par des antibiotiques probabilistes ou documentés
- La prescription des antalgiques en cas de douleurs intenses.

L'approche chirurgicale : consiste en un traitement chirurgical

Dans notre étude, nous avons proposé l'algorithme de gestion suivant pour tous les patients :

***Approche conservatrice**

Algorithme de gestion consistant en :

- Diagnostic de l'ONM
- Contact du médecin traitant sur : l'état général, le traitement en cours (maladie primitive, type de la molécule , voie et la durée d'administration du traitement)
- Photographie initiale sur le site atteint
- Prescription d'examen radiographiques type Orthopantomogramme, Rétro alvéolaire , et Tomodensitométrie pour les ONM sévères
- Bilan sanguins (numération formule sanguine, hémostase, glycémie, bilan rénale, et hépatique)
- Consentement éclairé du patient
- Concertation avec l'oncologue pour l'interruption ou non des BPs
- Education du patient avec renforcement de l'hygiène bucco-dentaire
- Rinçage quotidien avec bains de bouche antiseptiques
- Les patients ont été traités par Chlorhexidine 0,2% rince-bouche 3 fois par jour alterné par Bétadine Buccale 10 % diluée 1 :1,5 avec du sérum physiologique,
- Peroxyde d'Hydrogène à 10 volumes dilué 1:1 pour désinfecter l'os nécrosé
- Traitement analgésique pour diminuer la douleur
- Traitement antibiotique adapté durant 7 à 14 jours voire plus longtemps si nécessaire
- Un prélèvement local peut être préconisé pour identifier les germes responsables et confirmer que l'antibiothérapie est bien adaptée.
- En cas d'échecs de toutes ces mesures. Le débridement superficiel est envisagé afin de diminuer l'irritation des tissus environnants et réduire le processus inflammatoire. Egalement par l'élimination si nécessaire, de tout séquestre osseux mobile et dents symptomatiques trop mobiles sans décoller le lambeau mucopériosté et sans exposer davantage l'os sain.

Protocole du débridement superficiel

- Prescription d'antibiotique en première intention Amoxicilline 1g + Métronidazole 500 mg(2g/j +1g/j en 2 prises par jour).
- Amoxicilline-acide clavulanique (1g) (2g/J en 2 prises par jour) 3 jours avant l'intervention chirurgicale, et en cas d'allergie Biorogyl a raison de 3MUI (3 prises par jour) pendant 10 jours ou Clindamycine 600 mg à raison de 1200mg/J
- Débridement superficiel consiste à pratiquer une résection de l'os nécrosé visible en bouche sans décollement du lambeau mucopériosté
- Elimination de l'os nécrotique
- Irrigation locale du site avec une solution povidone iodé
- Sutures sans tension dans certains cas
- Ablation du fil 14 jours
- La poursuite du traitement antibiotique pendant deux semaines après l'intervention
- Les patients ont été suivis une fois par semaine pendant le premier mois, ensuite deux fois par mois pendant deux mois, puis une fois par mois pendant 6 mois ,le suivi sera maintenu tous les 4 mois, puis chaque année ; le seul souci de cette approche conservatrice, d'une part la persistance de l'os nécrosé en bouche, peut irriter les tissus environnants et altérer la qualité de vie des patients, et d'autre part les antibiotiques à long terme risquent de créer des résistances microbiennes .

Donc l'indication de l'approche chirurgicale s'impose.

- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

*** Approche chirurgicale**

- Les patients concernés par cette approche thérapeutique sont les ONM stades 2 et 3 et lors d'échec du traitement conservateur
- Cette approche implique une chirurgie conservatrice, (un débridement chirurgical, une séquestrectomie, un curetage osseux) et une chirurgie radicale (résection partielle ou totale) associés aux antibiotiques et rinces bouche antiseptiques
- Chaque intervention chirurgicale a été réalisée en suivant ce protocole :
- Tous les patients ont été traités initialement par Chlorhexidine 0,2% rince-bouche 3 fois par jour alterné par Bétadine Buccale 10% diluée 1:1 avec du sérum

physiologique, et peroxyde d'hydrogène à 10 volumes dilué 1 : 1 pour désinfecter l'os nécrosé

Protocole de séquestrectomie, et curetage osseux :

- Diagnostic d'ONM stade 2
- Contact du médecin traitant sur : l'état général, le traitement en cours (type, voie et la durée d'administration du traitement)
- Photographie initiale
- Examen radiographiques : Orthopantomogramme, et Tomodensitométrie dans les cas avancés
- Examen sanguin (numération formule sanguine, et hémostase, bilan rénal et hépatique)
- Consentement éclairé du patient pour l'intervention chirurgicale
- Concertation avec l'oncologue pour l'interruption ou non du traitement par BPs
- Education du patient avec renforcement de l'hygiène bucco-dentaire

Prescription d'antibiotique :

En première intention :

Amoxicilline 1g (2 fois par jour) associé au Métronidazole 500 mg (2 fois par jour)

En deuxième intention :

Amoxicilline-acide clavulanique associé ou non au Métronidazole 2g/j + 1g/j

En cas d'allergie :

Biorogyl a raison de 3MUI (3fois par jour), ou Clindamycine 600mg (1200mg/j en 2 prises)

- Anesthésie locale ou loco-régionale
- Décollement du lambeau muco-périosté
- Résection chirurgicale du séquestre + un curetage osseux jusqu'à l'apparition d'un os sain saignant
- Régularisation de tous les bords osseux traumatisants
- Irrigation locale du site avec une solution Bétadine (10%)
- Elimination des bords enflammés de la muqueuse qui couvre l'os nécrosé
- Fermeture primaire de la plaie par rapprochement des berges muqueux, sans tension
- Poursuite du traitement par des
- antibiotiques pendant deux semaines ou plus
- Ablation du fil 10 à 14 jours après l'intervention chirurgicale

- Examen histopathologique du fragment osseux, pour confirmer le diagnostic d'une ONM et exclure une localisation métastatique.
- Le suivi des patients une fois par semaine pendant le premier mois, ensuite deux fois par mois pendant deux mois, puis une fois par mois pendant 6 mois, le suivi sera maintenu tous les 4 mois jusqu'à cicatrisation complète de la lésion
- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

Protocole de chirurgie radicale :

- Elle est pratiquée sous anesthésie générale dans un bloc opératoire
- Résection segmentaire avec ou sans reconstruction
- Sans Reconstruction avec plaques d'ostéosynthèses
- Avec reconstruction lambeau microvasculaire

Les conseils post-opératoires :

- Hygiène buccodentaire rigoureuse
- Des antalgiques en cas de nécessité,
- Bains de bouche antiseptiques sont recommandés
- Alimentation semi-liquide
- Chaque patient a été suivi chaque semaine au cours du 1^{er} mois, deux fois par mois pour les deux mois suivant, et une fois par mois pendant les 6 mois suivants avec des contrôles cliniques et radiologiques régulier après l'intervention chirurgicale (Orthopantomogramme en cas de cicatrisation incomplète et en cas de nécessité).

Les facteurs de risque potentiels et les différents protocoles thérapeutiques que nous avons adoptés lors de la prise en charge des patients sous BPs sont regroupés ci-dessous sous forme de diagramme et d'arbres thérapeutiques décisionnels :

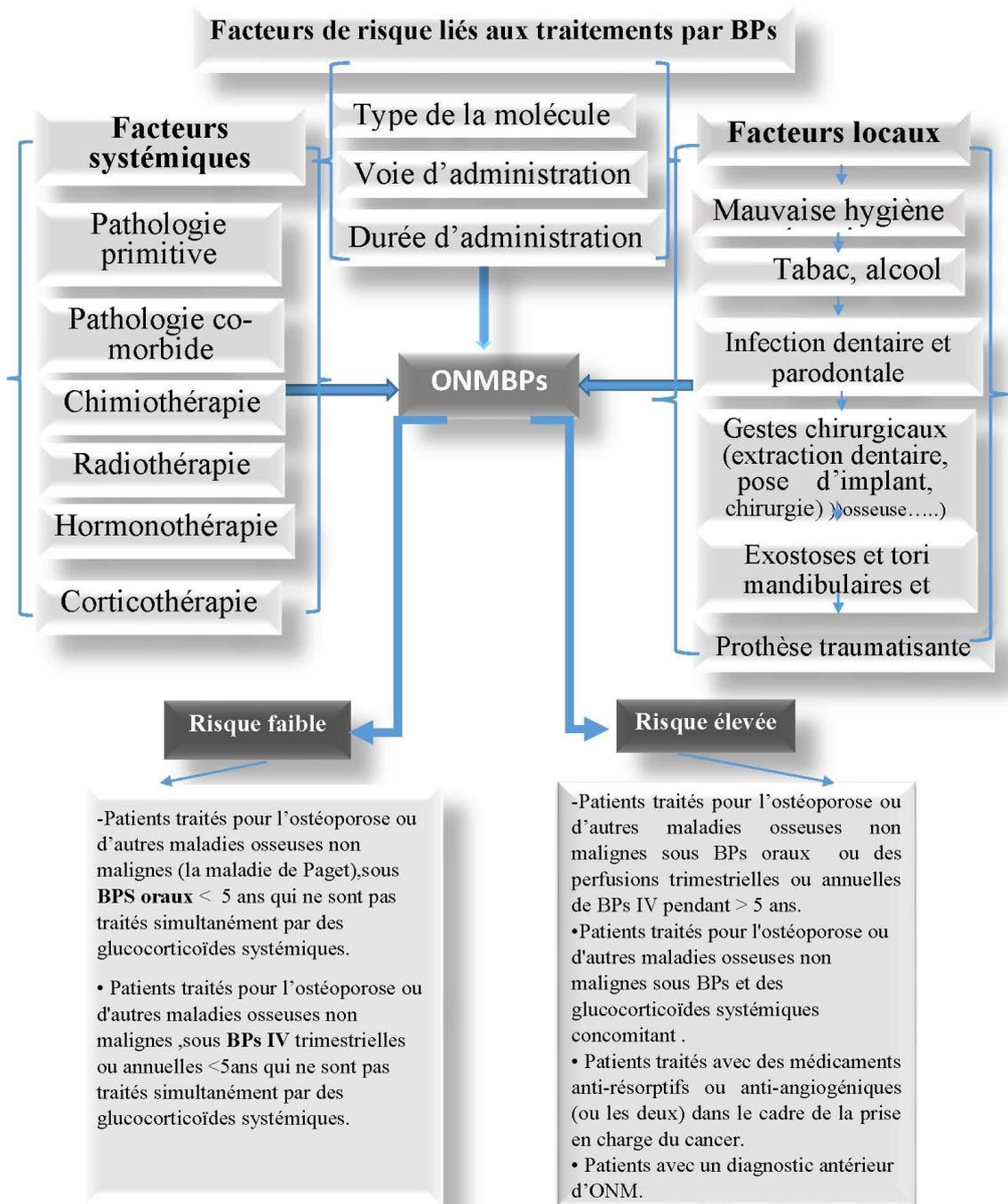


Figure 50 : Diagramme résumant les facteurs de risque potentiels+évaluation du risque d'ONM

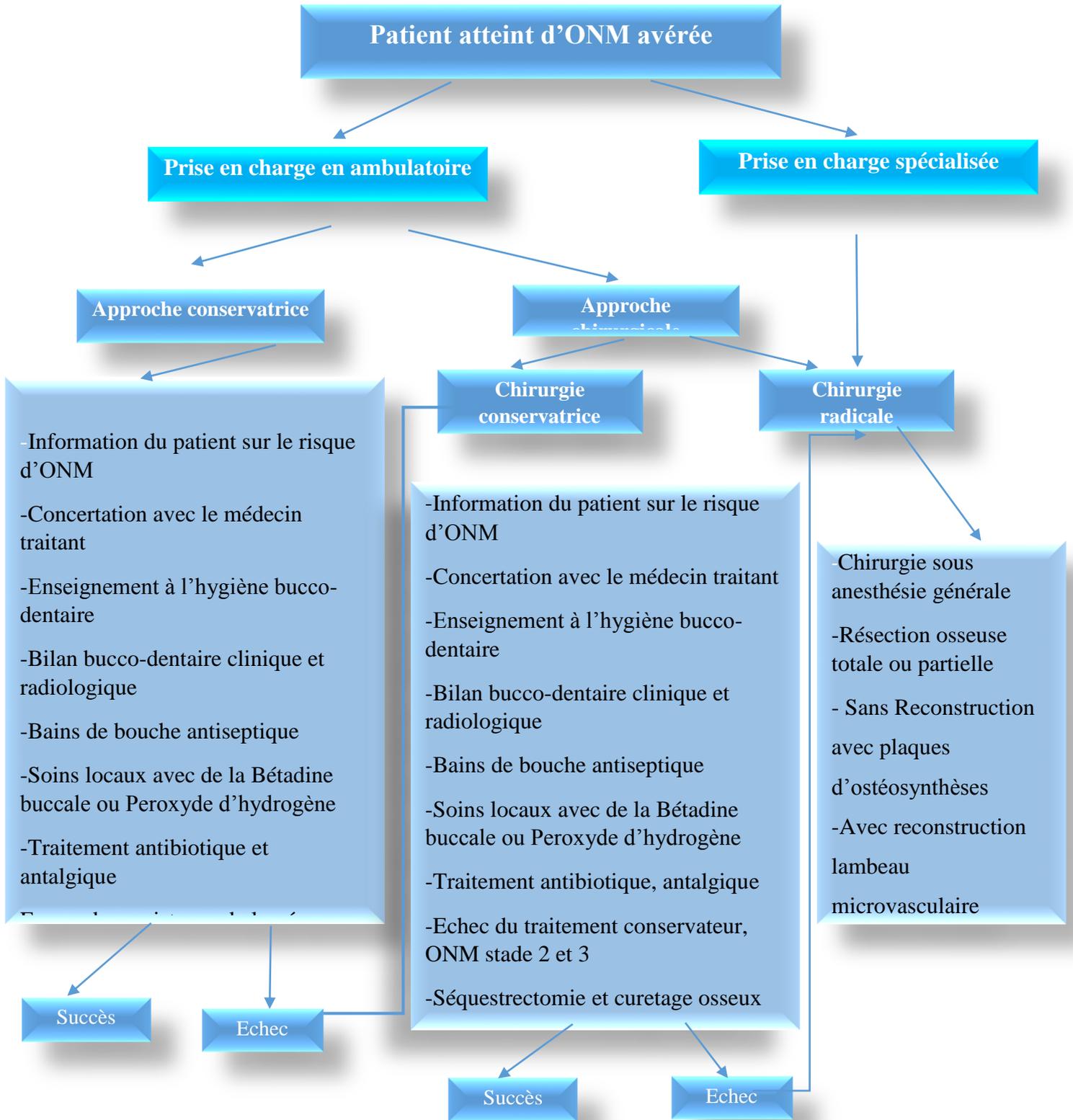


Figure 51 : Algorithme de gestion des patients atteints d'ONM avérée

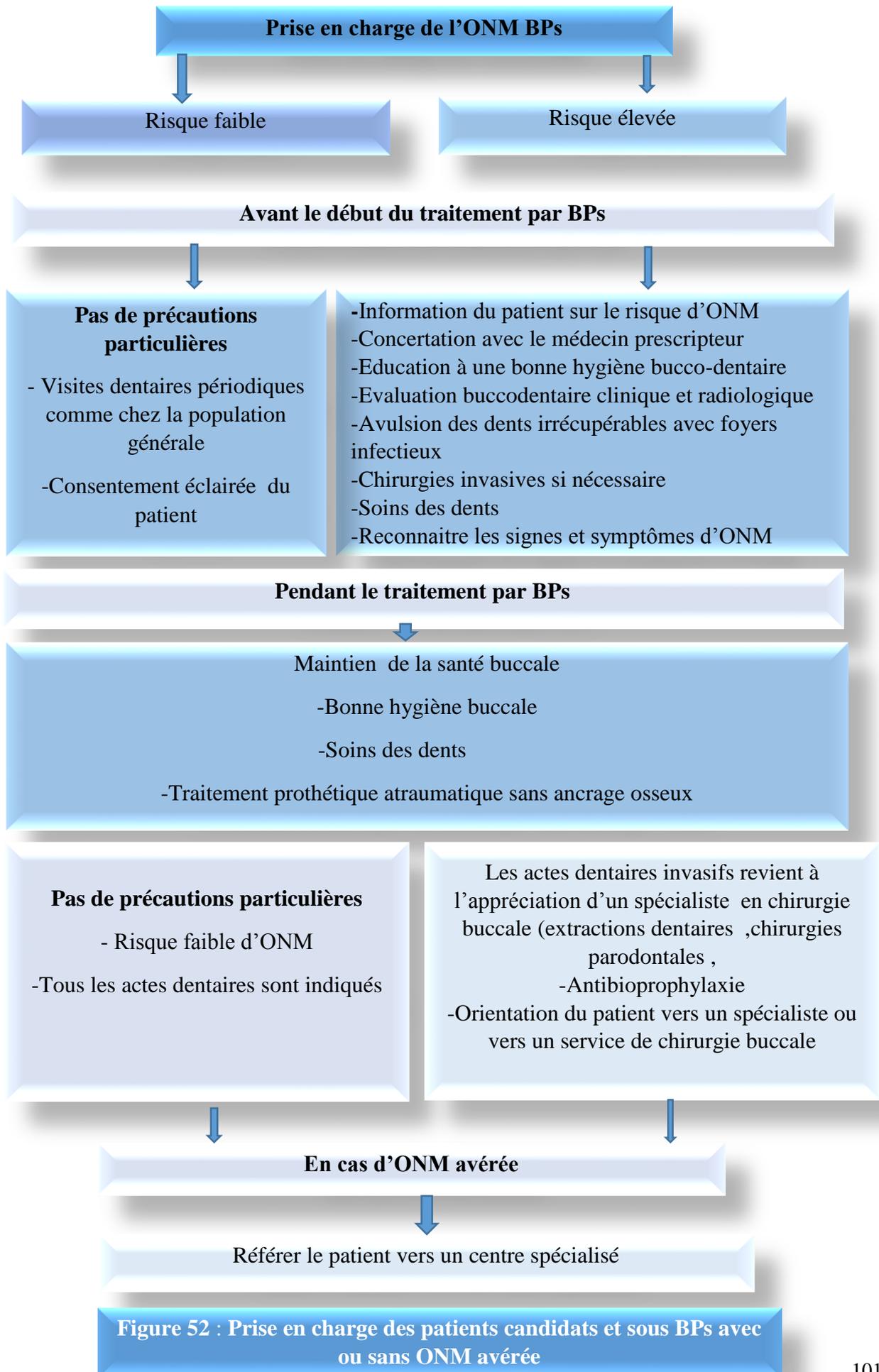


Figure 52 :Prise en charge des patients candidats et sous BPs avec ou sans ONM avérée

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

3.1.1. Répartition des patients en fonction de l'année de recrutement

Recrutement des patients entre Janvier 2015 et Décembre 2019

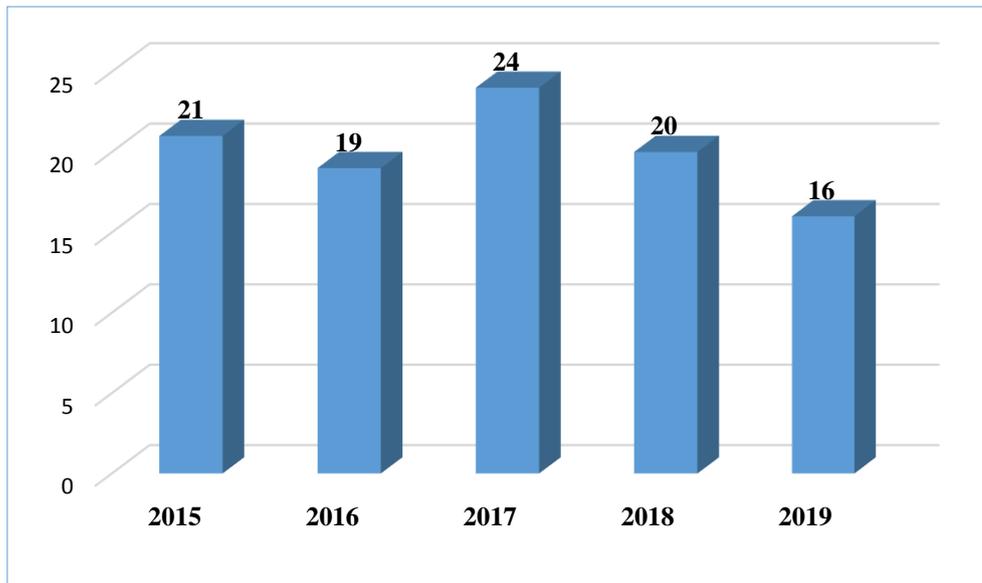


Figure 53 : Répartition des patients selon l'année de recrutement

3.1.2 Répartition des patients en fonction de l'activité socioprofessionnelle

Les femmes aux foyers représentent 66% des cas

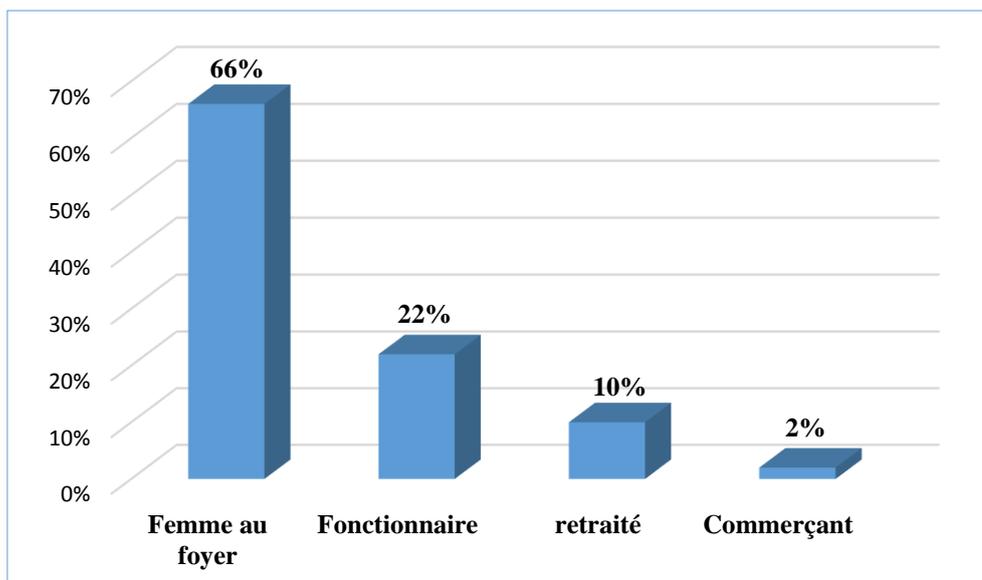


Figure 54 : Répartition des patients en fonction de l'activité socioprofessionnelle

3.1.3 Répartition des patients en fonction de la résidence

Les patients résidant à Constantine représentent 48 % des cas, et le reste des autres wilayas de l'Est Algérien

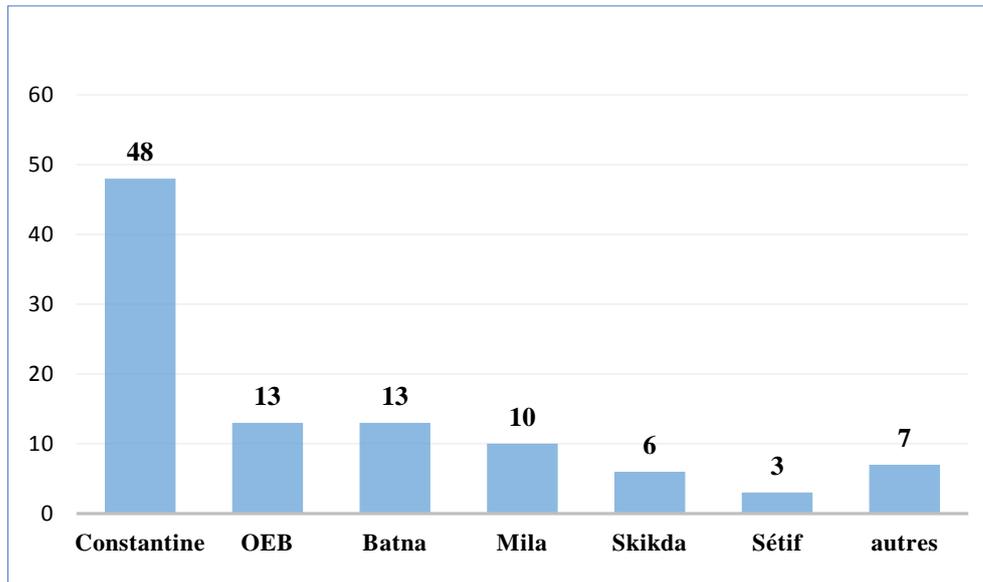


Figure 55 : Répartition des patients en fonction de la résidence

3.1.4 Répartition des patients selon le sexe

Notre population comprend cent patients dont 89 % de femmes et 11% d'hommes.

Le sexe ratio = **0.12**

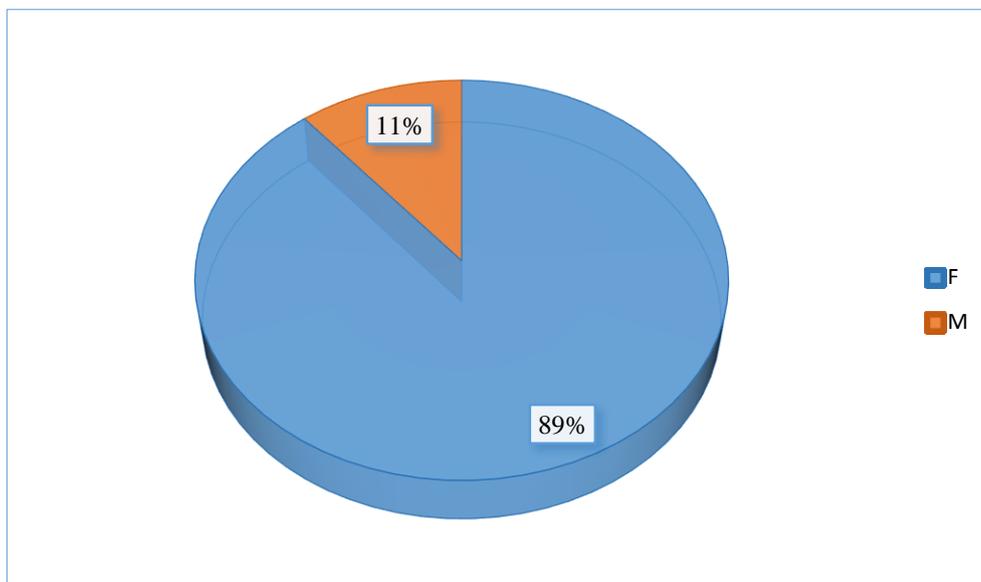


Figure 56 : Répartition des patients selon le sexe

3.1.5 Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

L'âge moyen de la population étudiée est de **53,76 ± 9,509** ans, avec des extrêmes de (40-80 ans). La tranche d'âge de 50-59 ans représente **39 %** des cas

Tableau 32 : Répartition de la population en fonction de l'âge moyen

Min	Médiane	Moyen	Max	Ecart type
40 ans	53 ans	53,76 ans	80 ans	9,50

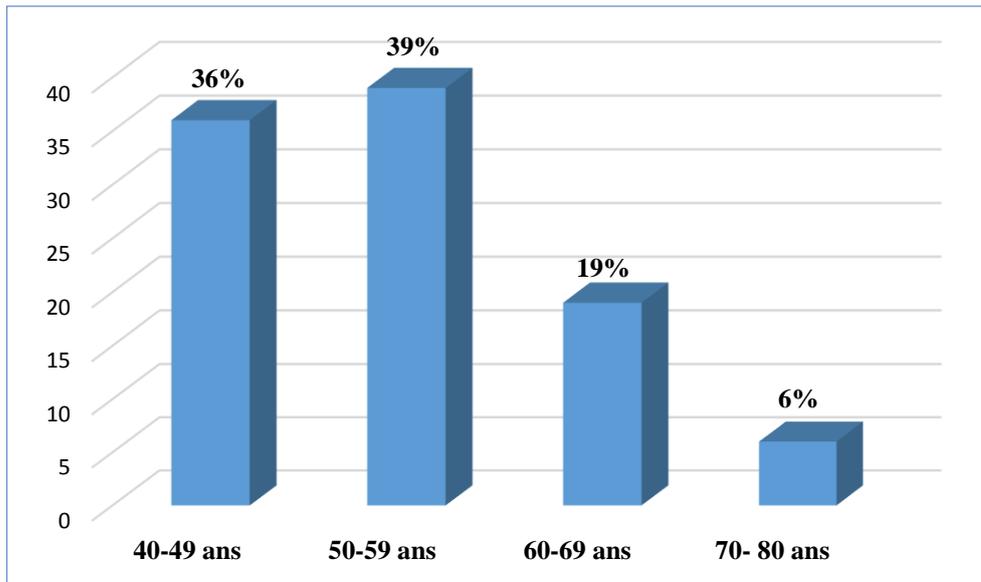


Figure 57 : Répartition des patients selon l'âge

3.1.6 Répartition des patients en fonction de la maladie co-morbide

Le diabète représente **30 %** des cas

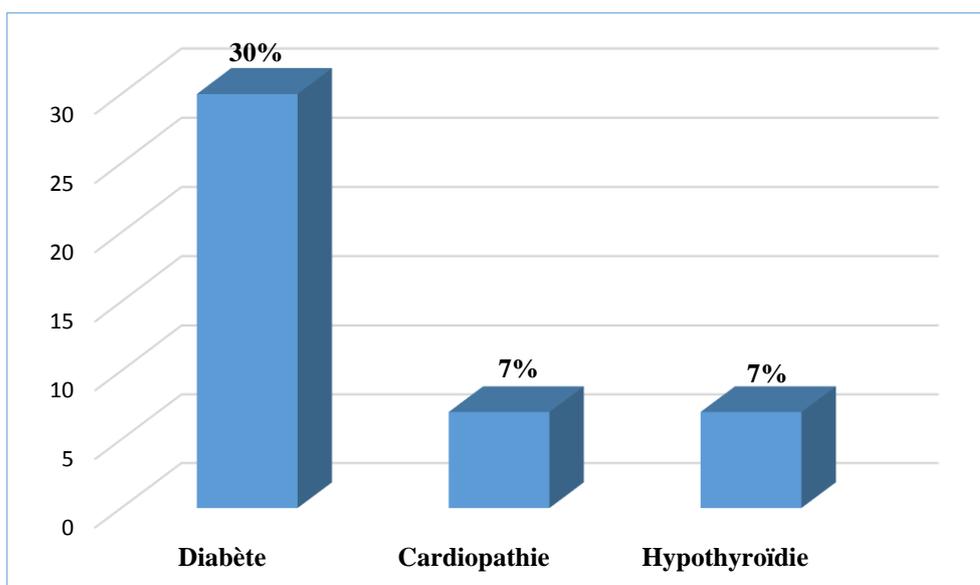


Figure 58 : Répartition des patients en fonction de la comorbidité

3.1.7 Répartition des patients en fonction de la pathologie primitive

Le cancer du sein représente 81% des cas par rapport aux autres cancers

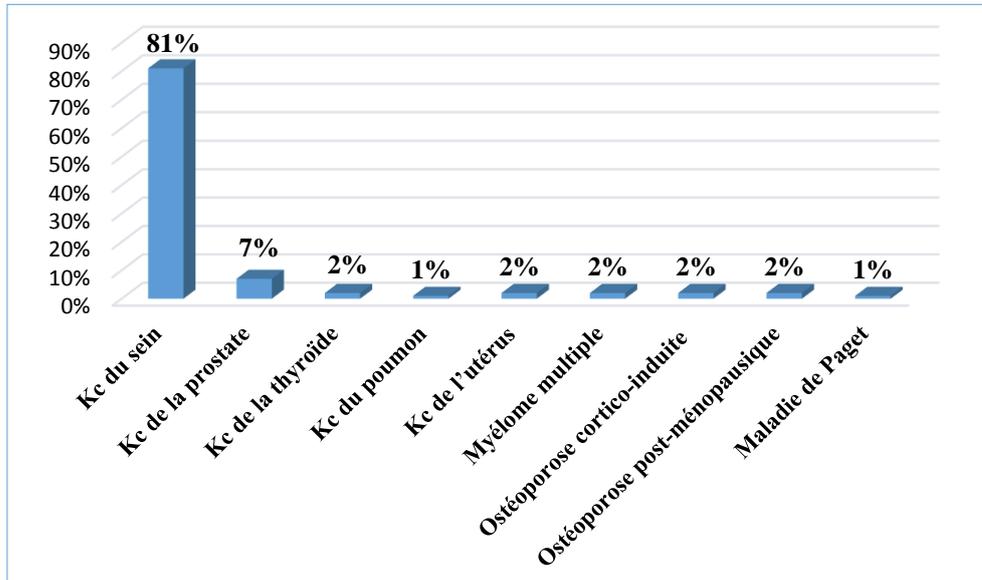


Figure 59 : Répartition des patients en fonction de la pathologie primitive

3.1.8 Répartition des patients selon le traitement anticancéreux

La plupart des patients ont bénéficié d'un traitement anticancéreux

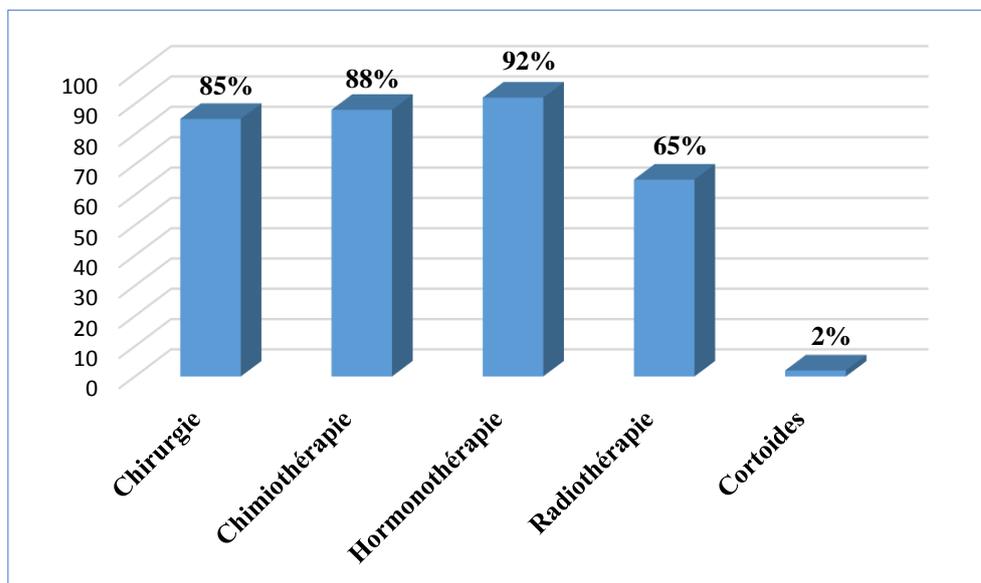


Figure 60 : Répartition des patients selon le traitement anticancéreux

3.1.9 Répartition des patients selon les molécules administrées

En ce qui concerne les molécules administrées, 96% des patients ont reçu l'acide zolédronique

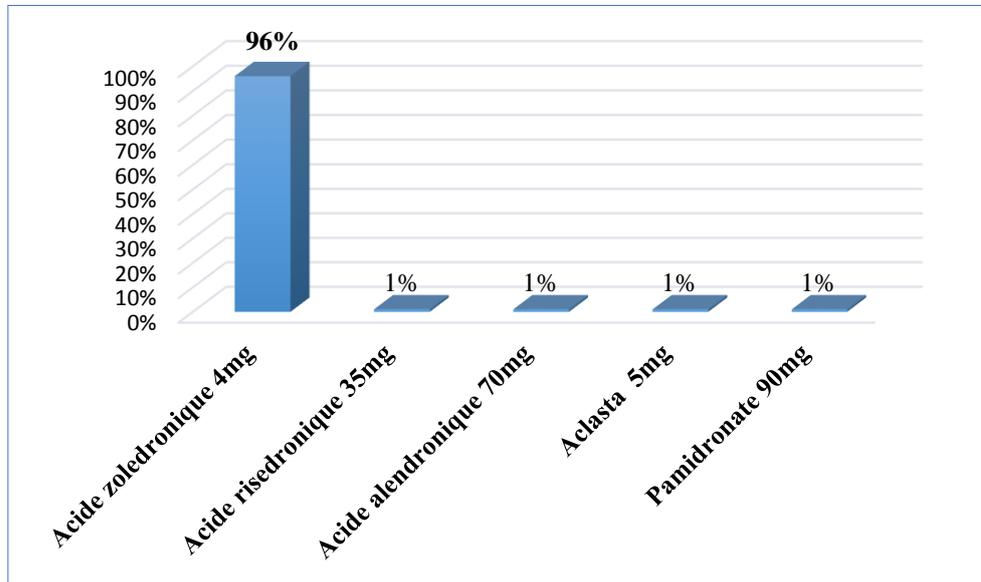


Figure 61 : Répartition des patients selon les molécules administrées

3.1.10 Répartition des patients en fonction de la voie d'administration

Les patients ont reçu le traitement par voie intraveineuse dans 98 % des cas

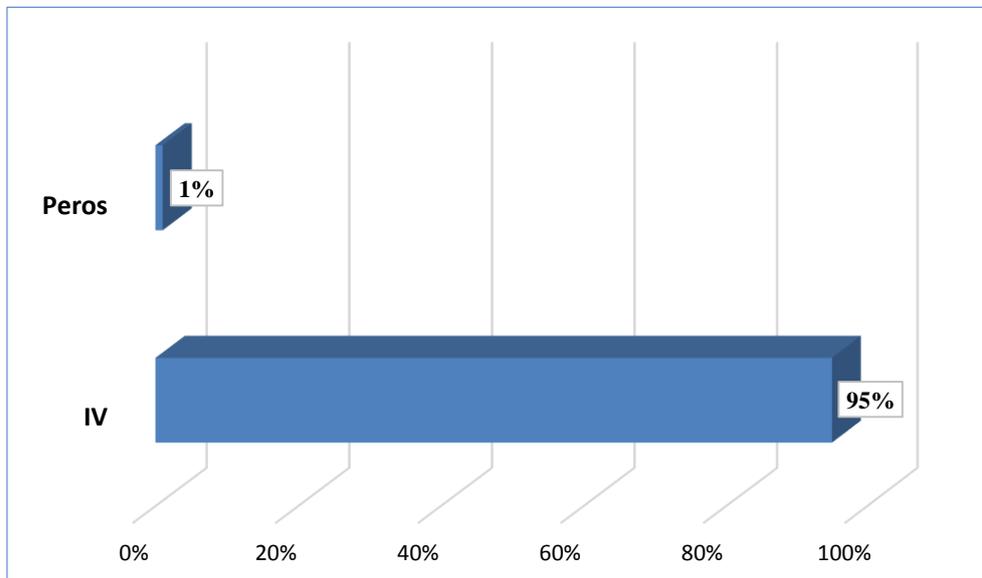


Figure 62 : Répartition des patients en fonction de la voie d'administration

3.1.11 Répartition des patients en fonction de la durée d'administration des BPs

La durée moyenne d'administration des BPs est de 18,94 mois (2- 64 mois)

La durée d'administration de 0-12 mois représente **40 %** des cas

Tableau 33 : Répartition de la population étudiée en fonction de la durée moyenne d'administration

	Moyenne	Ecart type	Min	25%	Médiane	75%	Max	Mode
Durée d'administration (mois)	18.9495	13.622	2	9	16	25	64	11

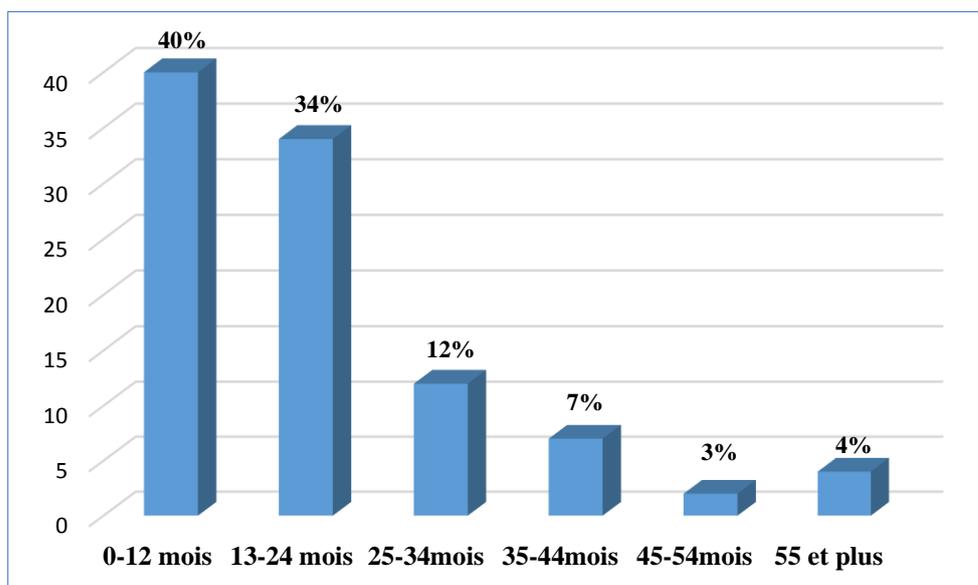


Figure 63 : Répartition des patients en fonction de la durée d'administration des BPs

3.1.12. Répartition de la population en fonction de la connaissance de la relation entre l'ONM et le traitement par BPs

Les patients ne connaissent pas la relation entre le risque d'ONM et le traitement par BPs dans 90% des cas

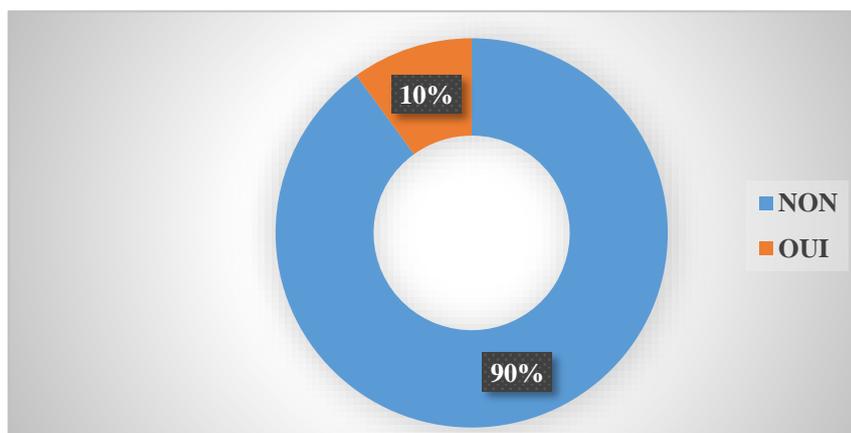


Figure 64: Répartition de la population en fonction de la connaissance du risque d'ONM

3.2. Aspect épidémiologique

3.2.1. Estimer l'incidence de l'ONM

L'incidence de l'ONM dans l'échantillon d'étude est de :

***Incidence =44%**

L'incidence cumulée moyenne sur les 5 années est de 44 %.

Cette incidence signifie que 4,4 patients sur 10 sont atteints d'ONM

***La densité d'incidence** est de **0.32 personnes/année**, c'est-à-dire qu'une personne sous BPs a une chance sur trois de développer une ONM durant l'année.

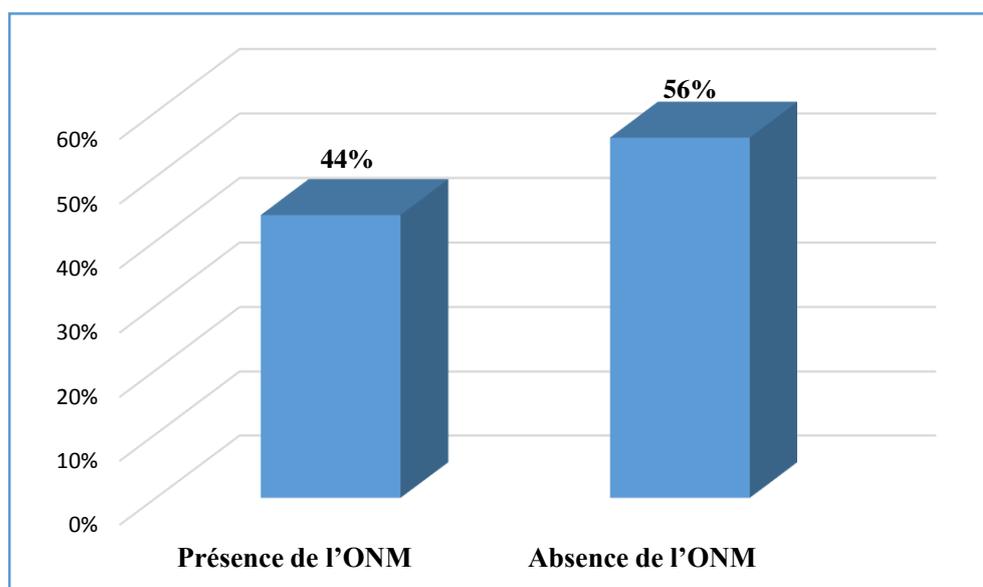


Figure 65 : Répartition de l'échantillon selon la présence de l'ONM

3.2.2. Identifier les facteurs de risque

3.2.2.1. Répartition de l'ONM en fonction de l'âge

L'âge moyen de l'ONM est de $53,76 \pm 9.50$ ans

L'ONM a été observée chez les patients dont la tranche d'âge est de 50-59 ans

Test Khi 2 = 1,748 p=0,43 la différence n'est pas significative

Tableau 34: Répartition de l'ONM en fonction de l'âge moyen

Min	Moyen	Médiane	Max	Ecart type
40 ans	53,76 ans	53 ans	80 ans	9,50

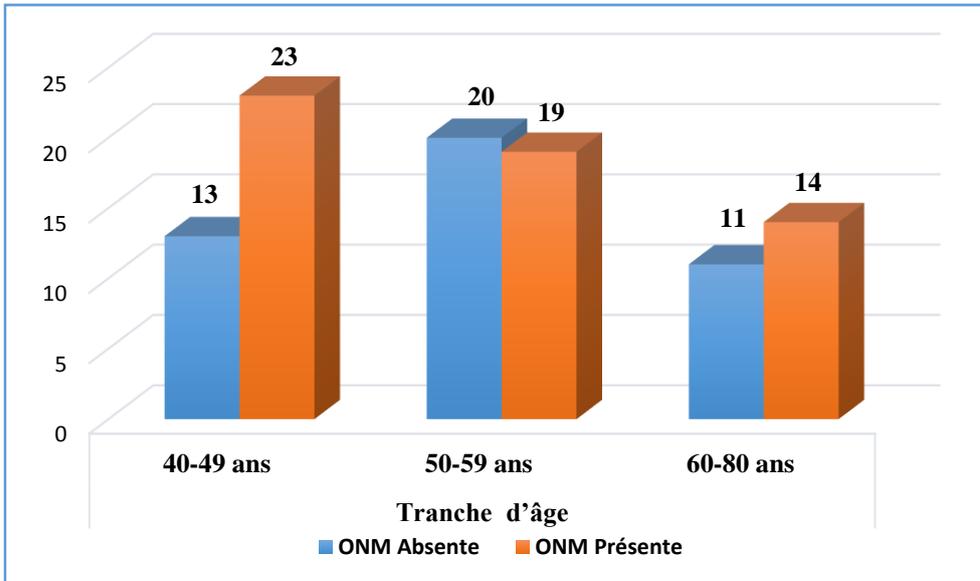


Figure 66 : Relation entre l'âge et la survenue de l'ONM

3.2.2.2. Répartition de l'ONM en fonction du sexe

L'ONM est apparue chez 13.63 % d'hommes et 86.37 % de femmes,

Le sexe ratio = **0,16**

Test Khi 2=0,55 , p=0,47 La différence n'est pas significative

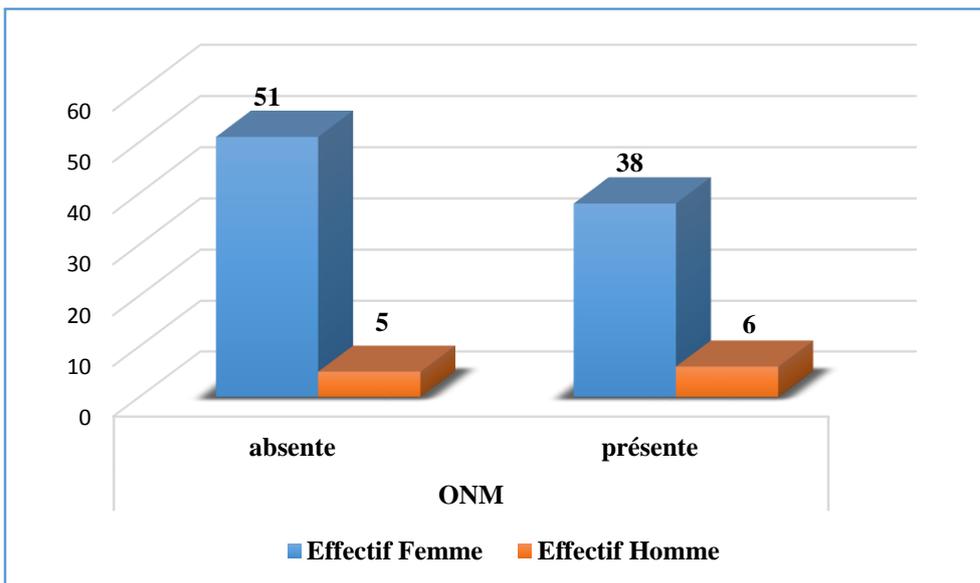


Figure 67 : Relation entre le sexe et la survenue de l'ONM

3.2.2.3. Répartition de l'ONM selon la pathologie primitive

L'ONM est survenue chez les patients ayant présenté un cancer du sein dans 84% des cas, suivie par le cancer de la prostate dans 11,36 % des cas

Tableau 35 : Répartition de l'ONM selon la pathologie primitive

Effectif		ONM		Total
		Absente	Présente	
Pathologie primitive	Kc de l'utérus métastatique	2	0	2
	Kc de la prostate métastatique	2	5	7
	Kc de la thyroïde métastatique	1	1	2
	Kc du poumon métastatique	1	0	1
	Kc du sein métastatique	44	37	81
	Maladie de Paget	1	0	1
	Myélome multiple	1	1	2
	Ostéoporose cortico-induite	2	0	2
	Ostéoporose post-ménopausique	2	0	2
Total		56	44	100

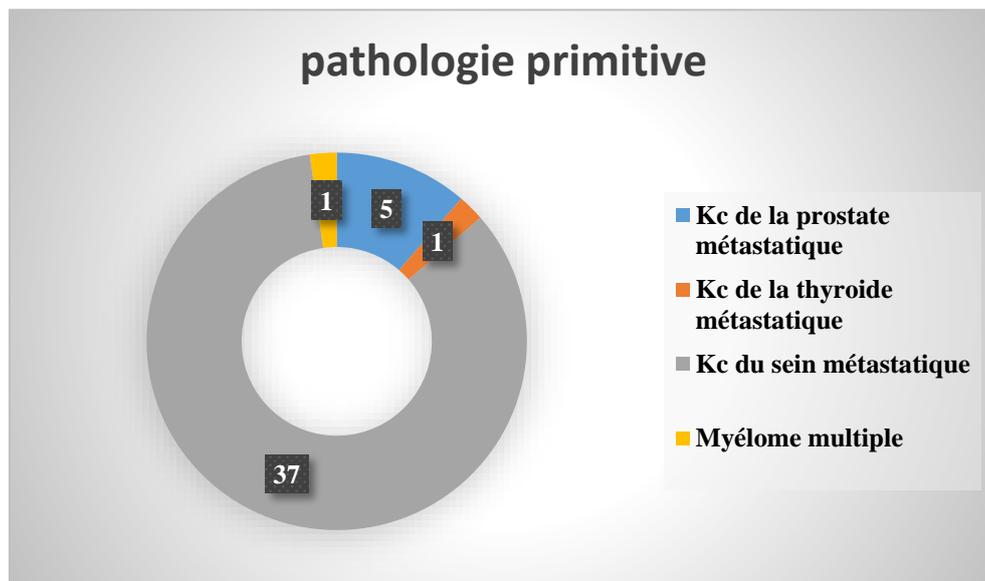


Figure 68 : Répartition de l'ONM selon la pathologie primitive

3.2.2.4. Répartition de l'ONM selon le traitement anticancéreux

Les patients cancéreux ayant développé une ONM ont été traités par chimiothérapie dans 89 % des cas, radiothérapie dans 72 % des cas, et hormonothérapie dans 93 % des cas.

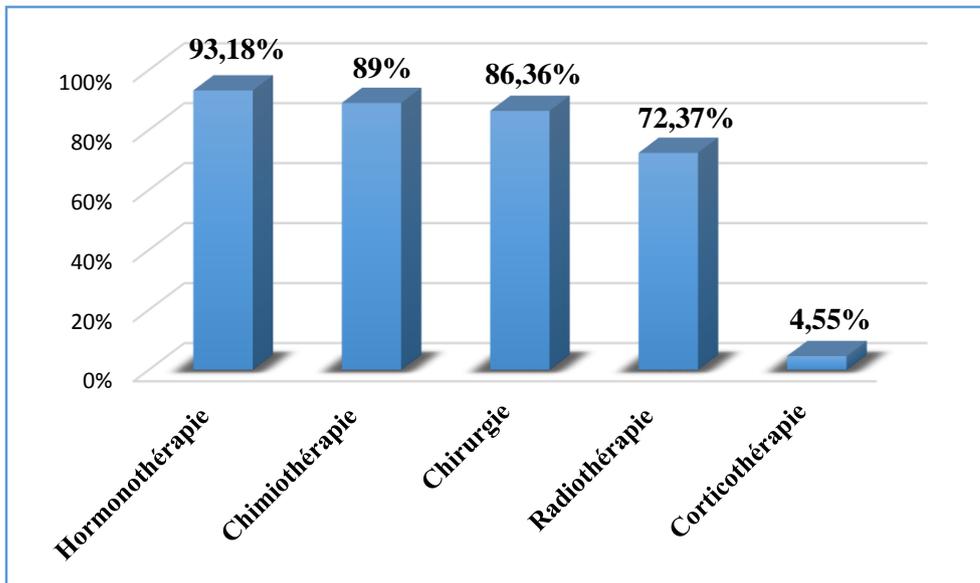


Figure 69 : Répartition de l'ONM selon le traitement anti-cancéreux

3.2.2.5. Répartition de l'ONM selon le type des molécules administrées des BPs

Tous les patients atteints d'ONM ont reçu l'acide zolédronique

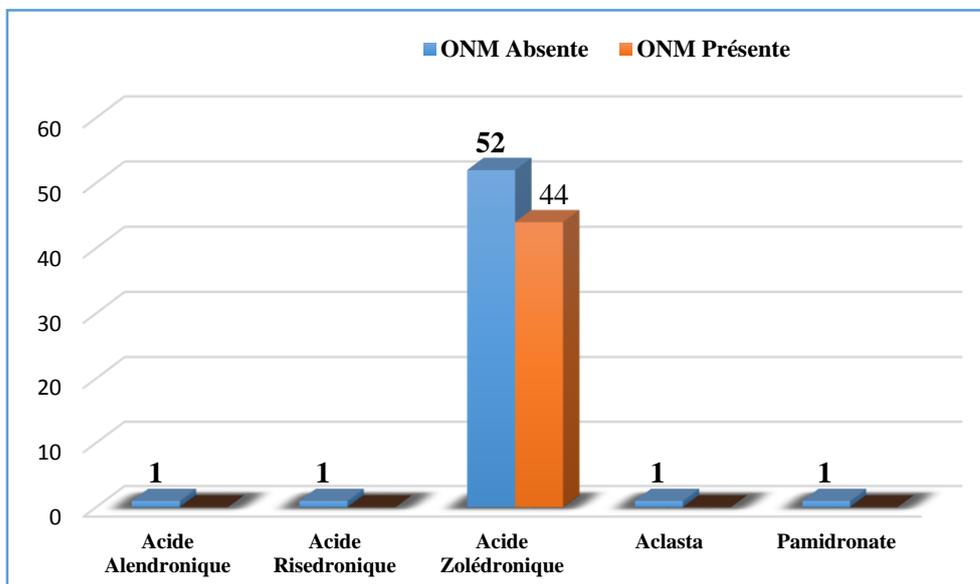


Figure 70 : Répartition de l'ONM selon les molécules administrées.

3.2.2.6. Répartition de l'ONM selon la voie d'administration

Tous les patients ayant présenté une ONM ont reçu le traitement par voie intraveineuse

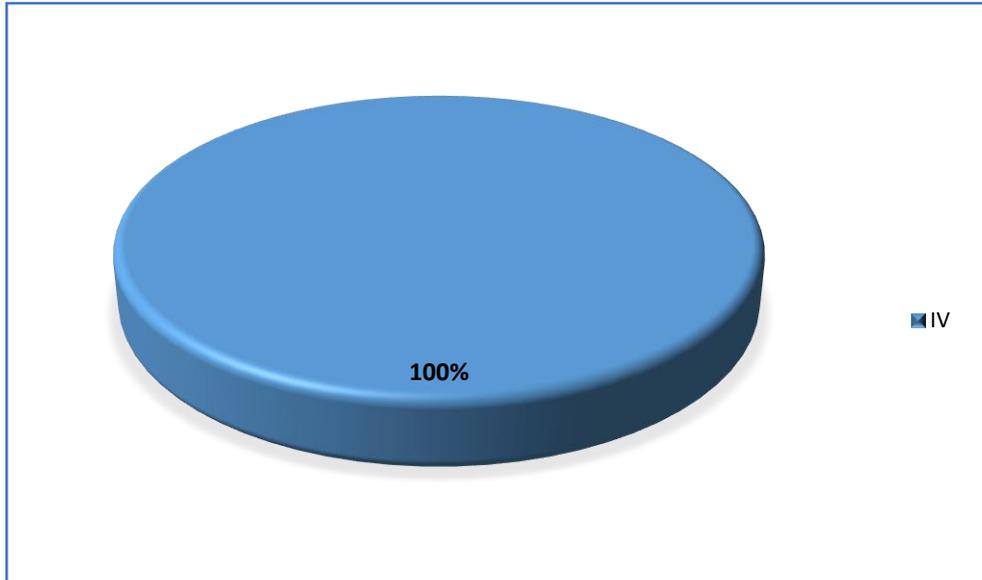


Figure 71 : Répartition de l'ONM selon la voie d'administration

3.2.2.7. Répartition de l'ONM selon le délai de survenue après exposition aux traitements par BPs

Le délai moyen de survenue de l'ONM après exposition aux traitements par BPs est de $13,77 \pm 9,37$ mois (2-55 mois)

Les patients ont développé l'ONM après 12 mois d'exposition aux traitements par BPs dans 54% des cas

Tableau 36 : Délai moyen de survenue de l'ONM

	Moyenne	Ecart Type	Min	25%	Médiane	75%	Max	Mode
Délai d'apparition (mois)	13.775	9.3708	2	4	12	12	55	12

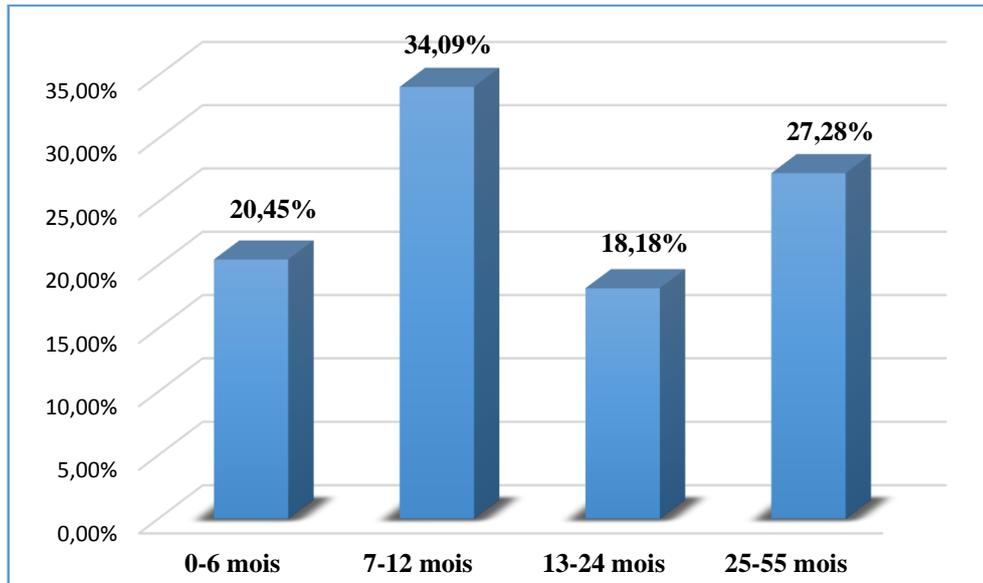


Figure 72 : Délai de survenue de l'ONM après exposition aux BPs

3.2.2.8. Répartition de l'ONM selon la durée d'administration des BPs

La durée moyenne d'administration des BPs chez les patients atteints d'ONM est de $25,86 \pm 14,45$ mois

Les patients atteints d'ONM ont reçu le traitement par BPs pour une durée d'administration de 13-24 mois dans 34,09 % des cas

Tableau 37 : Répartition de l'ONM selon la durée moyenne d'administration des BPs

	Moyenne	Ecart type	Min	25%	Médiane	75%	Max
Durée d'administration (mois)	25.8636	14.4586	4	14.5	24	34.5	60

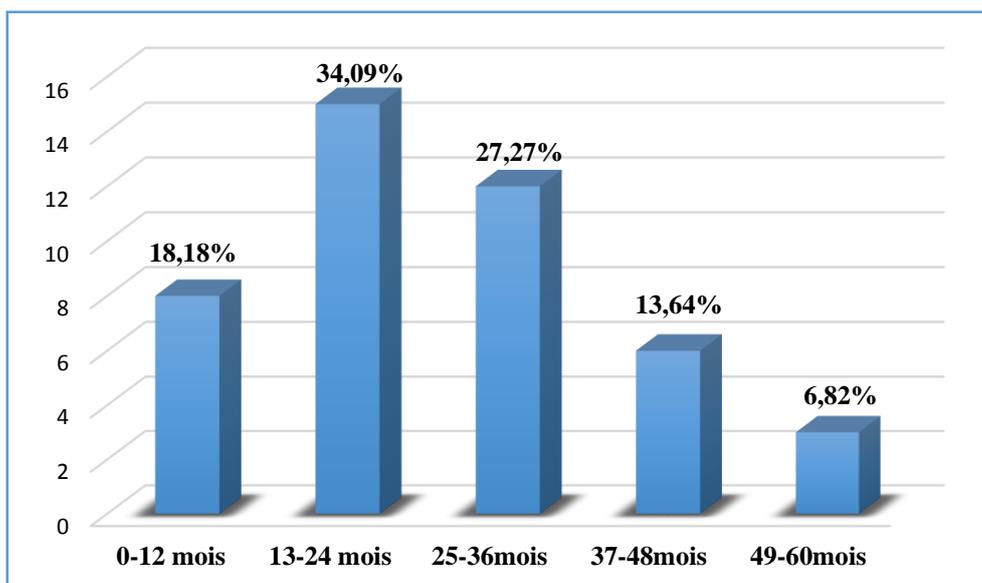


Figure 73 : Répartition de l'ONM selon la durée d'administration des BPs

3.2.2.9. Relation entre la durée d'exposition et la survenue de l'ONM

La différence est très significative, plus la durée d'exposition à l'acide zolédronique est longue, plus le nombre de cas d'ONM est élevé.

Khi 2 = 17.36 p=0.0003 la différence est très significative

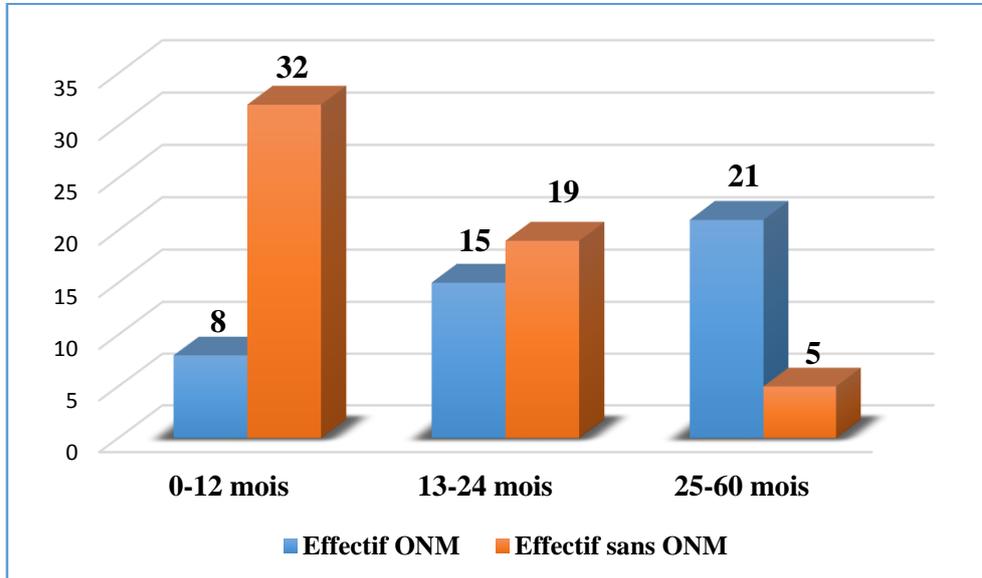


Figure 74 : Relation entre la durée d'exposition et la survenue de l'ONM

3.2.2.10. Relation entre la dose cumulée et la survenue de l'ONM

p=0,0001 la différence est très significative

Plus la dose cumulée est augmentée, plus le nombre de cas d'ONM est élevé.

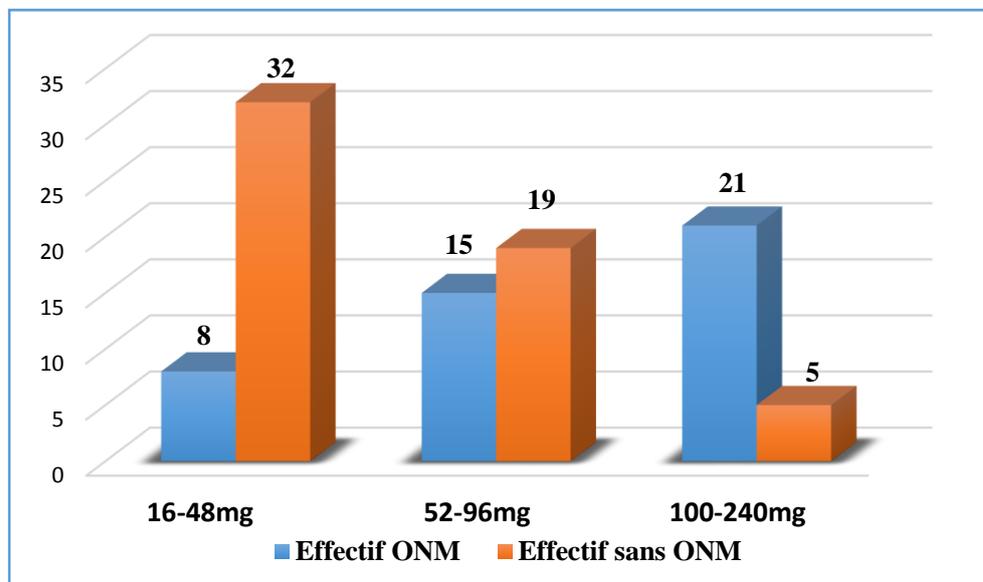


Figure 75 : Relation entre la dose cumulée et la survenue de l'ONM

3.2.2.11. Relation entre la dose cumulée, la durée d'exposition et la survenue de l'ONM

Le nombre de cas d'ONM est corrélé avec la dose cumulée, et la durée d'exposition aux traitements par BPs

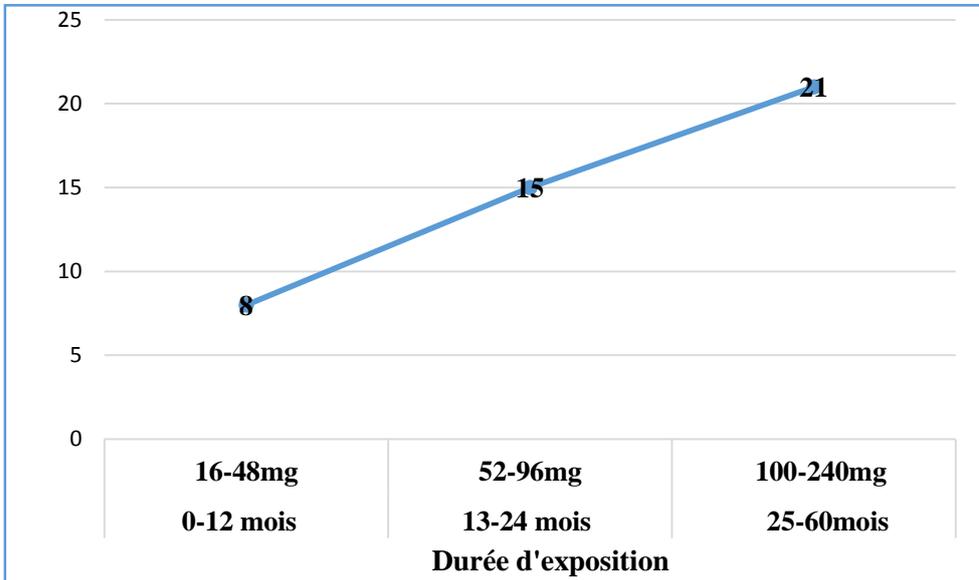


Figure 76 : Relation entre la dose cumulée, la durée d'exposition et la survenue de l'ONM

3.2.2.12. Répartition de l'ONM selon la pathologie co-morbide

L'ONM a été observée chez les patients ayant développé une pathologie co-morbide, notamment le diabète dans 57 % des cas

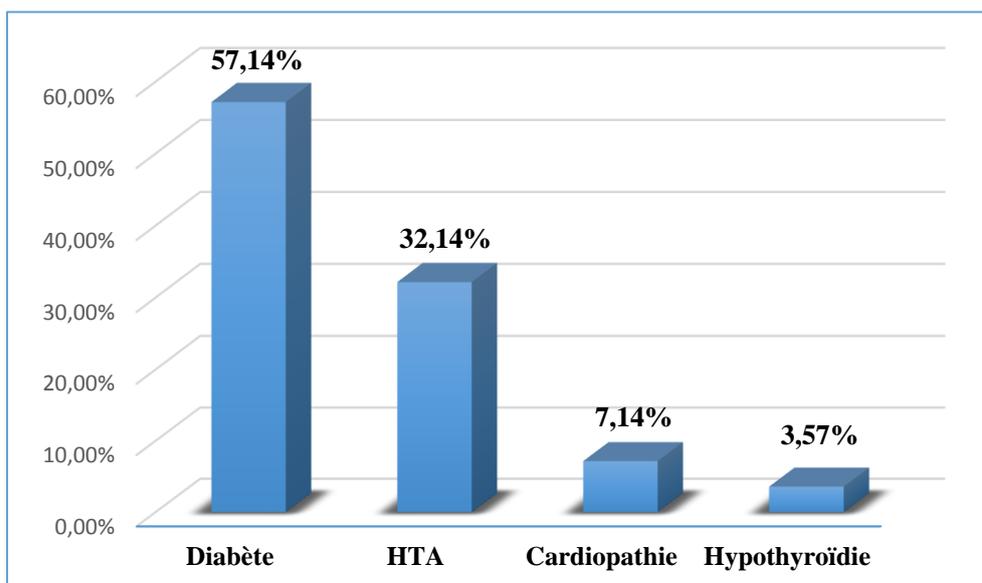


Figure 77 : Répartition de l'ONM selon la pathologie co-morbide

3.2.2.13. Relation entre le diabète et la survenue de l'ONM

Test Khi 2 : 2,791 , $p = 0,95$ association non significative

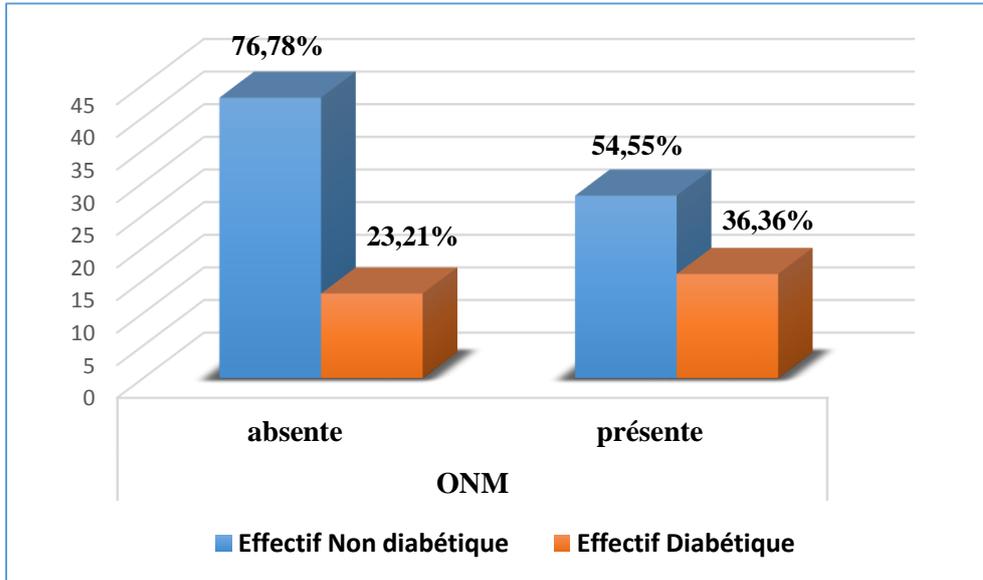


Figure 78 : Relation entre le diabète et la survenue de l'ONM

3.2.2.14. Répartition de l'ONM selon l'hygiène buccale

Quatre-vingt-onze pourcent des patients atteints d'ONM ont présenté une très mauvaise hygiène bucco-dentaire

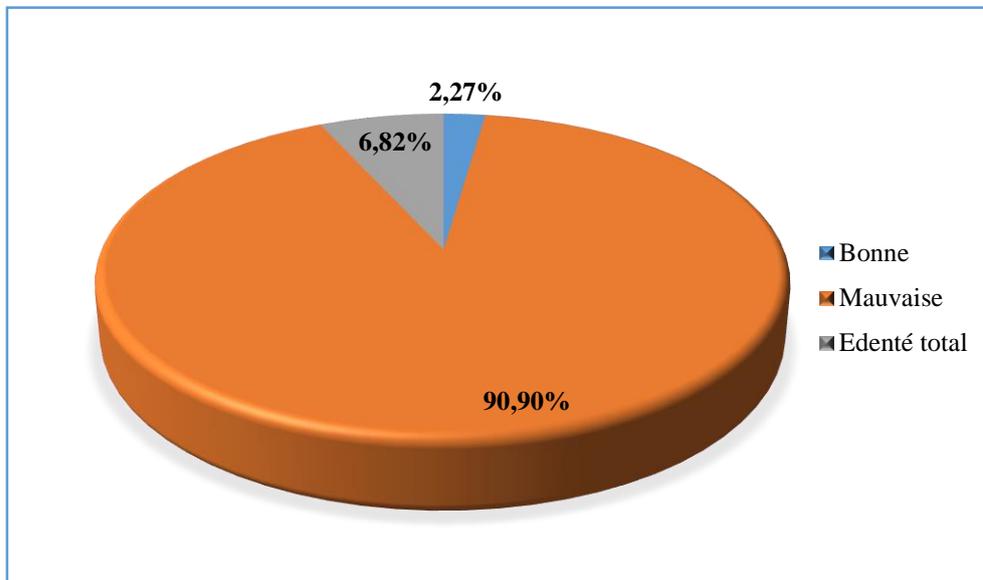


Figure 79 : Répartition de l'ONM selon l'hygiène buccale

3.2.2.15. Répartition de l'ONM selon le tabac et l'alcool

Les patients atteints d'ONM ont consommé le tabac et l'alcool dans 9 % des cas

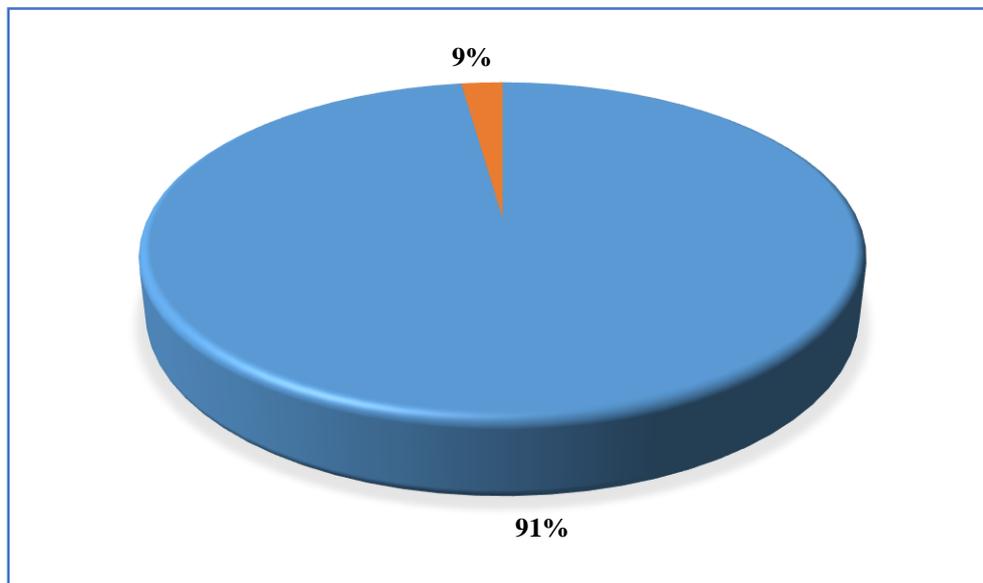


Figure 80 : Répartition de l'ONM selon le tabac et l'alcool

3.2.2.16. Répartition de l'ONM selon les facteurs déclenchants

* Extraction dentaire

L'extraction dentaire a été observée chez les patients atteints d'ONM dans 61,36% des cas, suivie par l'infection dentaire dans 16% des cas.

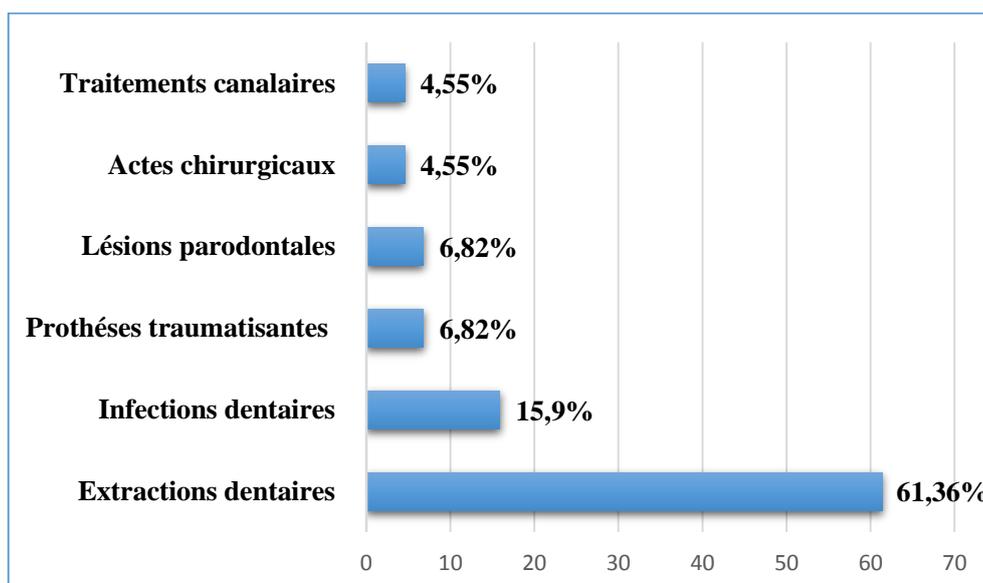


Figure 81 : Répartition de l'ONM selon les facteurs déclenchants

3.2.2.17. Relation entre l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM

La différence est très significative, l'extraction dentaire précède la survenue de l'ONM

Test Khi 2 :9,61 , **p** =0,02 différence significative

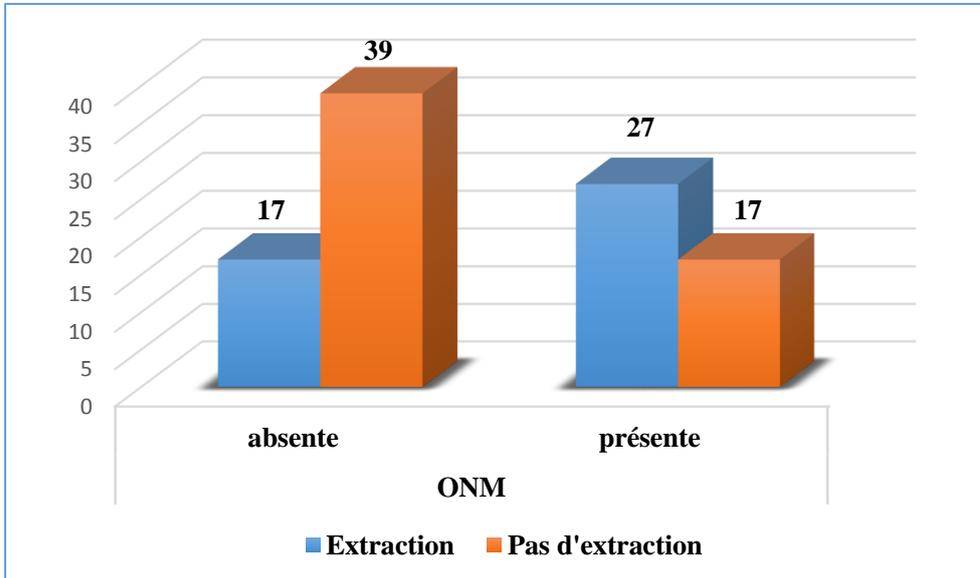


Figure 82 : Relation entre l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM

3.2.2.18. Répartition de l'ONM spontanée

L'ONM est survenue chez 11,36% des cas sans aucune cause

Tableau 38 : Répartition de l'ONM spontanée

	Effectif	Pourcentage
ONM spontanée	5	11,36%

3.2.2.19. Tableau 39 : Récapitulatif des facteurs de risque associés au développement de l'ONM chez les patients avec ONM et sans ONM

Caractéristiques	ONM (n=44)	Pas d'ONM(n=56)	p
Age	53,76 (40-80ans)	50,73 (40-77ans)	0,43
Sexe	M 6 (13,63) F 38(86,36)	5 (8,92) 51 (91,07)	0,55
Cancer du sein MM	37 (84 %) 1 (2 %)	44 (79%) 1 (1,78%)	-
Cancer de la prostate	5 (11 %)	2 (3,57%)	
Cancer de la thyroïde	1 (2 %)	1 (1,78%)	
Cancer de l'utérus	-	2 ((3,57%)	
Cancer du poumon	-	1 (1,78%)	
Autres pathologies	-	5 (8,93%)	
Durée médiane d'administration des BPs	25,86 (4-60 mois)	12,62(2-36mois)	
Dose médiane cumulée et survenue de l'ONM	101(16-240 mg)	98(16-2240mg)	0,0001
Délai moyen d'apparition de l'ONM	13,77(2-55 mois)	-	-
Extractions dentaires	27 (61%)	17(30%)	0,02
Pathologie co-morbide	28(59,57%)	16(34,04%)	0,95

3.3. Etude clinique de l'ONM

3.3.1. Répartition de l'ONM selon la localisation

Les patients atteints d'ONM avaient une localisation mandibulaire dans 59 % des cas

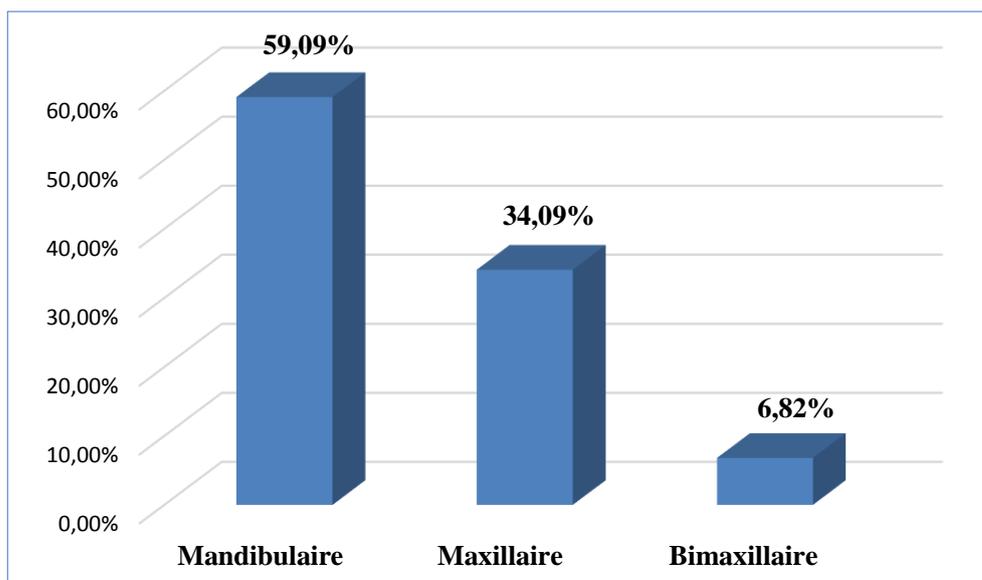


Figure 83 : Répartition de l'ONM selon la localisation

3.3.2. Répartition de l'ONM selon le nombre de sites

Les patients atteints d'ONM ont présenté un seul site d'ONM dans 54% des cas

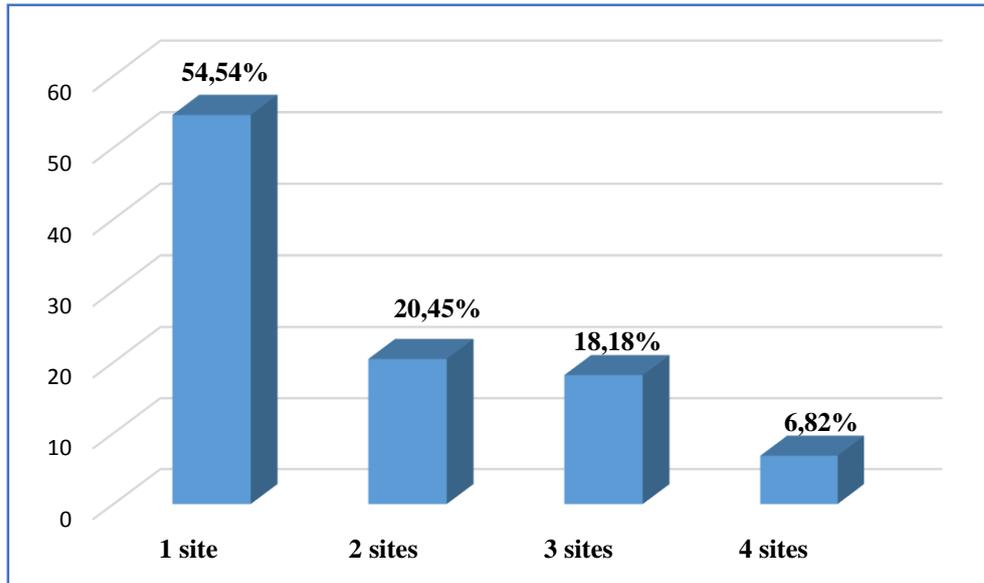


Figure 84 : Répartition de l'ONM selon le nombre de sites

3.3.3. Répartition de l'ONM selon le stade évolutif

Tous les patients ayant développé une ONM ont été stadifiés stade 2 dans 64% des cas

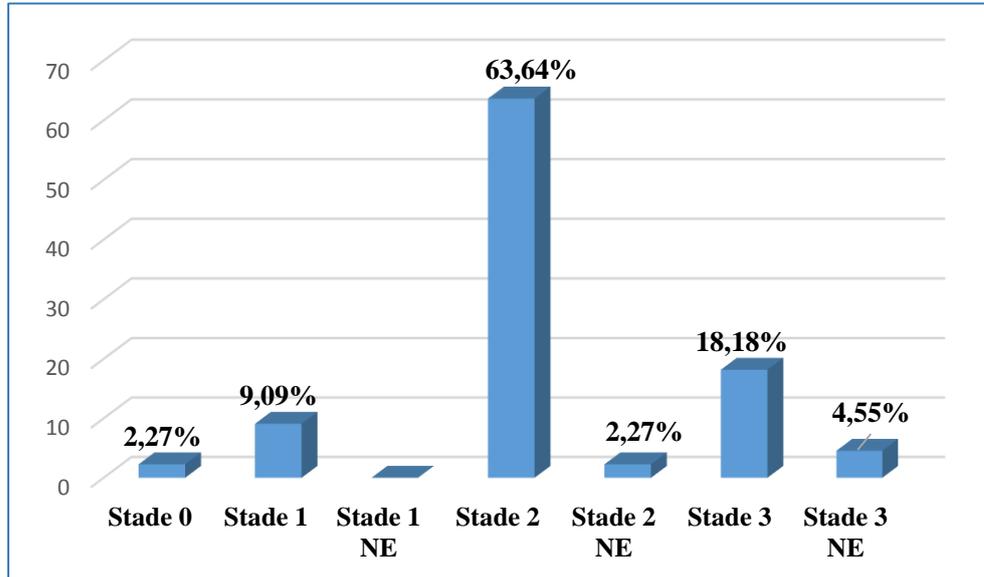


Figure 85 : Répartition de l'ONM selon le stade évolutif

3.3.4. Répartition de l'ONM selon les manifestations cliniques

Les patients atteints d'ONM ont présenté plusieurs manifestations cliniques notamment la douleur dans 79% des cas, suivi par l'exposition osseuse dans 75% des cas

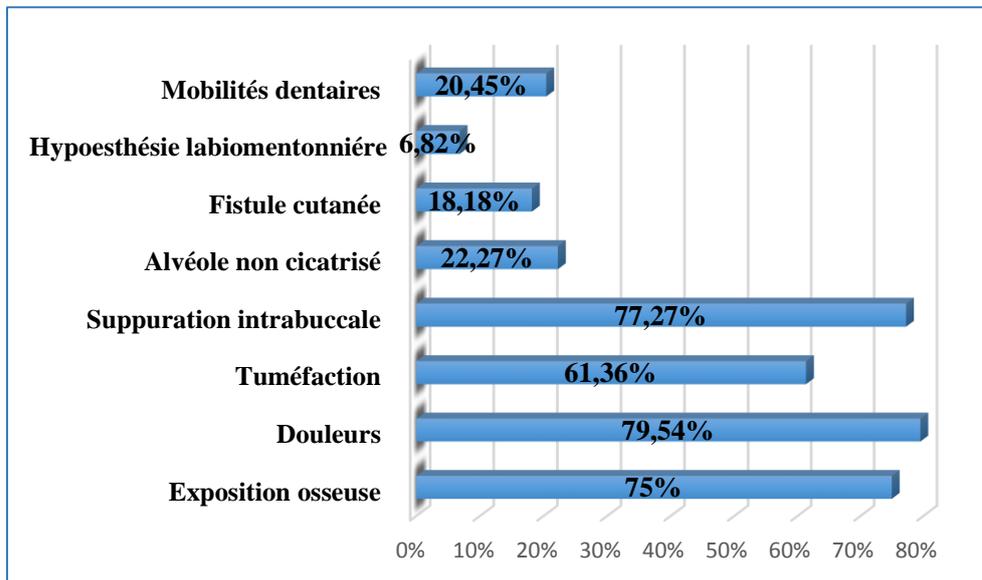


Figure 86 : Répartition de l'ONM selon les manifestations cliniques

3.4. Etude paraclinique

3.4.1 Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques

3.4.1.1. Orthopantomogramme

L'OPT a été effectuée chez 98% des cas.

Les signes radiologiques de l'OPT sont la persistance des alvéoles des dents extraites dans 35% des cas, suivi par une image radio-opaque (séquestre) dans 33% des cas.

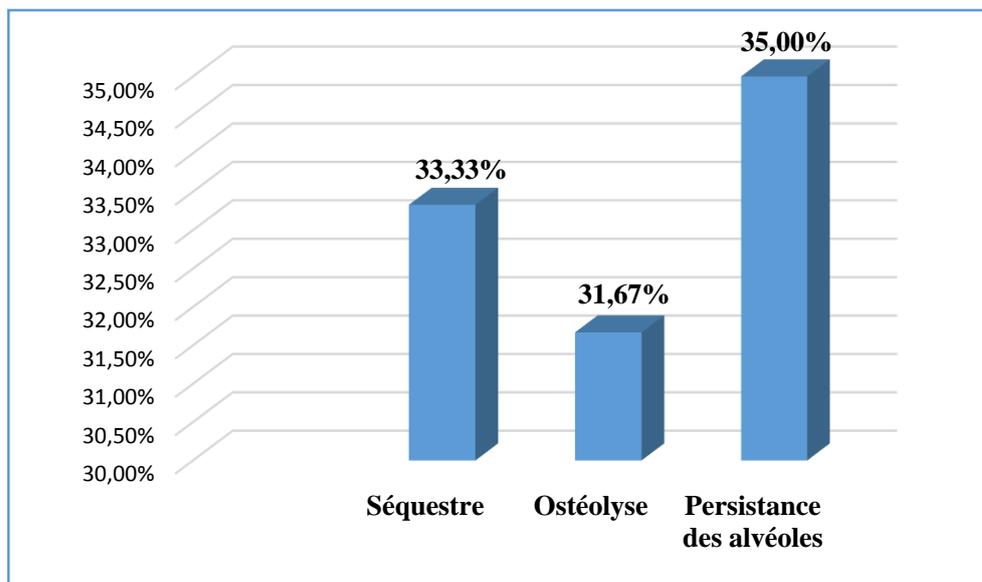


Figure 87 : Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques de l'OPT

3.4.1.2. Radiographie intrabuccale

Les signes radiologiques de la radiographie intrabuccale sont la persistance des alvéoles dans 28% des cas

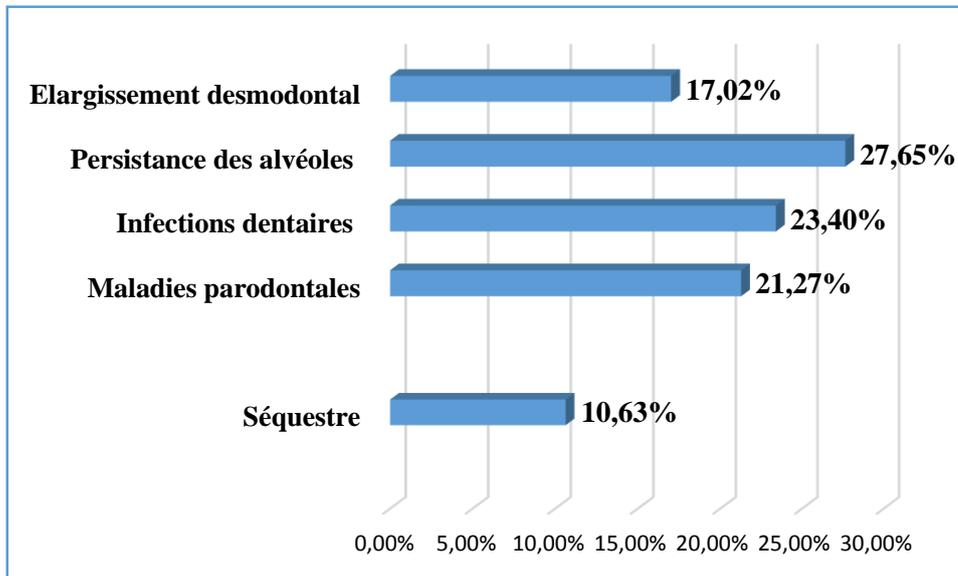


Figure 88 : Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques de la radio Intrabuccale

3.4.1.3. Scintigraphie

L'hyperfixation maxillaire a été observée dans 25% des cas atteints d'ONM

Tableau 40 : Répartition de l'ONM selon l'hyperfixation maxillaire sur la scintigraphie

Hyperfixation maxillaire	Effectif	Pourcentage
Oui	11	25%

3.4.1.4. Tomodensitométrie

La TDM a été effectuée chez 10 cas. Les signes radiologiques de la TDM sont en faveur de gros séquestres dans 28,57% des cas, suivi par une atteinte sinusienne dans 24 % des cas

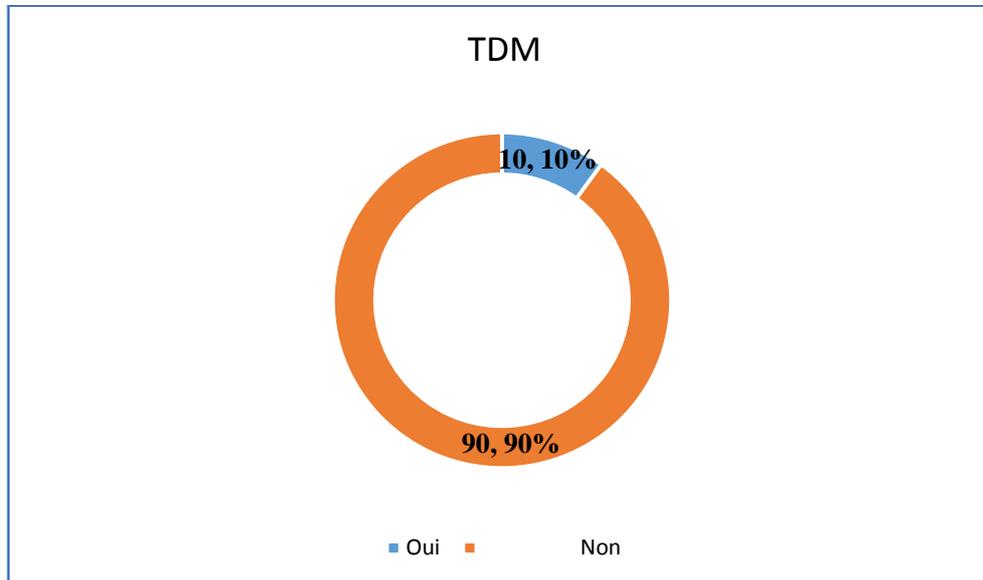


Figure 89 : Répartition de l'ONM selon la TDM prescrite

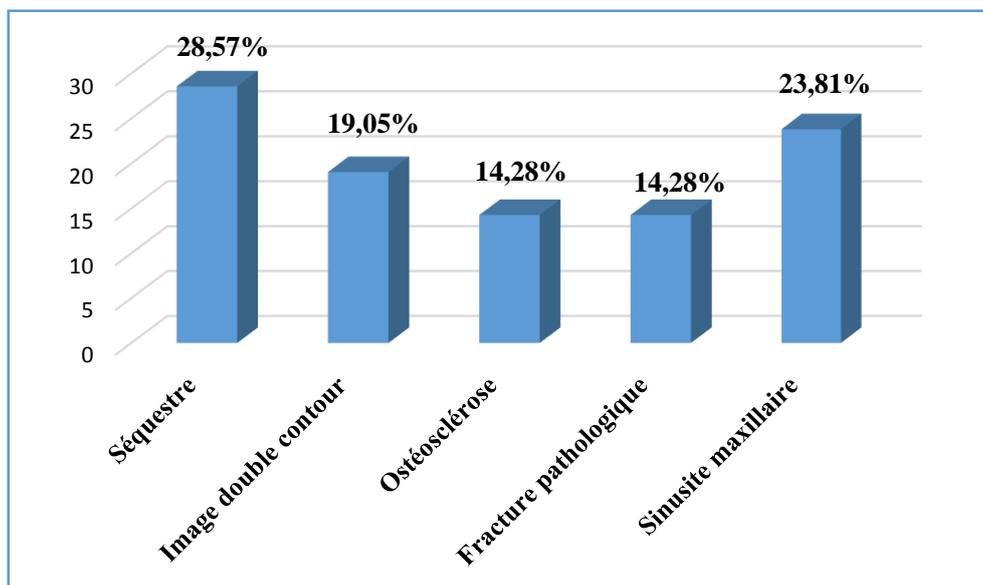


Figure 90 : Répartition de l'ONM selon les signes radiologiques de la TDM

3.4.2 Répartition de l'ONM selon l'examen microbiologique

L'examen microbiologique a été effectué dans 61% des cas, les micro-organismes retrouvés sont les Streptocoques α hémolytiques dans 83% des cas .

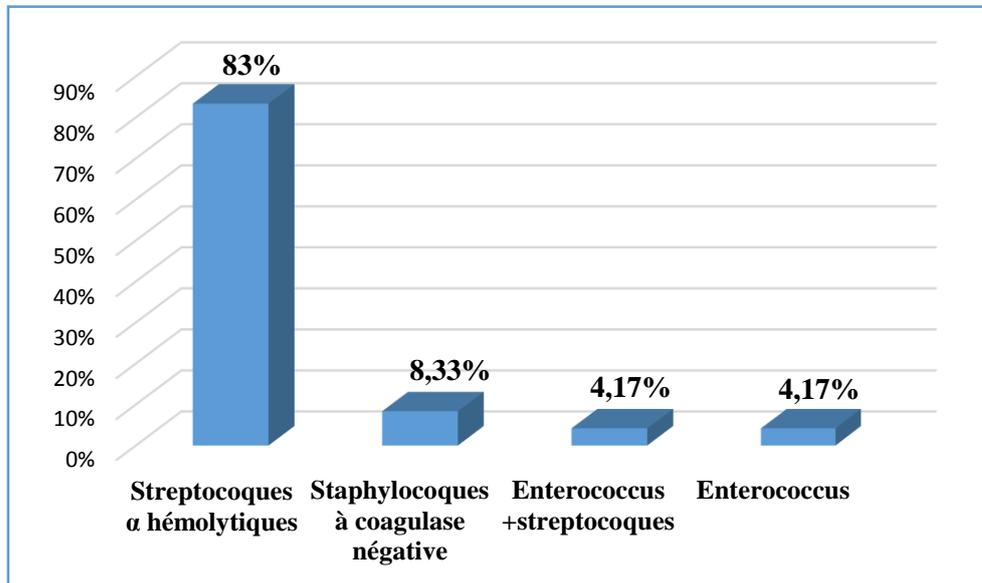


Figure 91 : Répartition de l'ONM selon les microorganismes identifiés

3.4.3 Répartition de l'ONM selon l'examen histopathologique

L'examen histopathologique a été effectué dans 34 % des cas atteints d'ONM

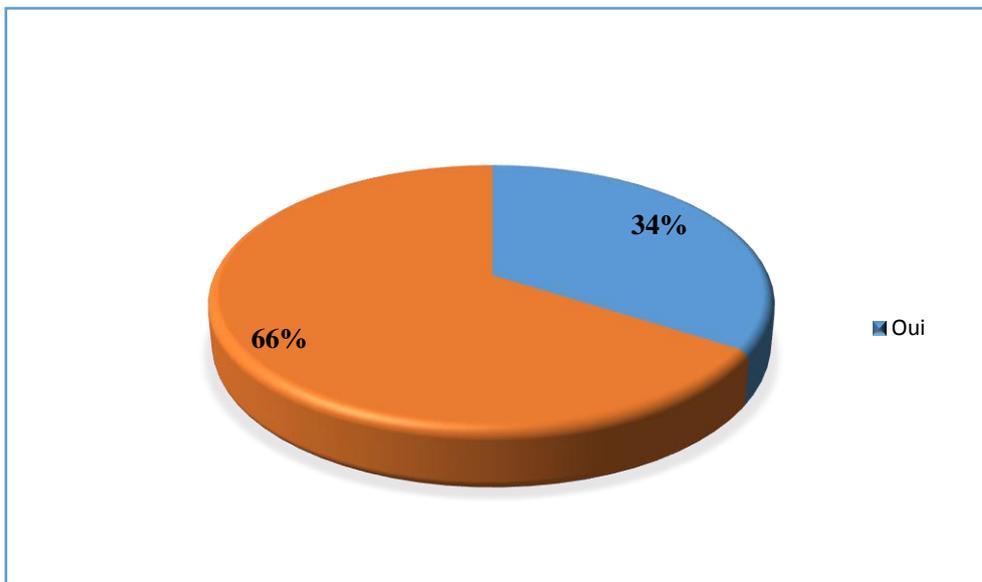


Figure 92 : Répartition de l'ONM selon l'examen histopathologique

3.5. Modalités thérapeutiques de prise en charge de l'ONM

3.5.1. Répartition de l'ONM selon l'approche conservatrice

3.5.1.1. Répartition de l'ONM selon la prescription de bain de bouche antiseptique

Les bains de bouche antiseptiques ont été prescrits à 95% des patients atteints d'ONM

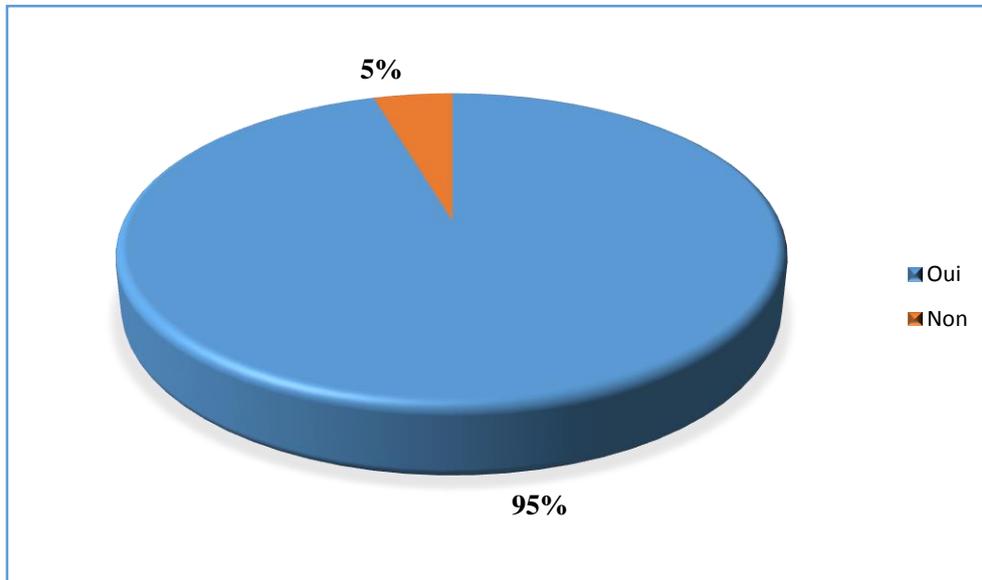


Figure 93 : Répartition de l'ONM selon le BDB prescrit

3.5.1.2. Répartition de l'ONM selon les antalgiques prescrits

Xamadol a été prescrit à 79% des patients atteints d'ONM

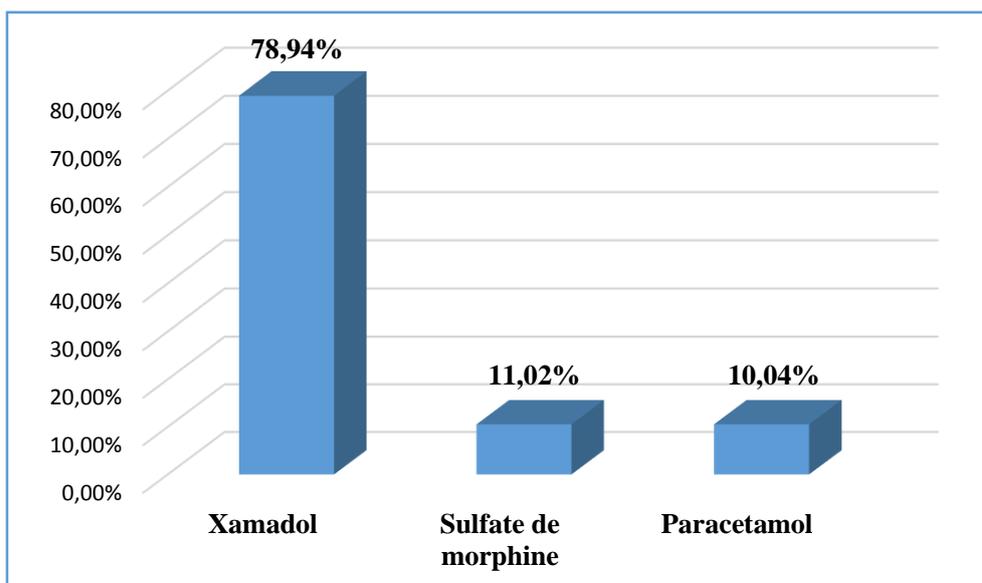


Figure 94 : Répartition de l'ONM selon les antalgiques prescrits

3.5.1.3. Répartition de l'ONM selon les antibiotiques prescrits

L'amoxicilline a été prescrit à 40 % des cas atteints d'ONM, suivie par l'association Amoxil +Métronidazole dans 29 % des cas

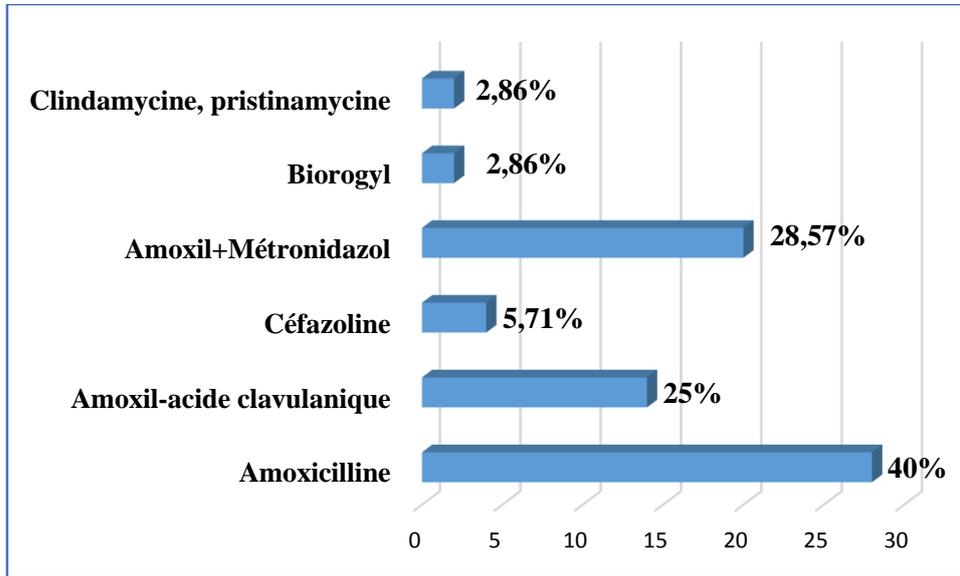


Figure 95 : Répartition de l'ONM en fonction des antibiotiques prescrits

3.5.1.4. Répartition de l'ONM selon la durée de prise des antibiotiques

La durée moyenne de prise des antibiotiques est de $67,97 \pm 58,65$ jours

Les patients atteints d'ONM ont reçu les antibiotiques pendant une durée de 15j-3 mois, dans 74% des cas

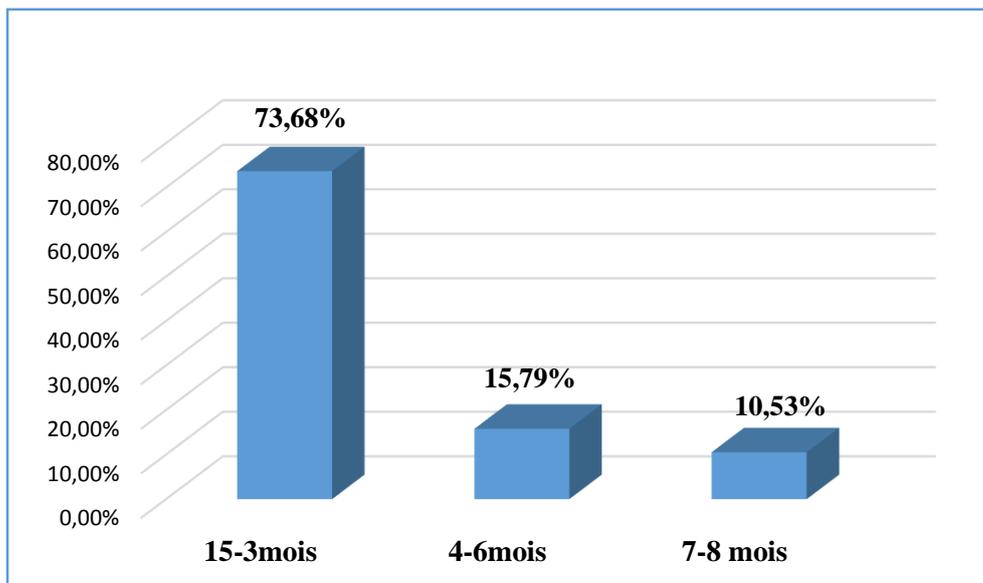


Figure 96 : Répartition de l'ONM selon la durée de prise des antibiotiques

3.5.1.5. Répartition de l'ONM selon l'interruption ou non du traitement par BPs

Les patients atteints d'ONM ont bénéficié d'une suspension temporaire du traitement par BPs dans 64% des cas

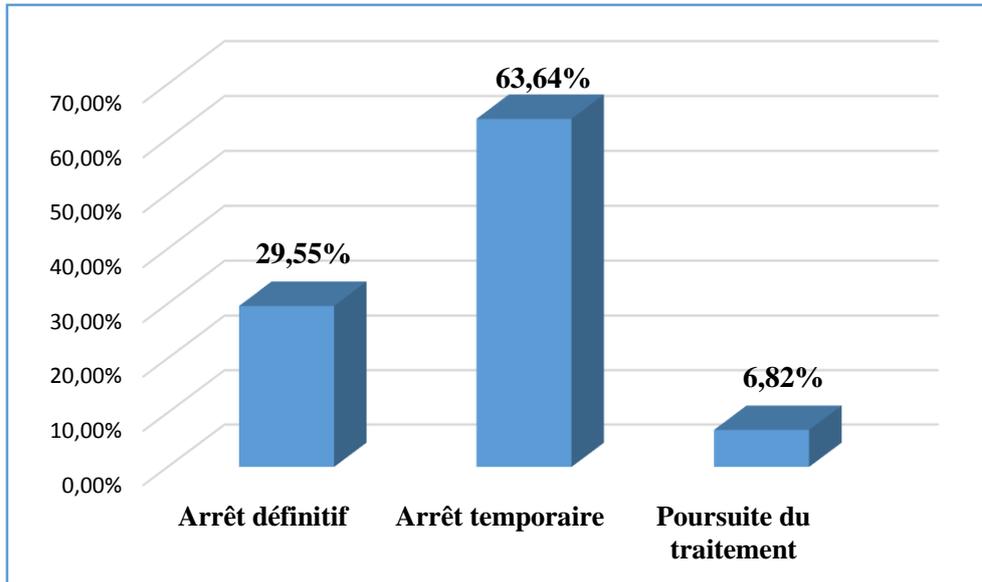


Figure 97 : Répartition de l'ONM selon l'interruption ou non des BPs

3.5.2. Répartition de l'ONM en fonction de l'approche chirurgicale

3.5.2.1. Répartition de l'ONM selon le débridement superficiel

Le débridement superficiel a été effectué dans 30% des cas

Tableau 41 : Répartition de l'ONM selon le débridement superficiel

Débridement superficiel	Effectif	Pourcentage
Oui	13	29,55 %

3.5.2.2. Répartition de l'ONM selon la chirurgie conservatrice et radicale

La séquestrectomie a été effectuée dans 47% des cas, suivie par la résection osseuse dans 21% des cas

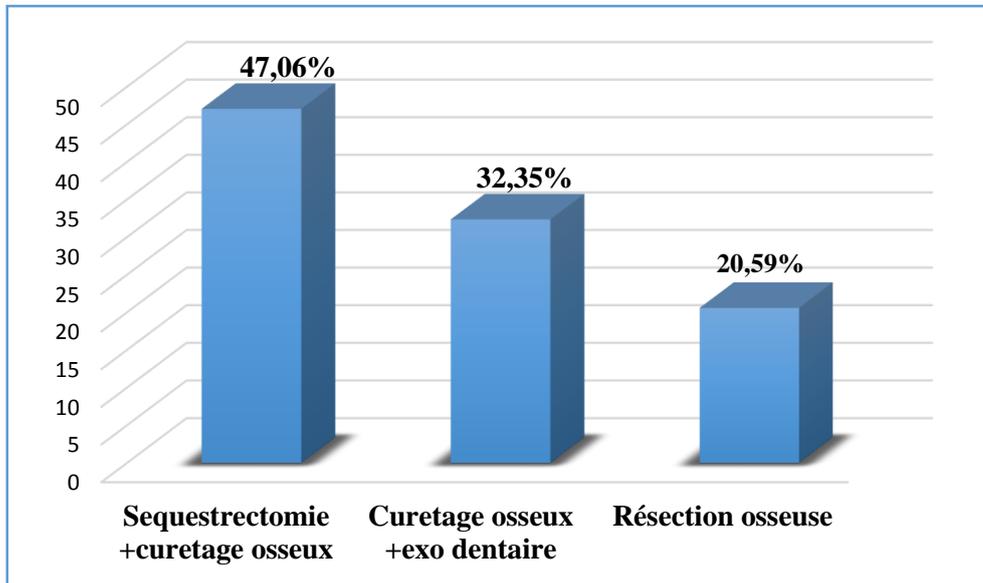


Figure 98 : Répartition de l'ONM en fonction de l'approche chirurgicale

3.5.2.3. Répartition de l'ONM selon le mode de cicatrisation

La cicatrisation était complète sans récurrence dans 66% des cas

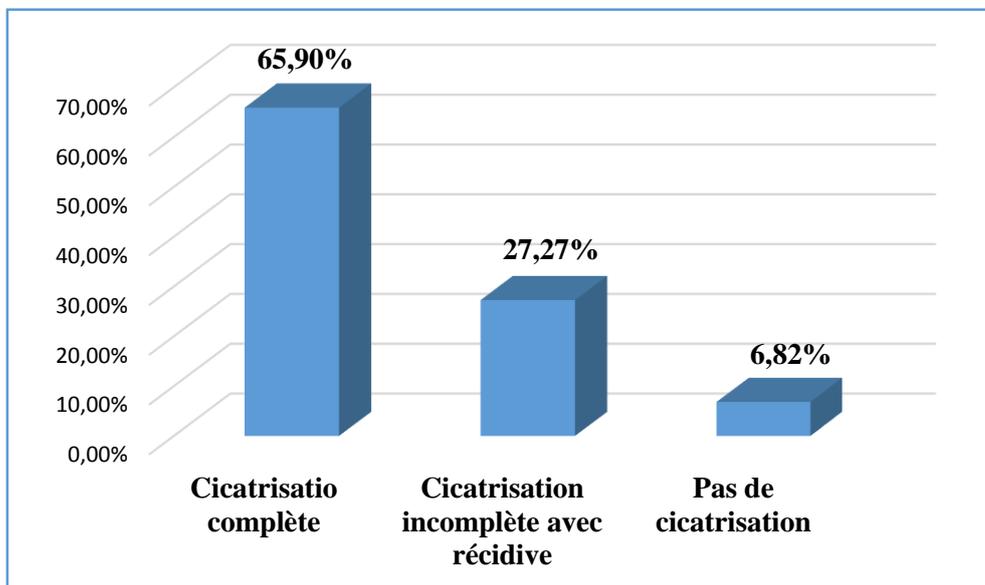


Figure 99 : Répartition de l'ONM selon le mode de cicatrisation

3.5.3.4. Répartition de l'ONM selon la durée de guérison après l'acte chirurgical

La durée moyenne de guérison après l'acte chirurgical est de $4,1 \pm 1,91$ mois.

Les patients atteints d'ONM ont eu une guérison entre 4-6 mois dans 49 % des cas

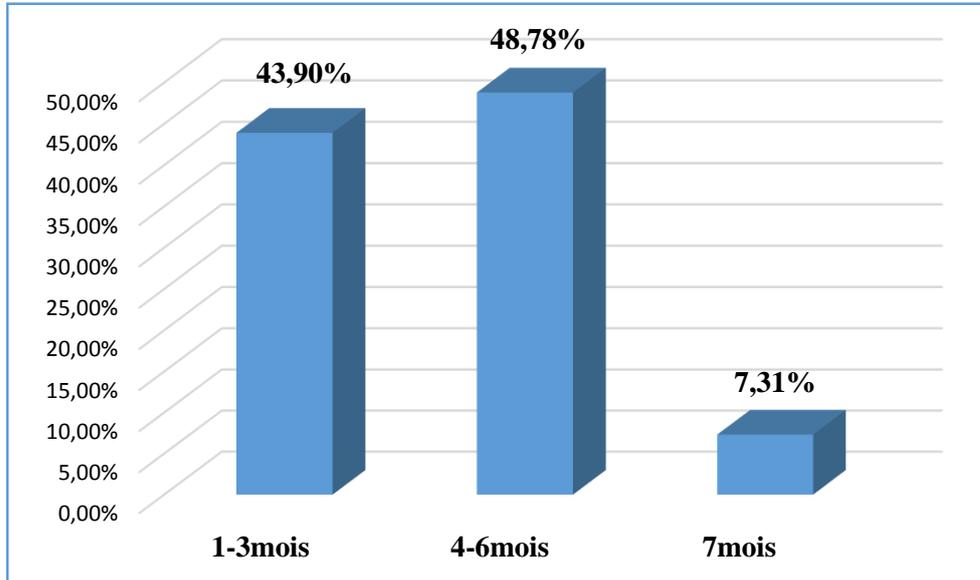


Figure 100 : Répartition de l'ONM selon la durée de guérison après l'acte

3.5.2.5. Répartition de l'ONM selon le délai de suivi des patients après cicatrisation

Le délai moyen de suivi des patients est de $18,04 \pm 13,22$ mois.

Les patients atteints d'ONM ont été suivis pendant 3-12 mois, dans **51%** des cas

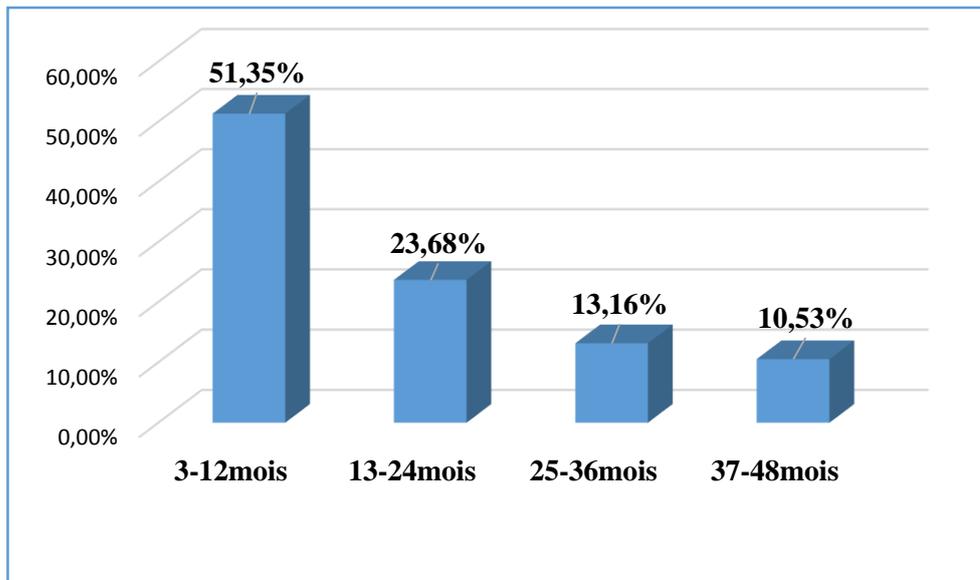


Figure 101 : Répartition de l'ONM selon le délai de suivi des patients

3.5.2.6. Relation entre la cicatrisation et l'interruption ou non du traitement par BPs

$p=0,42$ la différence n'est pas significative

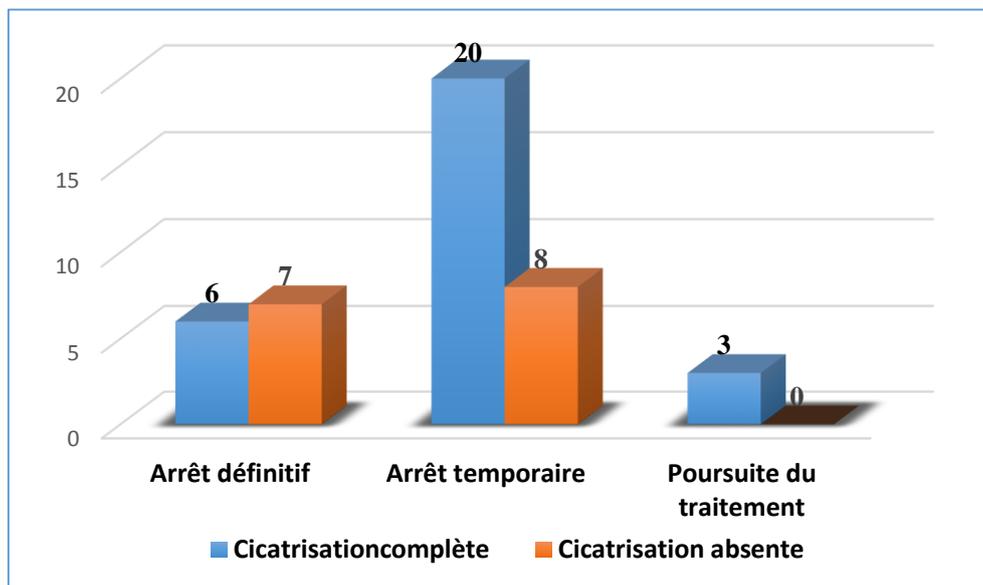


Figure 102 : Relation entre la cicatrisation et l'interruption ou non du traitement par BPs

**Prise en charge des patients atteints
d'ONM au service de pathologie et
chirurgie buccales. CHUC**

3.6. Présentation d'une série de cas cliniques

Cas clinique n° 1 : ONM mandibulaire et maxillaire stade 2

En janvier 2016, RA âgé de 80 ans est adressé par son oncologue au service de pathologie et chirurgie buccales pour une exposition osseuse maxillaire et mandibulaire évoluant depuis 6 mois à la suite des extractions dentaires.

Antécédents

Patient ayant présenté un adénocarcinome de la prostate ; traité par chimiothérapie, hormonothérapie (Zoladex 1inj/ 3mois), et acide zolédronique 4mg chaque 28jours depuis 36 mois.

Examen endobuccal : (Fig 103)

A l'examen endobuccal, on note la présence d'une exposition osseuse maxillaire et mandibulaire entourés d'une gencive inflammatoire. Le patient relatait des douleurs intenses, avec suppuration entravant l'alimentation et l'hygiène buccale.

Dénudation osseuse maxillaire en regard de la 16 , 17 et la 26, 27,28

Dénudation osseuse mandibulaire étendue en regard de la 36 ,37 et la 46 ,47.



Figure 103 :A,B,C,D , Expositions osseuses Maxillaire et Mandibulaire (kc de la prostate métastatique) Avant le traitement

Examens complémentaires*** Examen radiologique (Fig 104-105)**

Une radiographie panoramique objective la persistance des alvéoles, une ostéolyse sites des prémolaires, molaires supérieures et la présence d'un gros séquestre site prémolo-molaire inférieur droit .

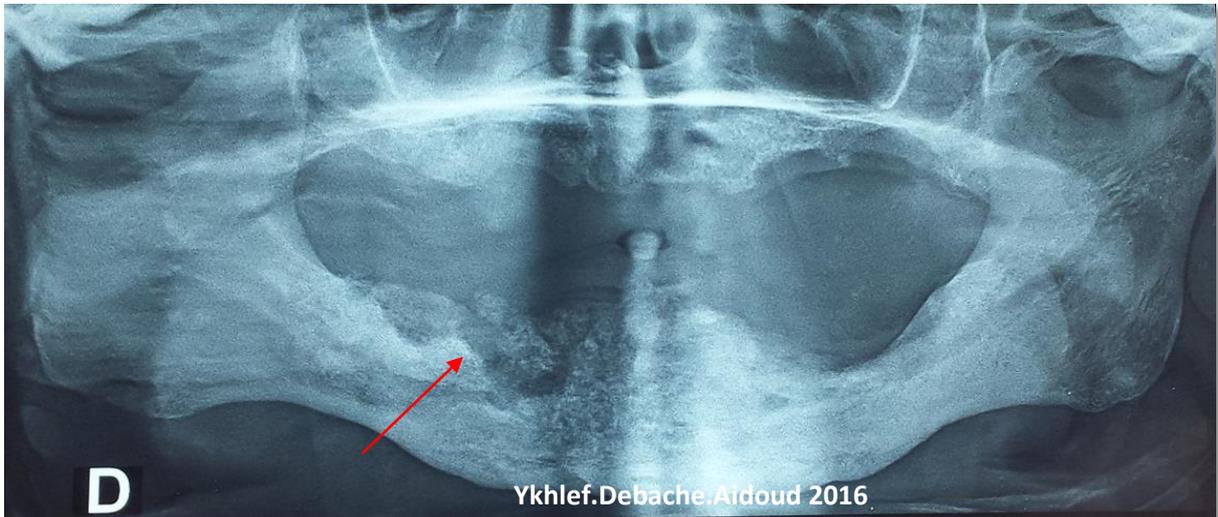


Figure 104 : OPT montre persistance des alvéoles, une ostéolyse site des PM>, et un gros séquestre mandibulaire

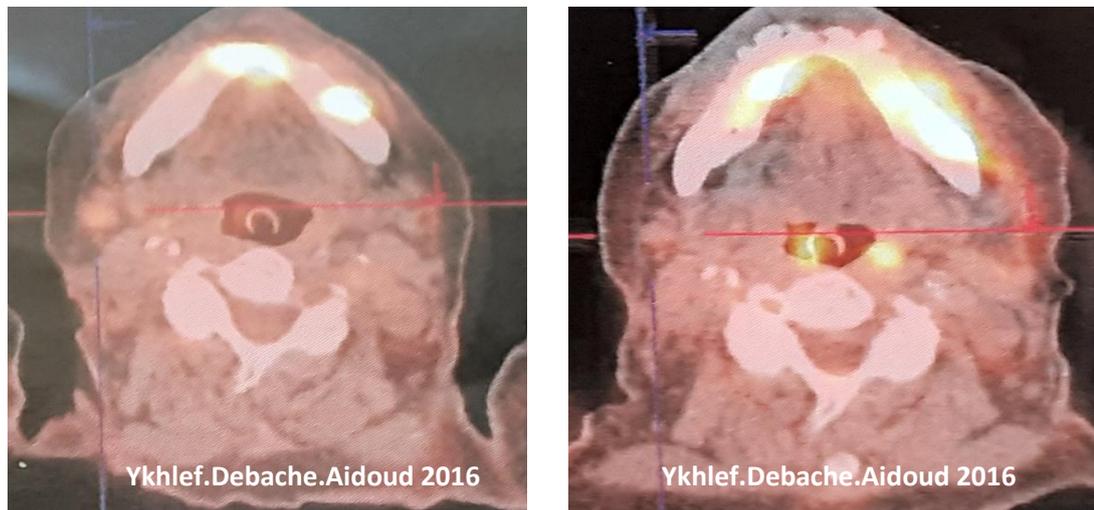
***Examen couplage TEP**

Figure 105 : TEP : Hyperfixations mandibulaire et maxillaire chez le même patient

Examen histopathologique (Fig 106)

L'examen microscopique objective une nécrose osseuse entourée d'un tissu de granulation polymorphe fait de lympho-plasmocytes, et des polynucléaires.

Des travées osseuses sont quasiment dépourvues d'ostéocytes et sont caractérisées par disparition des ostéoclastes.

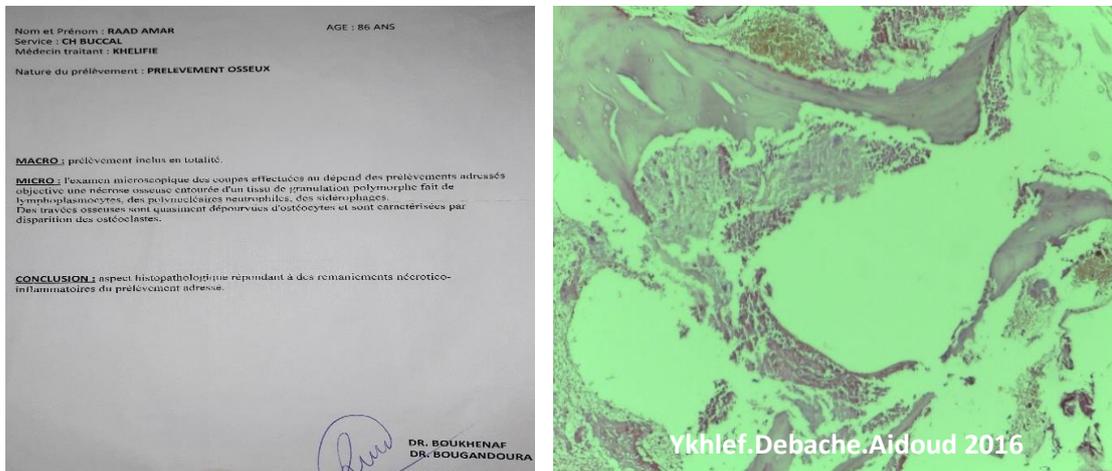


Figure 106 : Examen histopathologique

Diagnostic

Le diagnostic est en faveur d'une **ONM stade 2** symptomatique avec 4 sites et la radio panoramique a déterminé la présence des séquestres.

Traitement (Fig 107-109)

Pour notre cas, l'approche médico-chirurgicale est indiquée

Les interventions chirurgicales ont été effectuées sous anesthésie locale, et la cicatrisation n'était pas complète (persistance des expositions osseuses), ce qui a nécessité une deuxième et troisième intervention pour avoir une bonne cicatrisation.

Protocole opératoire

- Antibio prophylaxie Amoxicilline -Acide clavulanique 2g /j ,3jours avant l'acte et deux semaines après l'intervention chirurgicale
- Anesthésie locale et désinfection de la région causale
- Résection de l'os nécrosé + curetage osseux
- Irrigation locale avec de la Bétadine buccale
- Mise en place d'éponge d'oxycellulose
- Sutures hermétiques

Recommandations post-opératoires

- Alimentation liquide.
- Evaluation de la cicatrisation : contrôle chaque semaine pendant le 1^{er} mois, puis 1fois par 15 jours pendant le 2 mois, et 1fois par mois pendant 6 mois.
- Le suivi sera maintenu tous les 4 mois jusqu'à cicatrisation complète de la lésion
- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

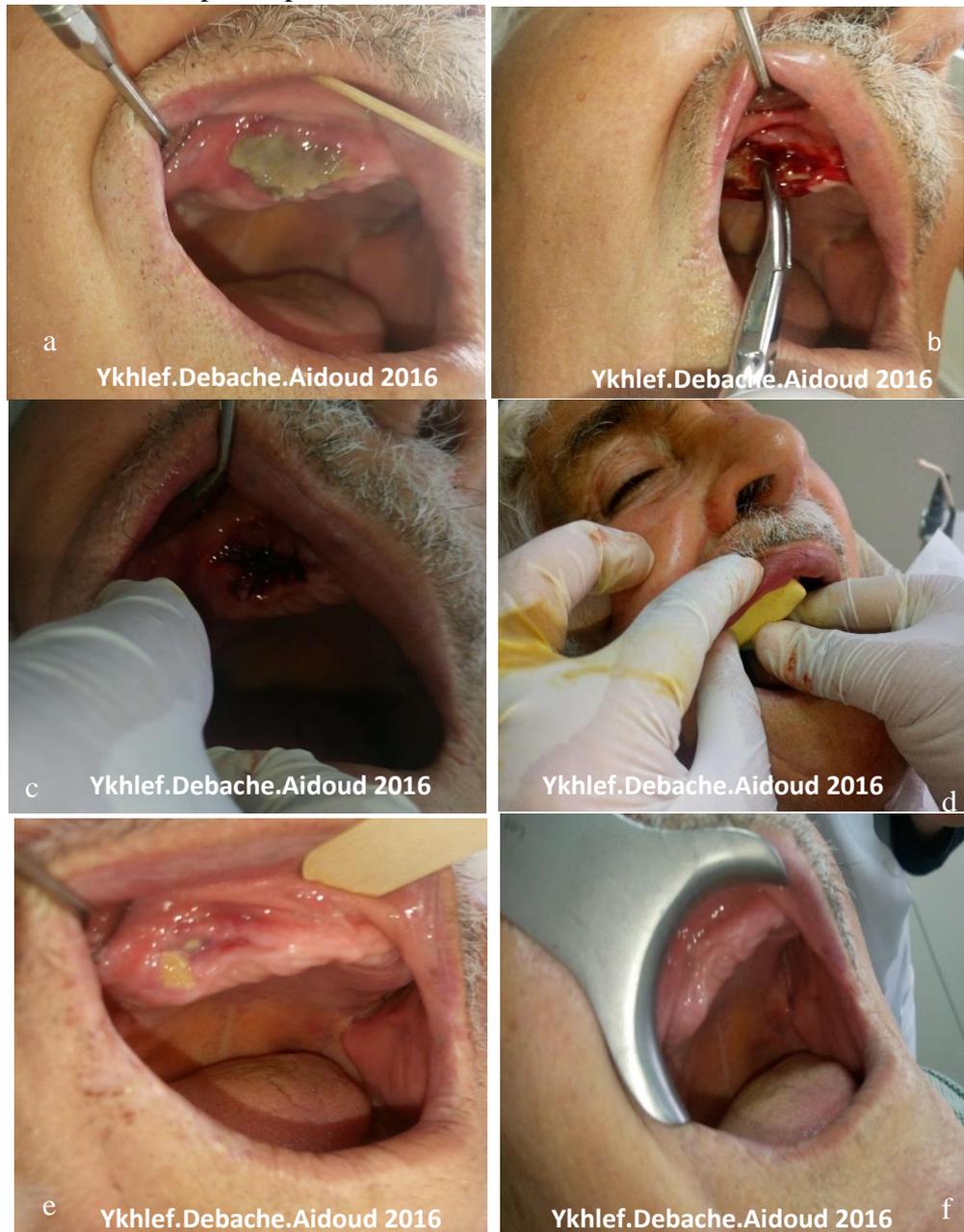


Figure 107 : Illustration des étapes de la chirurgie du site maxillaire
 : **a**-ONM maxillaire droite **b**- Séquestrectomie **c**-Sutures **d**- Gouttière de protection
e-Cicatrisation incomplète du site d'ONM **f**-Cicatrisation complète

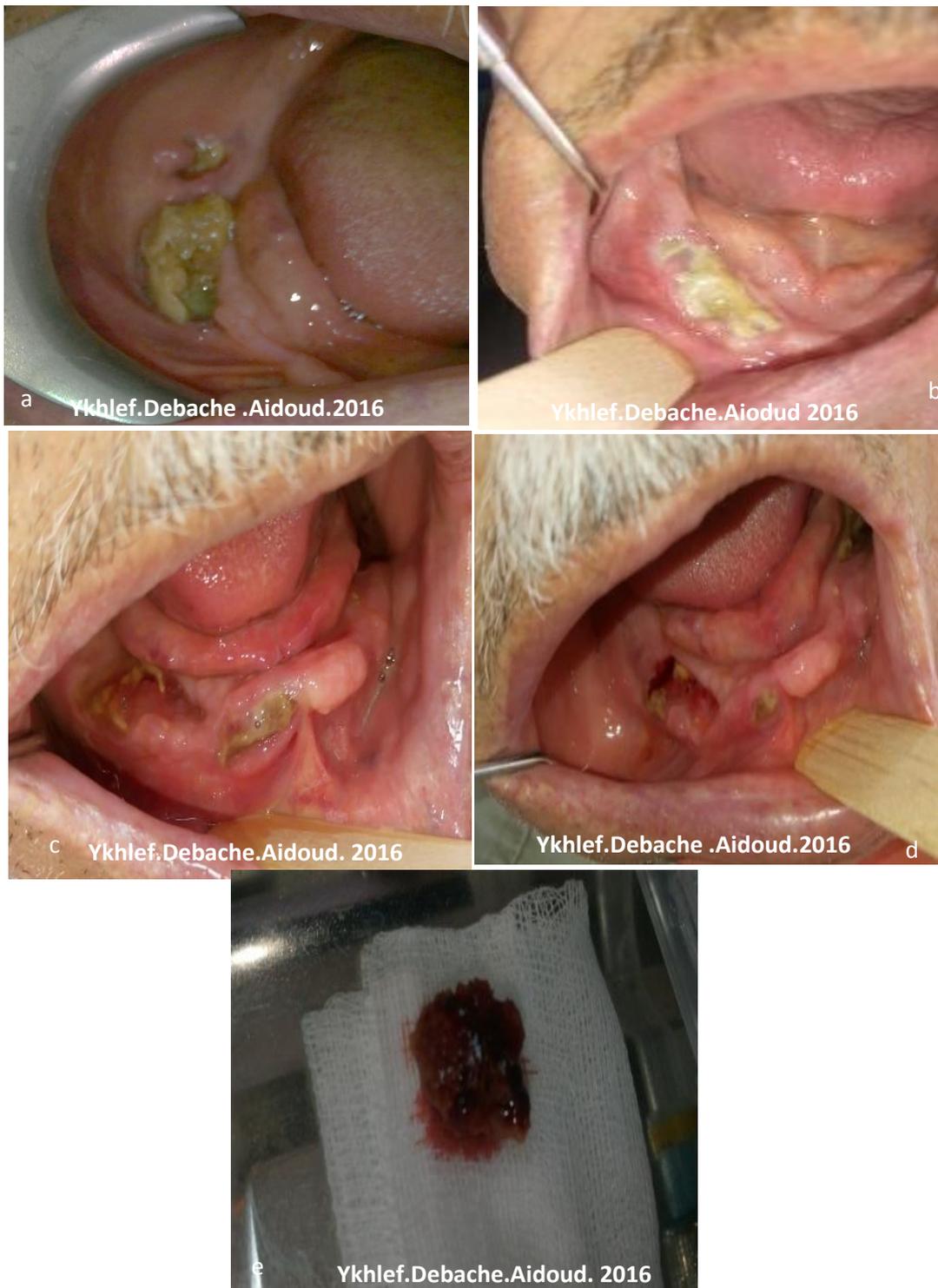


Figure 108 : Illustration des étapes de la chirurgie du site mandibulaire
a-b ONM mandibulaire c-d Cicatrisation incomplète ,e-Séquestre

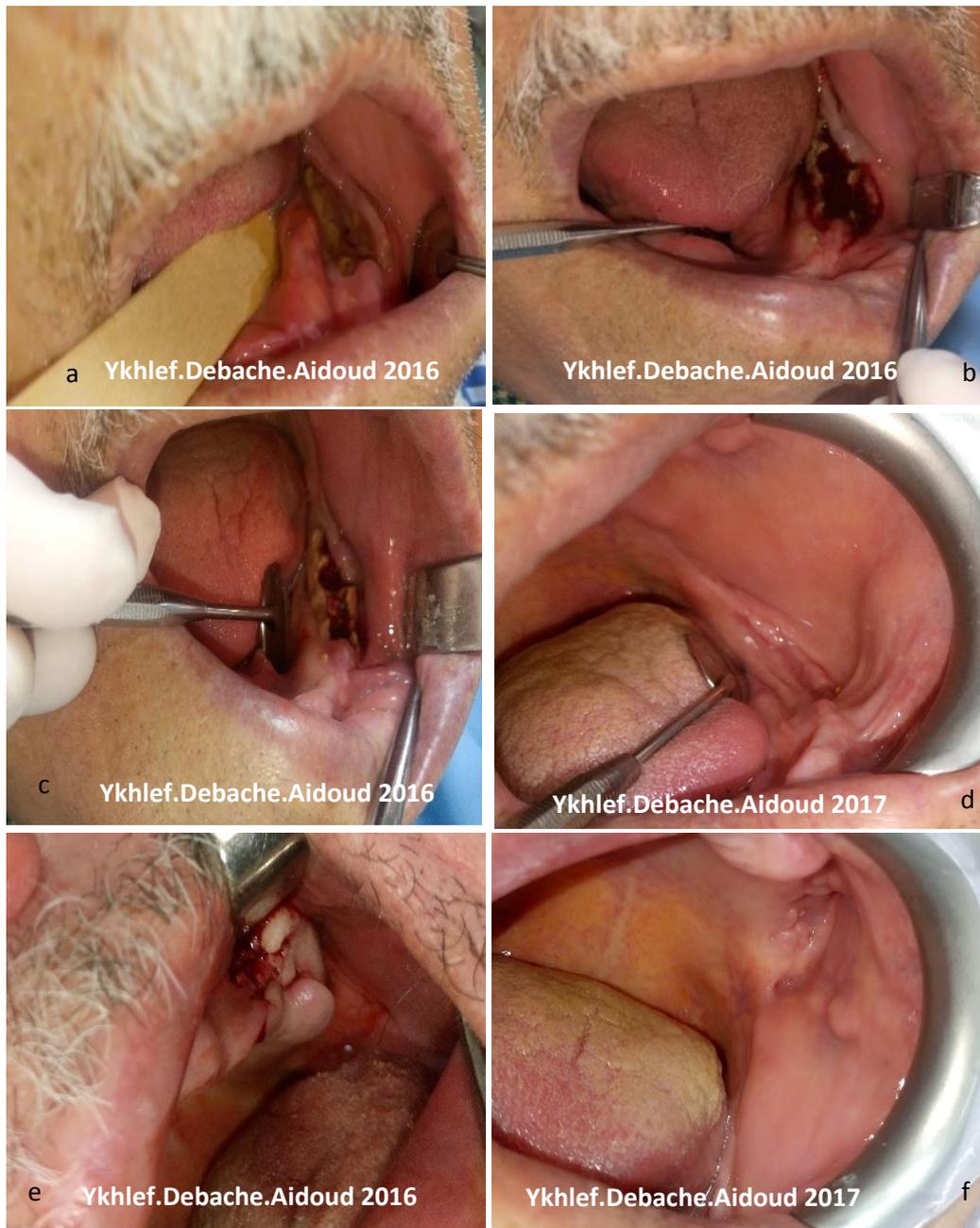


Figure 109: a,- ONM mandibulaire gauche ,b- Décollement du lambeau c- ONM mandibulaire gauche (avant traitement),d- cicatrision complète (après traitement) e-ONM maxillaire gauche(avant traitement) f-cicatrision complète(après traitement)

Cas clinique N°2 : ONM stade 2 sans exposition osseuse

Il s'agit d'une patiente âgée de 68 ans orientée par un confrère pour des accidents infectieux répétés

***Antécédents**

Patiente ayant présenté un carcinome du sein ; traitée par chimiothérapie, hormonothérapie (Arimidex 1cp /j pendant 5 ans, et Acide Zolédronique 4mg chaque 28jours depuis 22 mois

- DNID sous insuline et Glucophage,
- HTA : sous Micardis, Tahor, Aspégic

*** Examen endobuccal**

- A l'examen endobuccal, on note une mauvaise hygiène bucco-dentaire
- Inflammation généralisée
- Présence des racines et des dents parodontolysées

Examen de la région causale :(Fig 110)

- La patiente relatait des douleurs intenses avec accidents infectieux répétés en regard de la 36 obturée à l'amalgame, entravant l'alimentation et l'hygiène buccale
- Tuméfaction vestibulaire en regard de la 36, avec fistule muqueuse
- Après 22 cycles d'Acide Zolédronique, et une nécrose de la 36 , il y a eu l'apparition d'une ONM symptomatique sans exposition osseuse .

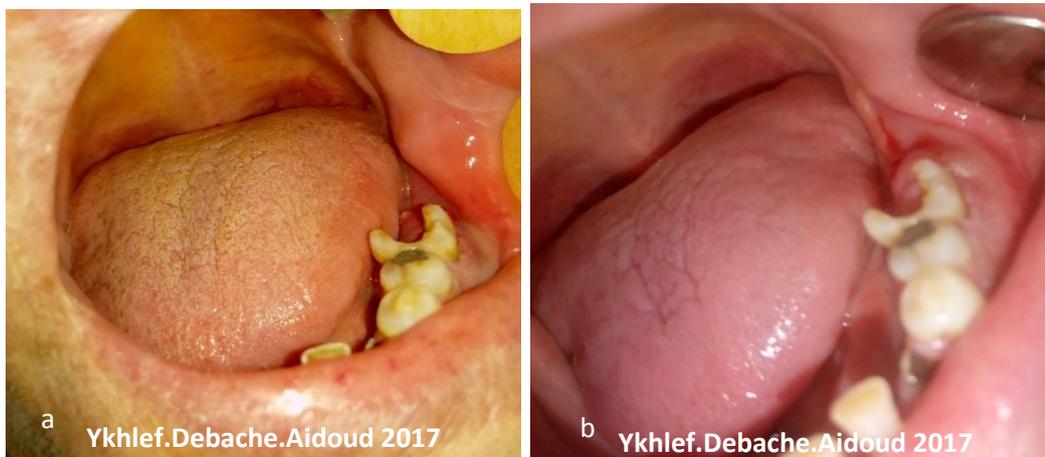


Figure 110 : a, b, Fistule muqueuse en regard de la 36 (avant traitement)

* Examens complémentaires

Examen radiologique (Fig 111- 112)

L'Orthopantomogramme préliminaire : objective la présence d'une dent obturée à l'amalgame avec une réaction périapicale, des prothèse conjointes, et dents parodontolysées.

Radio VG précise : l'état de la 36, avant et après l'extraction

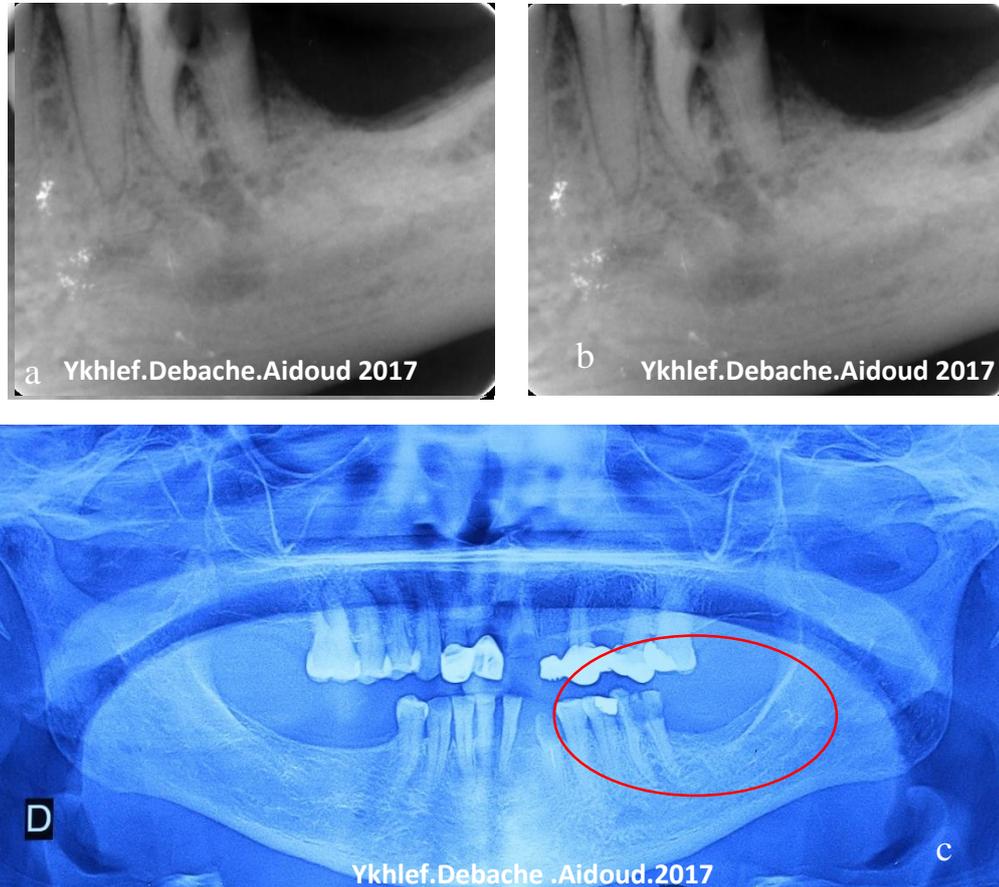


Figure 111: OPT et RVG a-L'état de la dent obturée, b-c Après désobturation de la dent

TDM

- Sur la coupe axiale :une lyse de la corticale linguale et vestibulaire de la branche horizontale mandibulaire gauche (36,37) de 24 × 15 mm de diamètre ,avec respect du bord basilaire
- Sur la coupe sagittale :image de séquestre avec une condensation de l'os spongieux intralésionnelle
- Sur la reconstruction tridimensionnelle ,on retrouve un tissu inflammatoire hypoéchogène, hypervasculaire (ou hyperhémie dûe au foyer osseux qui est actif).

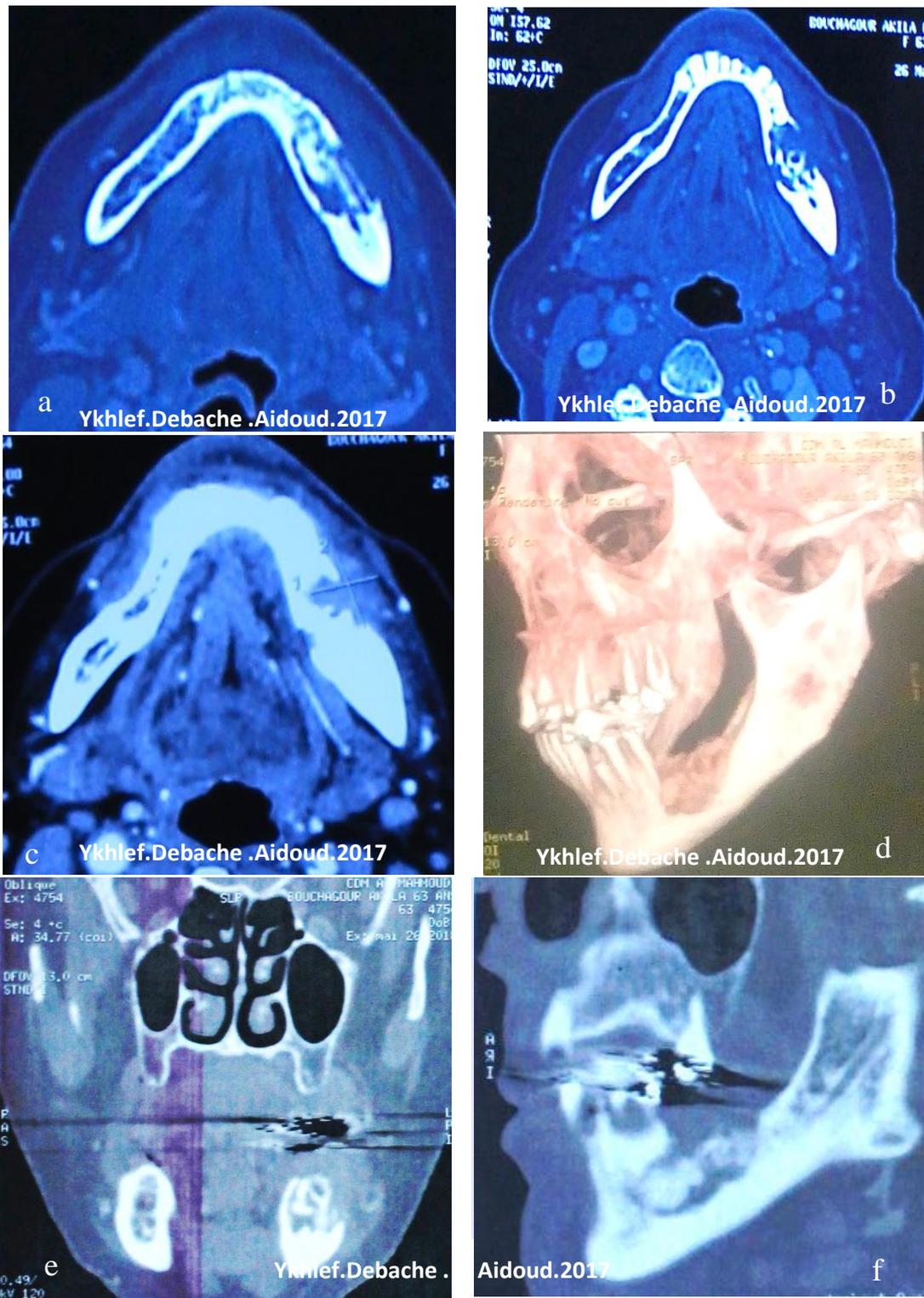


Figure 112 :a,b,c Coupe axiale lyse des bords alvéolaires vestibulaire et lingual
 d ;Reconstruction tridimensionnelle ,e f ; Coupe coronale et coupe sagittale lyse osseuse avec respect du bord basilaire

Examen microbiologique (Fig 113)

Klebsiella pneumoniae sensible aux céphalosporines

Diagnostic

Le diagnostic est en faveur d'une **ONM stade 2 symptomatique** à la suite d'une infection dentaire

Traitement (Fig 114,115)

- Concertation avec le médecin oncologue sur le type de la maladie et le traitement en cours
- Arrêt définitif du traitement par les Bisphosphonates
- Pour notre cas, les accidents infectieux répétés ont été traités par antibiothérapie : Céfazoline + Métronidazole, associée à une extraction dentaire et un curetage osseux.

Protocole opératoire de l'extraction dentaire

- Antibio prophylaxie ,3 jours avant l'acte et deux semaines après l'intervention chirurgicale
- Désinfection de la région causale et anesthésie locale
- Extraction de la dent causale
- Curetage alvéolaire et osseux avec régularisation des bords alvéolaires
- Irrigation locale avec povidone iodée et peroxyde hydrogène
- Mise en place d'éponge d'oxycellulose
- Sutures hermétiques

Recommandations post-opératoires

- Alimentation liquide.
- Evaluation de la cicatrisation : contrôle chaque semaine pendant le 1^{er} mois, puis 1fois par 15 jours pendant le 2 mois, ,et 1fois par mois pendant 6 mois.
- Le suivi sera maintenu tous les 4 mois jusqu'à cicatrisation complète de la lésion
- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

Etude cyto bactériologique**Cytologie :**

- Très nombreuses polynucléaires altérées
- Présence de cocci

Antibiogramme :

- Pénicilline :Sensible
- Céfazoline :Sensible
- Vancomycine : Sensible
- Doxycycline : Sensible
- Clindamycine : Sensible
- Chloramphénicol : Sensible

Figure 113 :Antibiogramme



Figure 114 : a, Avant l'extraction ,b,c Après extraction de la 36 + curetage osseux d, Cicatrisation complète e-Persistance des alvéoles du site de la 36

Evolution

Après cicatrisation du site d'extraction, et disparition des signes de l'infection, il y'a eu réapparition de l'infection avec extension.

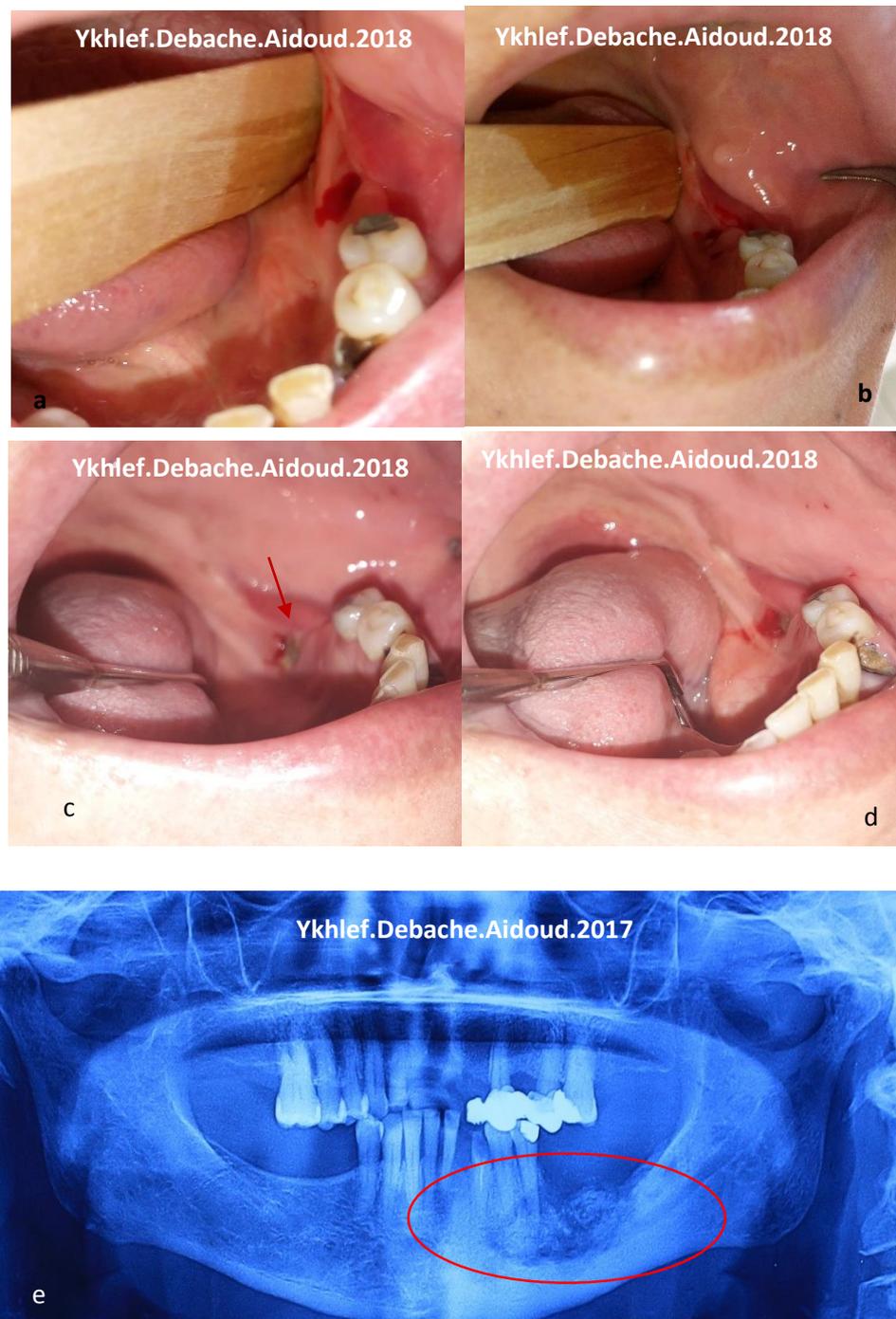


Figure 115 : a, b, Récidive de la l'infection après 3mois, c-d Après 24 mois, extension de la lésion avec exposition osseuse au niveau de la ligne mylohyoïdienne, e-Lyse osseuse avec un séquestre

Cas clinique N°3 : ONM stade 2 spontanée

Il s'agit d'un patient âgé de 67 ans qui s'est présenté pour une exposition osseuse mandibulaire évoluant depuis 1 an.

Antécédents

Patient ayant présenté un adénocarcinome de la prostate, sous hormonothérapie (Nolvadex 1inj / 3 mois), et Acide Zolédronique 4mg chaque 28jours depuis 20 mois.

- Diabète type 2 sous insuline

Examen endobuccal

- A l'examen endobuccal, on note une bonne hygiène bucco-dentaire

Examen de la région causale (Fig 116)

- Le patient relatait une fistule muqueuse en regard de la 34,35
- Exposition osseuse linguale en regard de la 36
- Après 22 cycles d'Acide Zolédronique, il y a eu l'apparition d'une exposition osseuse spontanée .

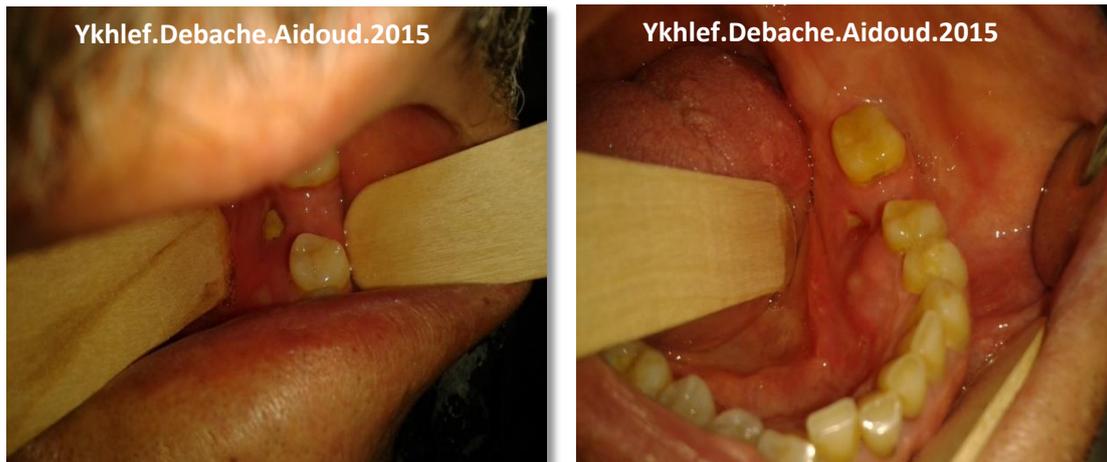


Figure 116: a,b, Exposition osseuse + fistule muqueuse en regard de la 34,35

*** Examen radiologique (Fig 117)**

OPT préliminaire : ne montrait aucun signe radiologique au début mais à un stade avancé, formation d'un séquestre

RVG précise : l'état des dents, 34,35,et 37

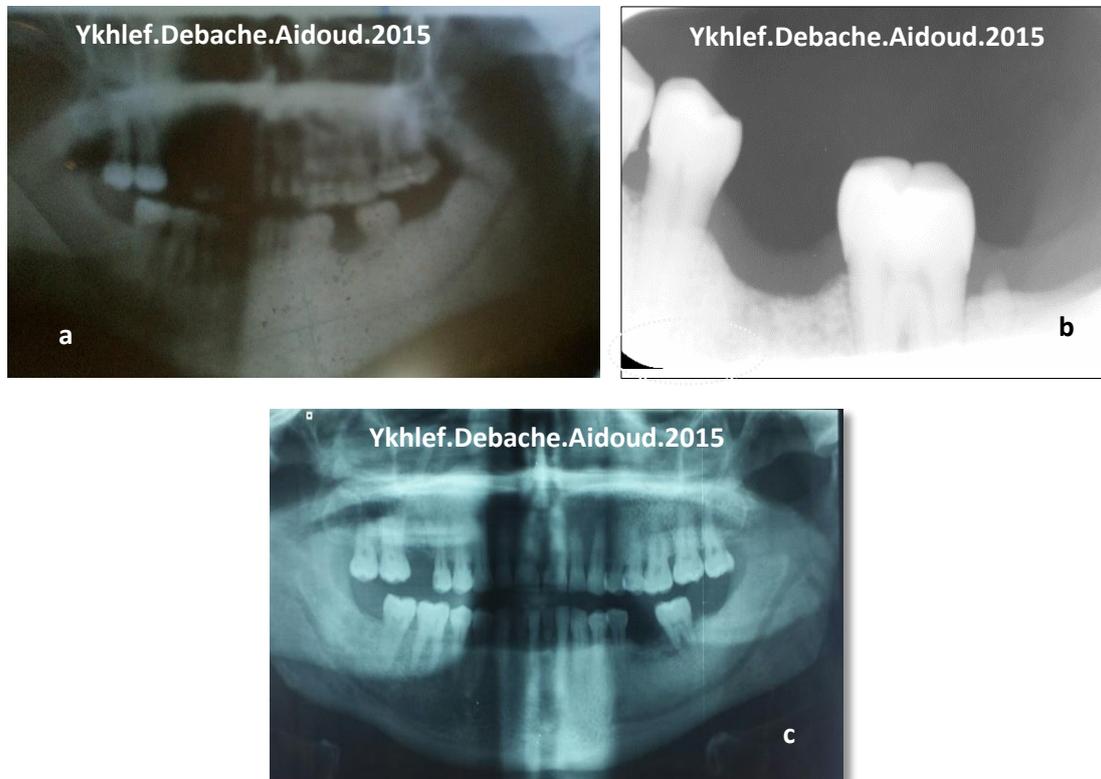


Figure 117: OPT et RVG: a,b Au début de la lésion pas d'atteinte osseuse ,c : Formation d'un séquestre

Examen microbiologique : Streptocoques sensibles aux pénicillines

Examen histopathologie (Fig 118)

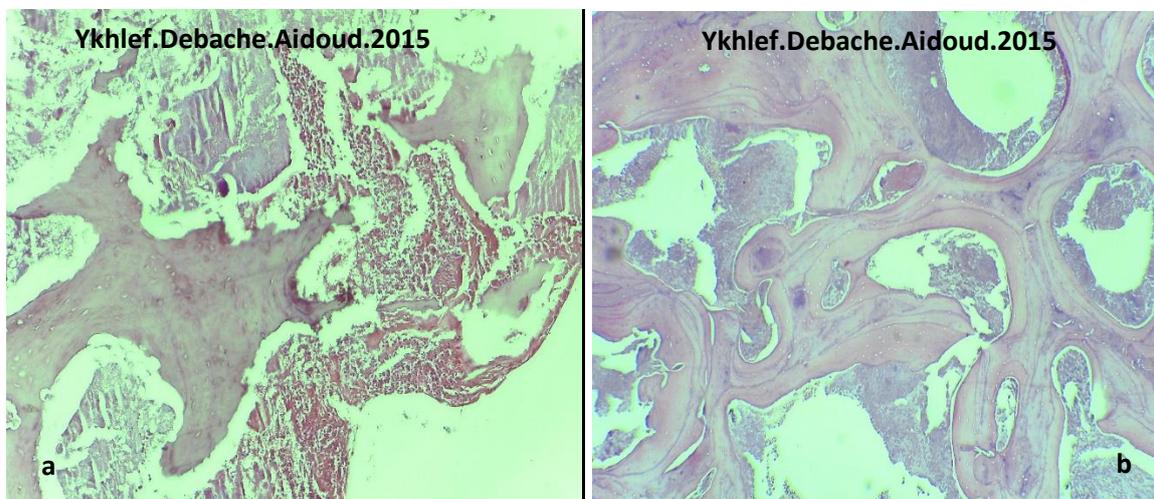


Figure 118 : a ,b Coupe histopathologique de l'ostéonecrose
(Service de pathologie et chirurgie buccales, CHUC)

Diagnostic

Le diagnostic est en faveur d'une **ONM stade 2** spontanée survenue après 22 cycles d'acide Zolédronique.

Traitement (Fig 119-120)

- Concertation avec le médecin oncologue
- Interruption temporaire du traitement par les Bisphosphonates
- Pour notre cas, un traitement conservateur est envisagé (antibiothérapie, antalgique, bain de bouche, irrigation locale, avec débridement superficiel)
- Après 1mois, la cicatrisation était incomplète, ce qui a nécessité une deuxième intervention
- Extension de l'ONM après 6mois, avec élimination d'un gros séquestre

Protocole opératoire

- Antibio prophylaxie Amoxicilline -Acide clavulanique 2g /j ,1 semaine avant l'acte et deux semaines après l'intervention chirurgicale
- Désinfection de la région causale et anesthésie locale
- Débridement superficiel avec décollement partiel du lambeau muco-périosté
- Irrigation locale avec povidone iodée
- Sutures hermétiques
- Alimentation liquide.
- Evaluation de la cicatrisation : contrôle chaque semaine pendant le 1^{er} mois, puis 1fois par 15 jours pendant le 2 mois, ,et 1fois par mois pendant 6 mois.
- Le suivi sera maintenu tous les 4 mois jusqu'à cicatrisation complète de la lésion
- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

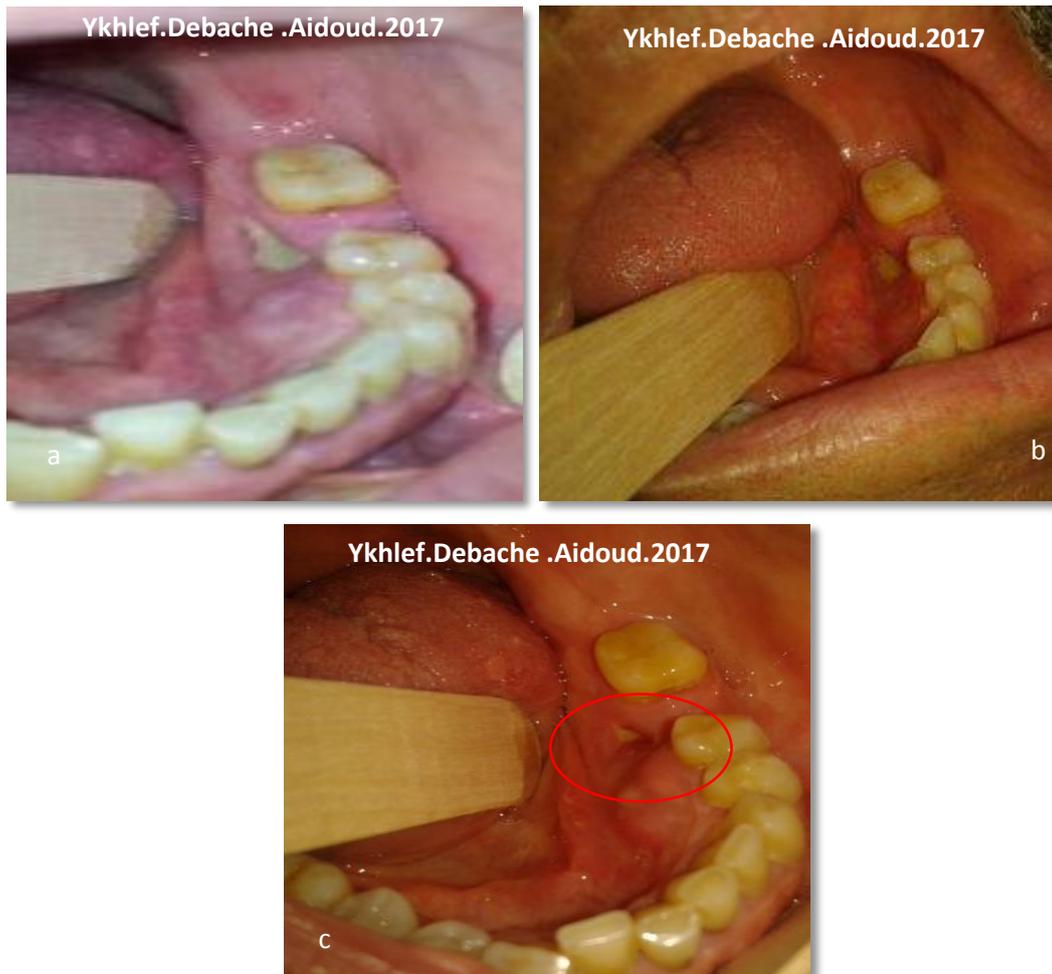


Figure 119 :a ;Avant le traitement ,b,c ;Après débridement superficiel

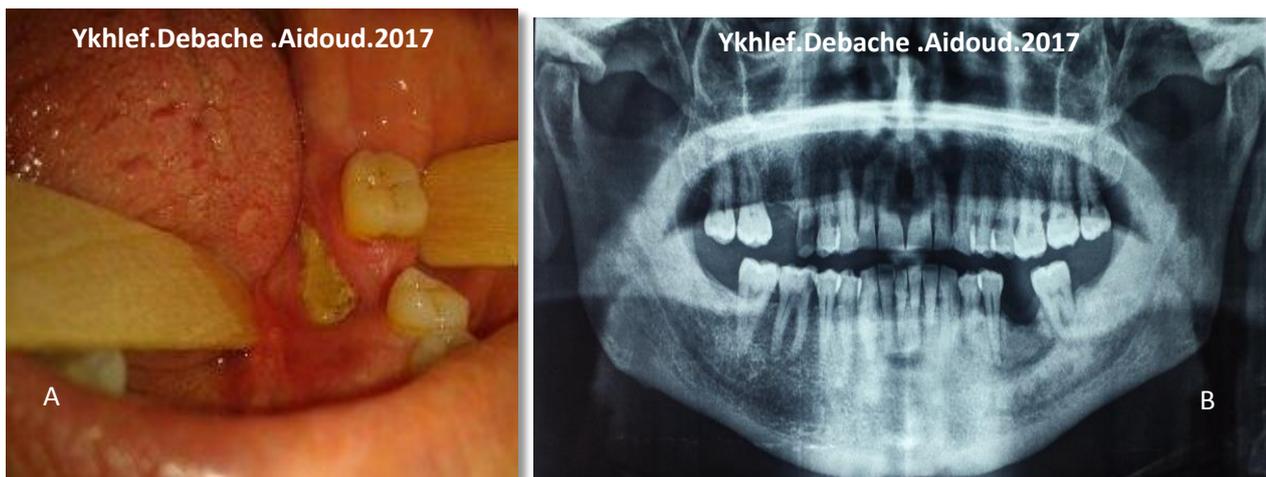


Figure 120: A ; Extension de la lésion +fistule muqueuse B ;Radio OPTmontre un séquestre entre la 35 et 37



Figure 121 : a, b Séquestrectomie, c, OPT montre un gros séquestre, d, un séquestre prélevé

Cas clinique N°4 : ONM mandibulaire stade 3

En janvier 2017, BA âgée de 65 ans vient consulter pour une exposition osseuse mandibulaire évoluant depuis 8 mois

Antécédents

Patiente ayant présenté un carcinome du sein métastatique, sous hormonothérapie (Arimidex 1cp/j 3 mois, et Acide Zolédronique 4mg chaque 28 jours depuis 48 mois)

- Diabète type 2 sous insuline
- Cardiopathie sous Aspégic

Examen endobuccal

- A l'examen endobuccal, on note une très mauvaise hygiène bucco-dentaire, inflammation généralisée, présence des racines, et des dents parodontolysées
- Tuméfaction génienne basse

Examen de la région causale : (Fig 122 -123)

La patiente relatait une exposition osseuse au niveau de la crête mandibulaire gauche mylohyoïdienne, s'étend de la 36 jusqu'à la 38

- Mobilité de la 36

- Après 36 cycles d'Acide Zolédronique, et une infection parodontale (chute spontanée de la 36,) il y a eu l'apparition d'une exposition osseuse .

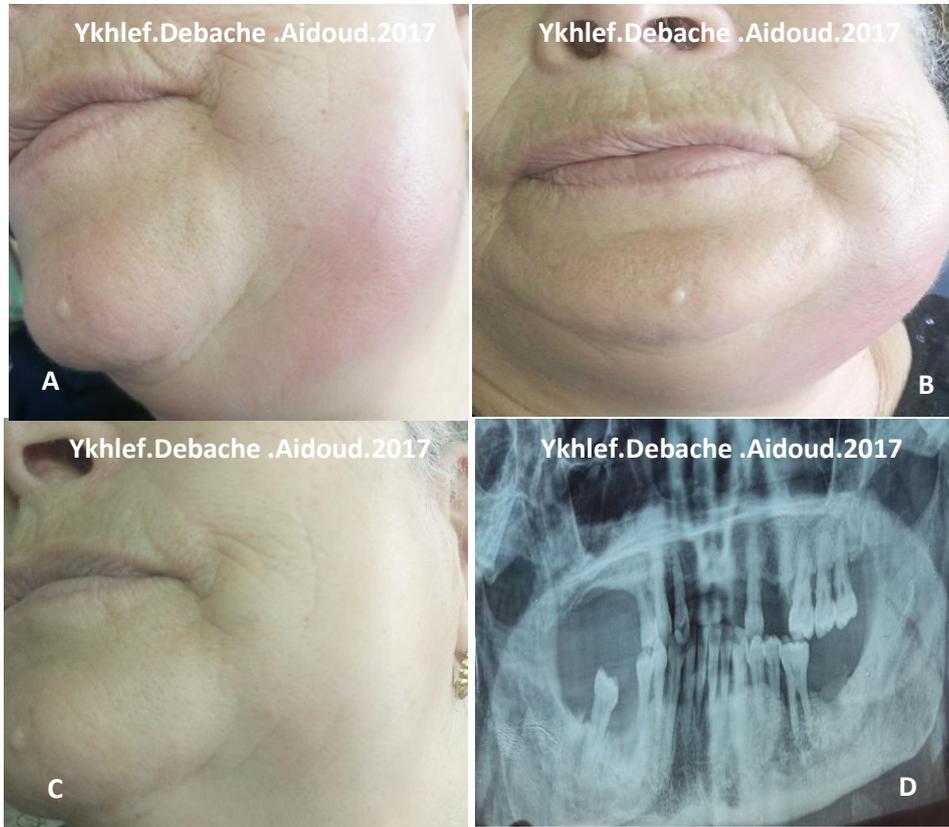


Figure 122 : A,B :Tuméfaction génienne basse gauche(avant le traitement) ,C:Régression de l'infection après traitement antibiotique D-OPT préliminaire :36 parodontolysée + lyse osseuse mandibulaire gauche

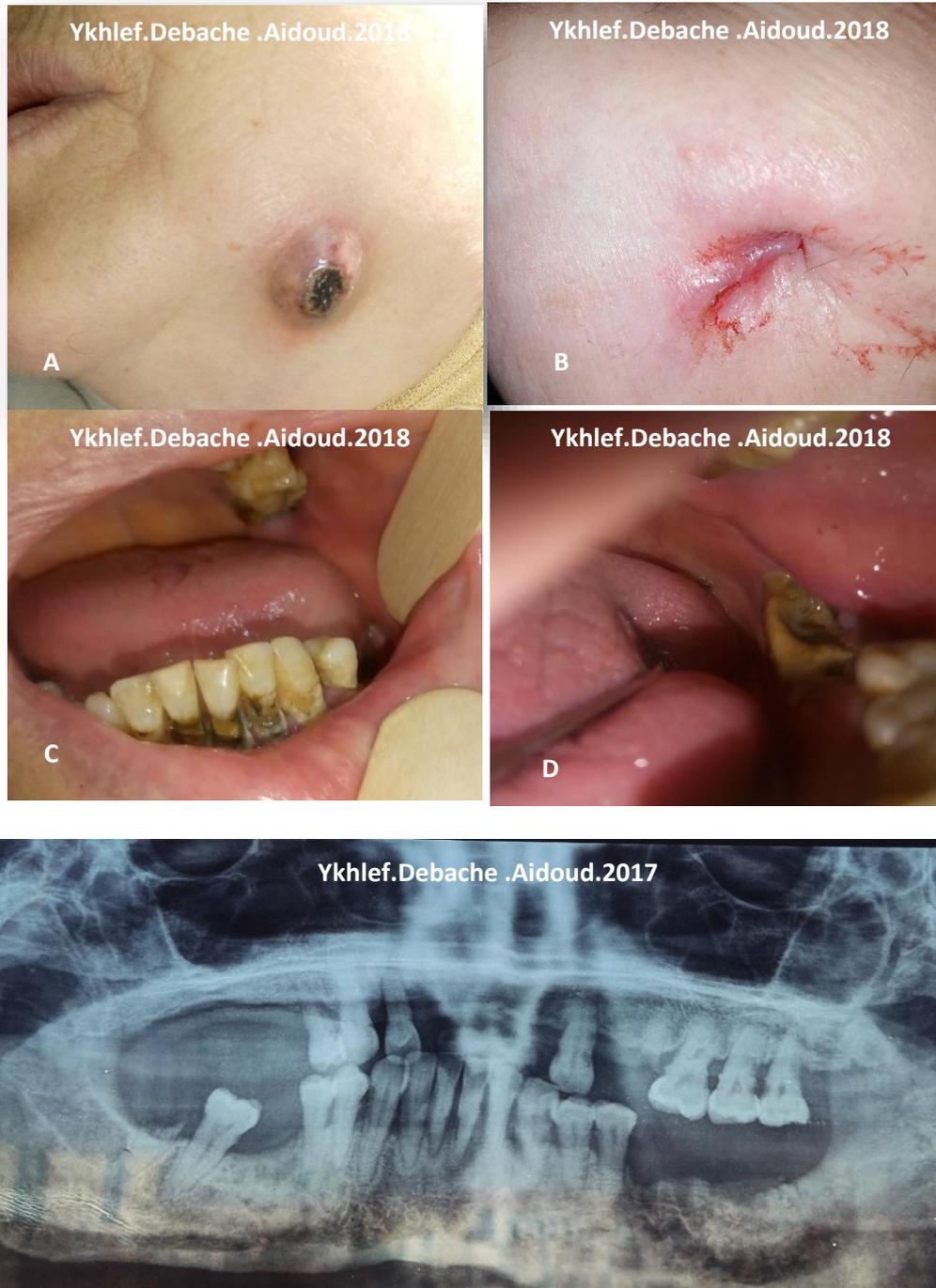


Figure 123: A,B : Fistule cutanée C,D : Exposition osseuse mandibulaire gauche, E Radio persistance des alvéoles de la 36 avec image radiopaque entourée d'un liseré radioclaire

Examen radiographique (Fig 123)**Orthopantomogramme :**

- Lyse parodontale en regard du site d'ostéonécrose mandibulaire gauche
- Persistance des alvéoles
- Formation d'un gros séquestre

Tomodensitometrie :

- Ostéolyse de l'angle mandibulaire gauche ,avec un fragment osseux (séquestre osseux)
- Réaction périostée discontinue en regard de la corticale externe

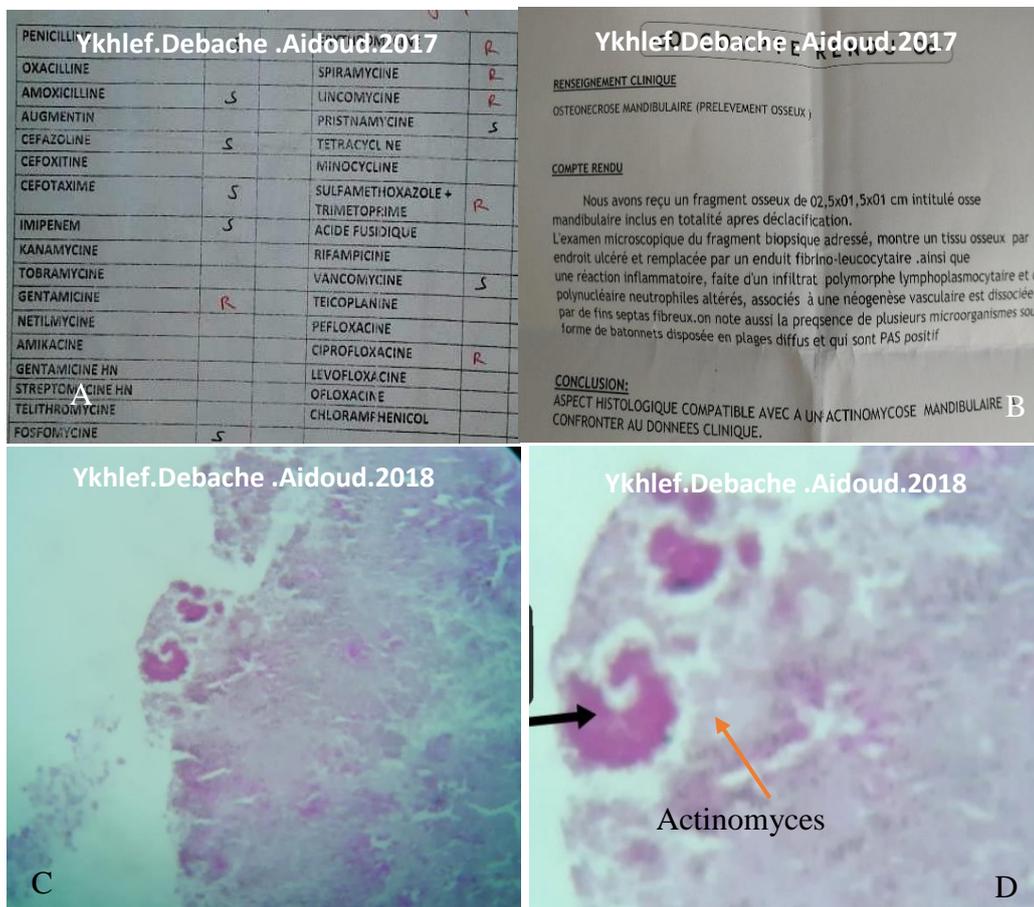
Examen microbiologique (Fig 124)Streptocoques α hémolytiques**Examen histopathologique (Fig 124)**

Figure 124 :A-Antibiogramme , B -Résultat histopathologique, C, D-Coupe histopathologique de la nécrose osseuse+ présence d'Actinomyces

Diagnostic

Le diagnostic est en faveur d'une **ONM stade 3** survenue après 36 cycles d'acide Zolédronique et maladie parodontale.

Traitement (Fig 125-127)

- Concertation avec le médecin oncologue sur le type de la maladie et le traitement en cours
- Arrêt temporaire du traitement par les Bisphosphonates
- Pour notre cas, un traitement conservateur et chirurgical ont été envisagés (antibiothérapie, Antalgique, bain de bouche, irrigation locale au peroxyde d'hydrogène)
- La patiente a développé des accidents infectieux répétés (tuméfaction mandibulaire gauche)
- Une antibiothérapie type (Amoxicilline /Acide clavulanique +Métronidazole) a été instaurée
- La régression de l'infection a été obtenue après 1mois d'antibiothérapie et soins locaux
- Un drainage cutané a été réalisé
- La patiente a été programmée pour une intervention chirurgicale
- Après 3 mois, la cicatrisation était complète
- 12 mois plus tard, l'apparition d'un 2^{eme} site d'ONM en regard de la 35 qui a irrité le pelvi lingual, ce qui a nécessité une deuxième intervention chirurgicale.

Protocole opératoire de l'acte chirurgical

- Antibioprophylaxie Amoxicilline -Acide clavulanique 2g /j ,1 semaine avant l'acte et poursuite du traitement jusqu'à cicatrisation
- Désinfection de la région causale et anesthésie locorégionale
- Résection osseuse
- Curetage osseux
- Irrigation locale avec piviodone iodée et peroxyde d'hydrogène
- Sutures hermétiques

Recommandations post-opératoires

- Alimentation liquide
- Evaluation de la cicatrisation : contrôle chaque semaine pendant le 1^{er} mois, puis 1fois par 15 jours pendant le 2 mois, ,et 1fois par mois pendant 6 mois.
- Le suivi sera maintenu tous les 4 mois jusqu'à cicatrisation complète de la lésion
- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

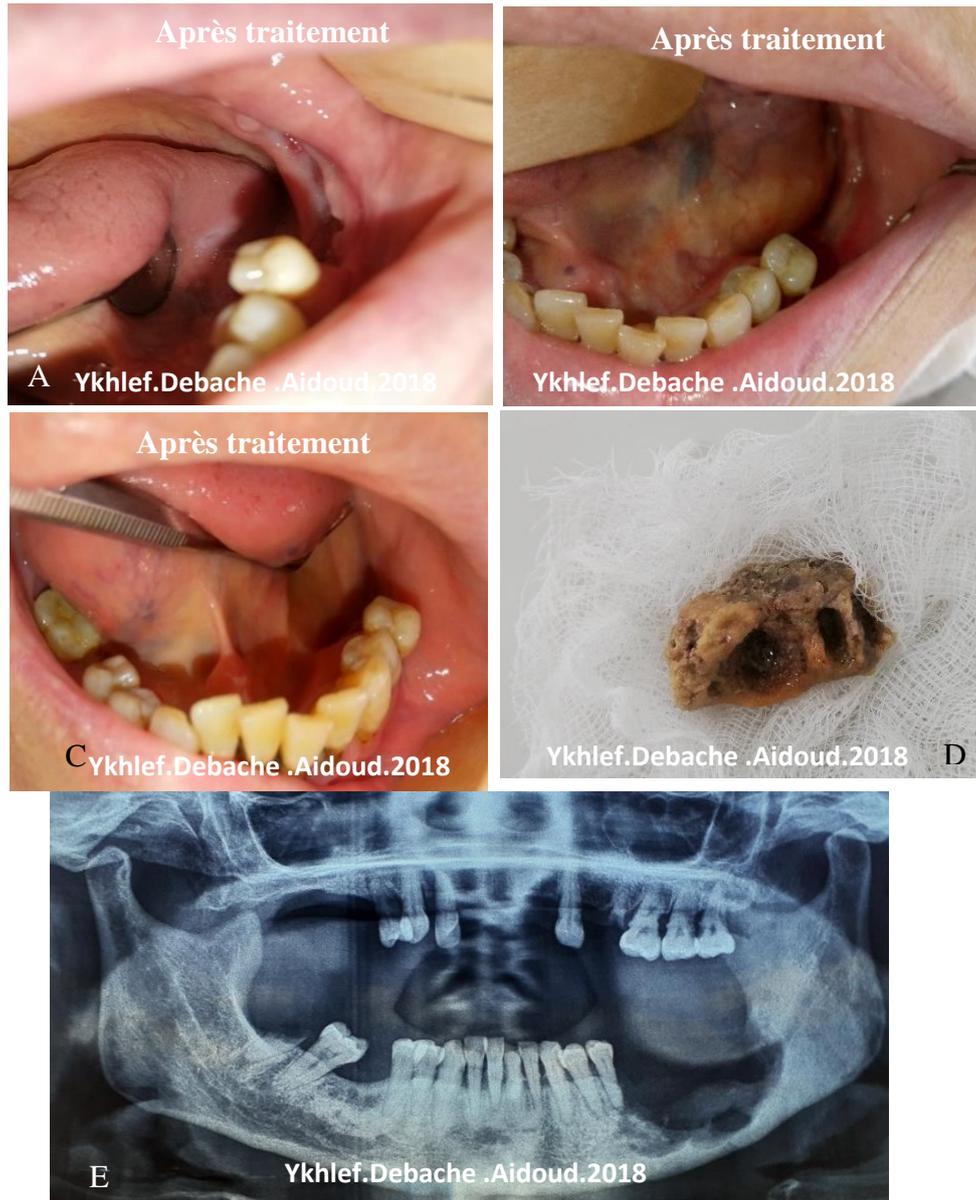


Figure 125: A ,B,C :1^{er} intervention chirurgicale ; séquestrectomie mandibulaire gauche avec cicatrisation complète du site d'ONM ,D- Gros séquestre, E-Radio après sequestrectomie

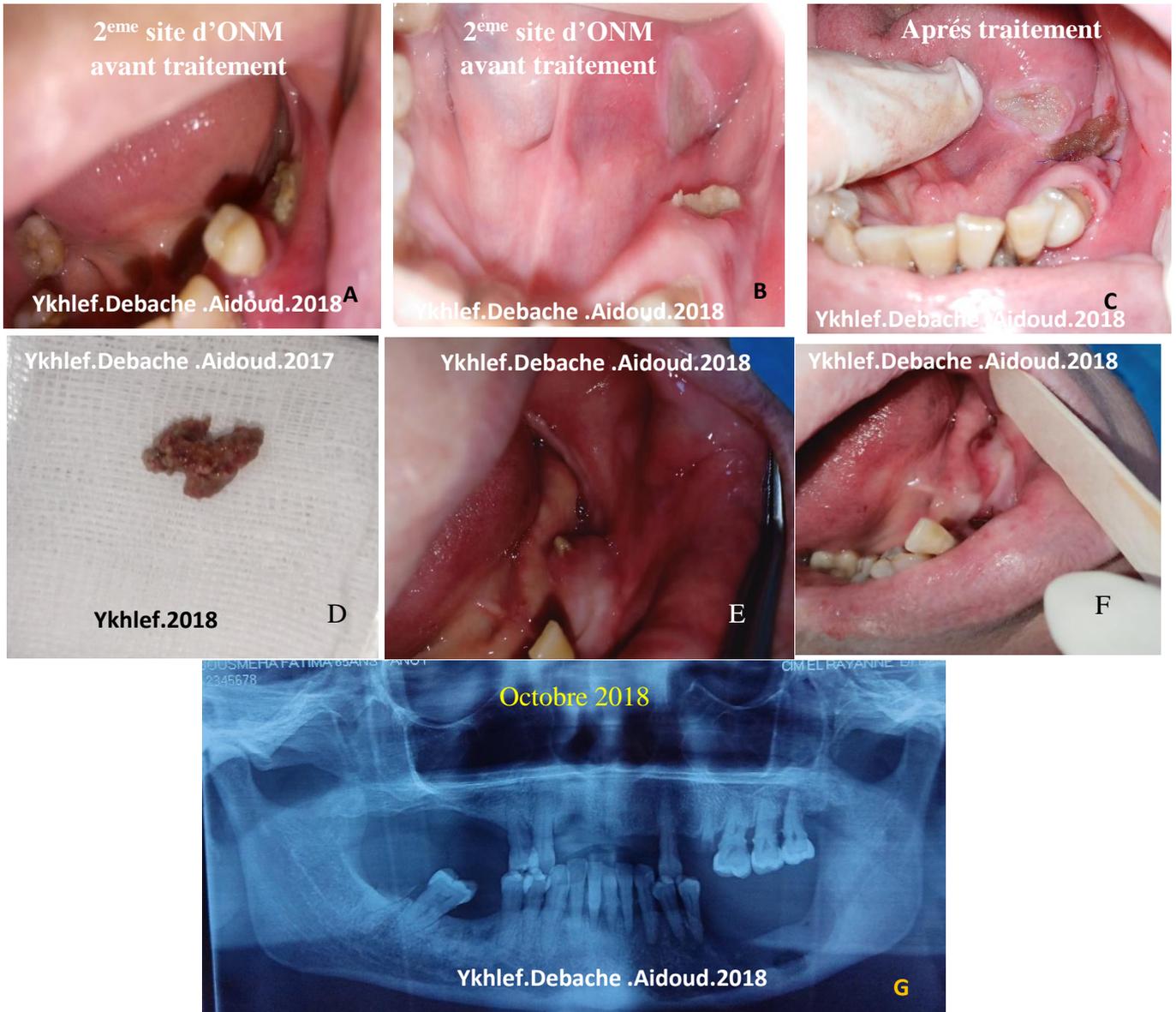


Figure 126 : A ;2^{eme} site d'ONM ,B- Irritation du pelvi lingual par l'os nécrosé ,C ;Sequestrectomie ,D ;Séquestre , E ; F; cicatrisation complète , G ; radio extension de l'ONM vers la région des PM

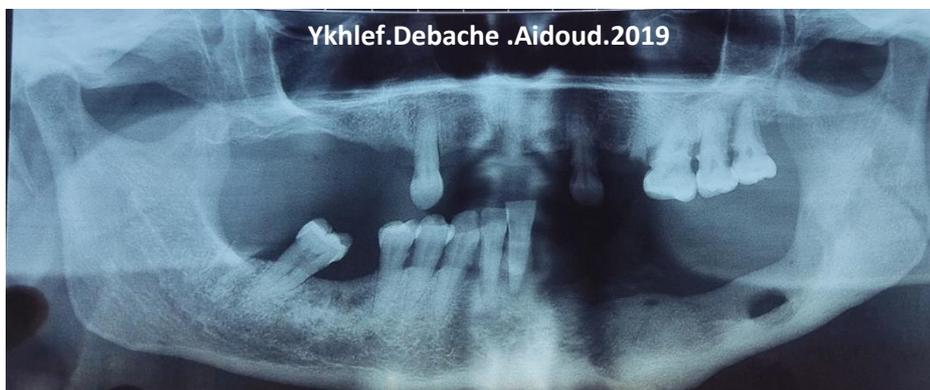


Figure 127: Radiographie OPT de contrôle

Cas clinique N°5 : ONM maxillaire stade 3 sans exposition osseuse

En janvier 2016, BD âgée de 72 ans vient consulter pour un écoulement purulent en regard de la région de la canine supérieure droite

Antécédents

Patiente ayant présenté un carcinome du sein métastatique depuis 2013, sous hormonothérapie (Arimidex 1cp/j 3 mois) et Acide Zolédronique 4mg chaque 28 jours depuis 38 mois

- Diabète type 2 sous Glucophage

Examen endobuccal

- A l'examen endobuccal, on note que la patiente est édentée totale

Examen de la région causale :(Fig 128)

- La patiente relatait une tuméfaction génienne haute, 3 mois après l'extraction de la 13, et 14
- Après 36 cycles d'Acide Zolédronique, et extraction des dents, il y a eu l'apparition d'une tuméfaction endobuccale en regard de la 12, et 13 avec fistule productive



Figure 128: Fistule productive en regard du site de la 12,13

Examen radiographique (Fig 129-130)**Orthopantomogramme :**

- Lyse osseuse en regard du site d'ONM maxillaire droite
- Persistance des alvéoles
- Lyse parodontale

Tomodensitometrie :

- Ostéolyse paramédiane droite de **29× 16 mm** ,avec un séquestre osseux condensé de **32×12×7 mm**
- Effraction de la base de la narine droite (communication bucco-nasale)
- Respect du plancher du sinus maxillaire droit

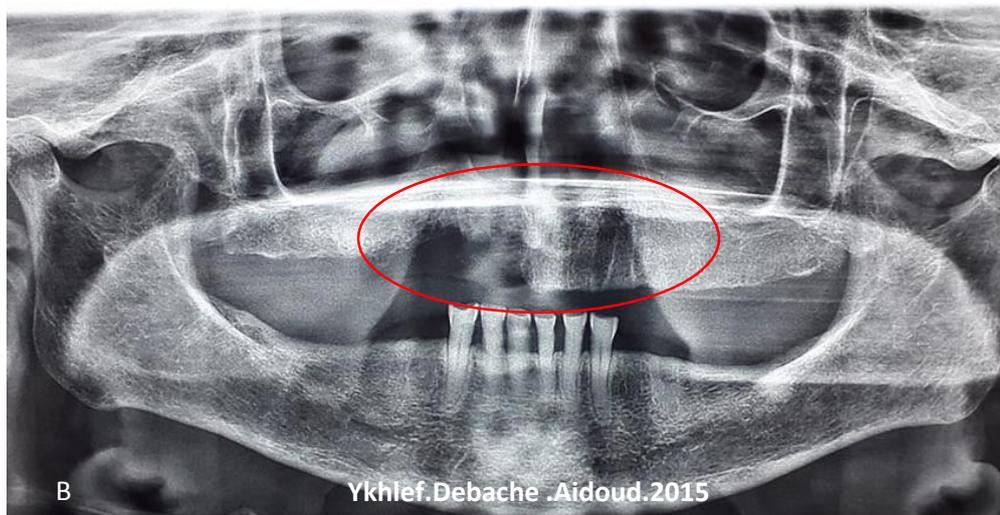
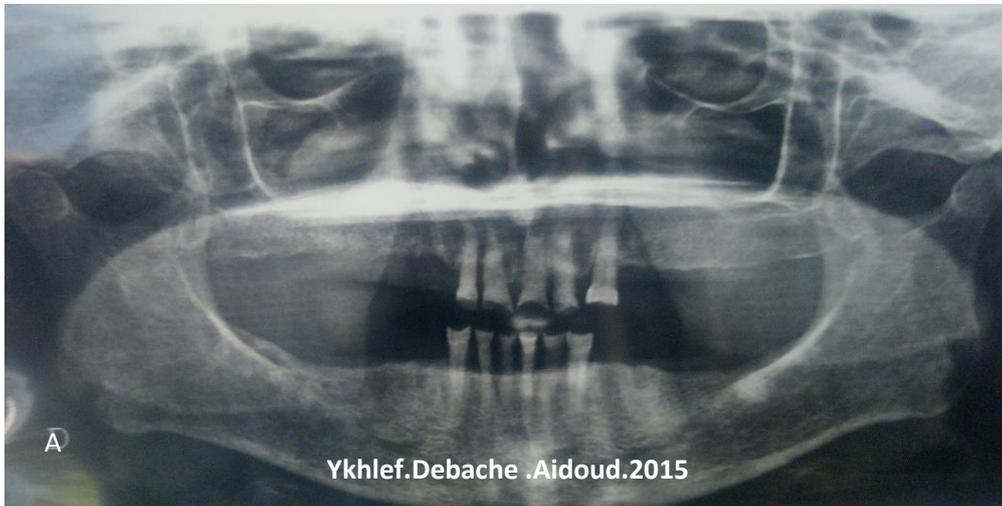


Figure 129 : A-Radio initiale :13 extraite + persistance de l'alvéole 1an après l'extraction , B-site d'ONM :lyse osseuse +persistance des alvéoles de la 12,13

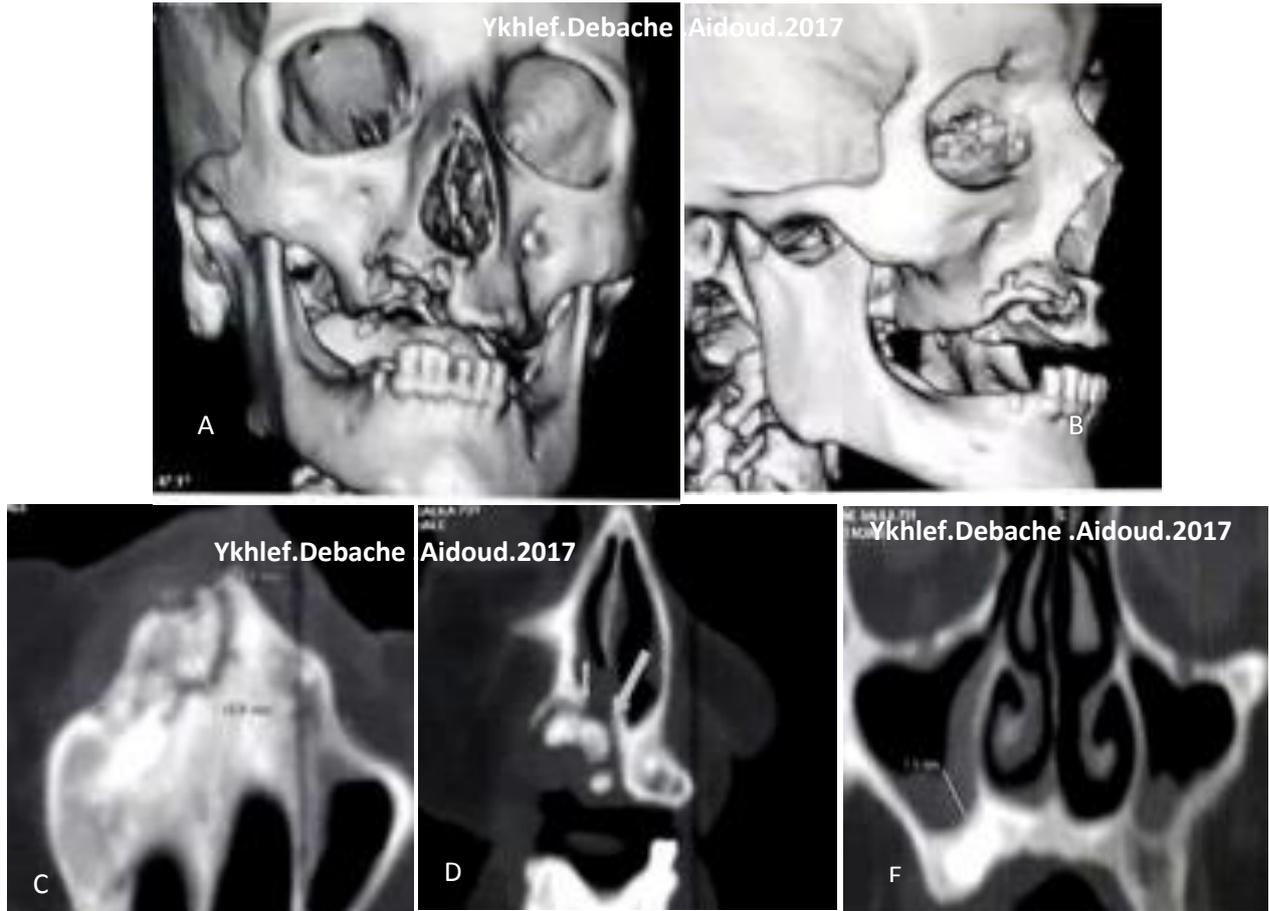


Figure 130 : A,B :ONM droite Reconstruction tridimensionnelle , C :Coupe axiale ,séquestre de 32×12×7 mm,D-Coupe axiale ,effraction de la base de la narine droite ,E- Coupe coronale(CBN)

Examen microbiologique (Fig 131)

Stréptocoques α hémolytiques

Nom: Ben Khroum Prénom: D. H. Age:
 Nature du Prélèvement: ORL Service: SA
 Diagnostic Bactériologique: Staphylococcus aureus

PENICILLINE	S	ERYTHROMYCINE	R
OXACILLINE		SPIRAMYCINE	R
AMOXICILLINE	S	LINCOMYCINE	R
AUGMENTIN		PRISTINAMYCINE	S
CEFAZOLINE	S	TETRACYCLINE	
CEFOXITINE		MINOCYCLINE	
CEFOTAXIME	S	SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETOPRIME	R
IMIPENEM	S	ACIDE FUSIDIQUE	
KANAMYCINE		RIFAMPICINE	
TOBRAMYCINE		VANCOMYCINE	S
GENTAMICINE	R	TEICoplanine	
NETILMYCINE		PEFLOXACINE	
AMIKACINE		CIPROFLOXACINE	R
GENTAMICINE HN		LEVOFLOXACINE	
STREPTOMYCINE HN		OFLOXACINE	
TELITHROMYCINE		CHLORAMPHENICOL	
FOSFOMYCINE	S		

S : sensible, R : résistant, I : intermédiaire.
 Constantine le, D.L. 1.11.10 14

Figure 131 : Antibiogramme

Diagnostic

Le diagnostic est en faveur d'une **ostéonécrose maxillaire droite stade 3** sans exposition osseuse survenue après 34 cycles d'acide Zolédronique et extractions de la 12, et la 13

Traitement (Fig 132-133)

- Concertation avec le médecin oncologue
- Arrêt temporaire de 4 mois du traitement par les Bisphosphonates
- Pour notre cas, un traitement conservateur et chirurgical ont été envisagés
- La patiente a développé des accidents infectieux répétés (tuméfaction mandibulaire gauche)
- La patiente était allergique à la pénicilline, une antibiothérapie type (Biorogyl 1,5MU 4 fois/J, puis Clindamycine 300mg : 2cp 2f/j) a été instaurée
- La régression de l'infection a été obtenue après 1mois d'antibiothérapie et soins locaux (rince bouche, irrigation locale du site avec de la Bétadine buccale et peroxyde d'hydrogène)
- La patiente a été programmée pour une intervention chirurgicale : séquestrectomie + curetage osseux
- 3 mois après l'intervention, la cicatrisation était incomplète avec récurrence
- 7 mois plus tard, extension de l'ONM vers les fosses nasales avec une communication bucco-nasale, ce qui a nécessité une 2^{ème} intervention chirurgicale sous anesthésie générale
- 12 mois plus tard, bonne évolution avec disparition de la fistule productive.

Protocole opératoire de l'acte chirurgical

- Antibio prophylaxie 2g/j, 1 semaine avant l'acte et poursuite du traitement jusqu'à cicatrisation
- Désinfection de la région causale et anesthésie locorégionale
- Résection osseuse
- Curetage osseux
- Irrigation locale avec povidone iodée et peroxyde d'hydrogène
- Sutures hermétiques

Recommandations post-opératoires

- Alimentation liquide
- Evaluation de la cicatrisation : contrôle chaque semaine pendant le 1^{er} mois, puis 1fois par 15 jours pendant le 2 mois, et 1fois par mois pendant 6 mois.
- Le suivi sera maintenu tous les 4 mois jusqu'à cicatrisation complète de la lésion
- Un suivi régulier est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

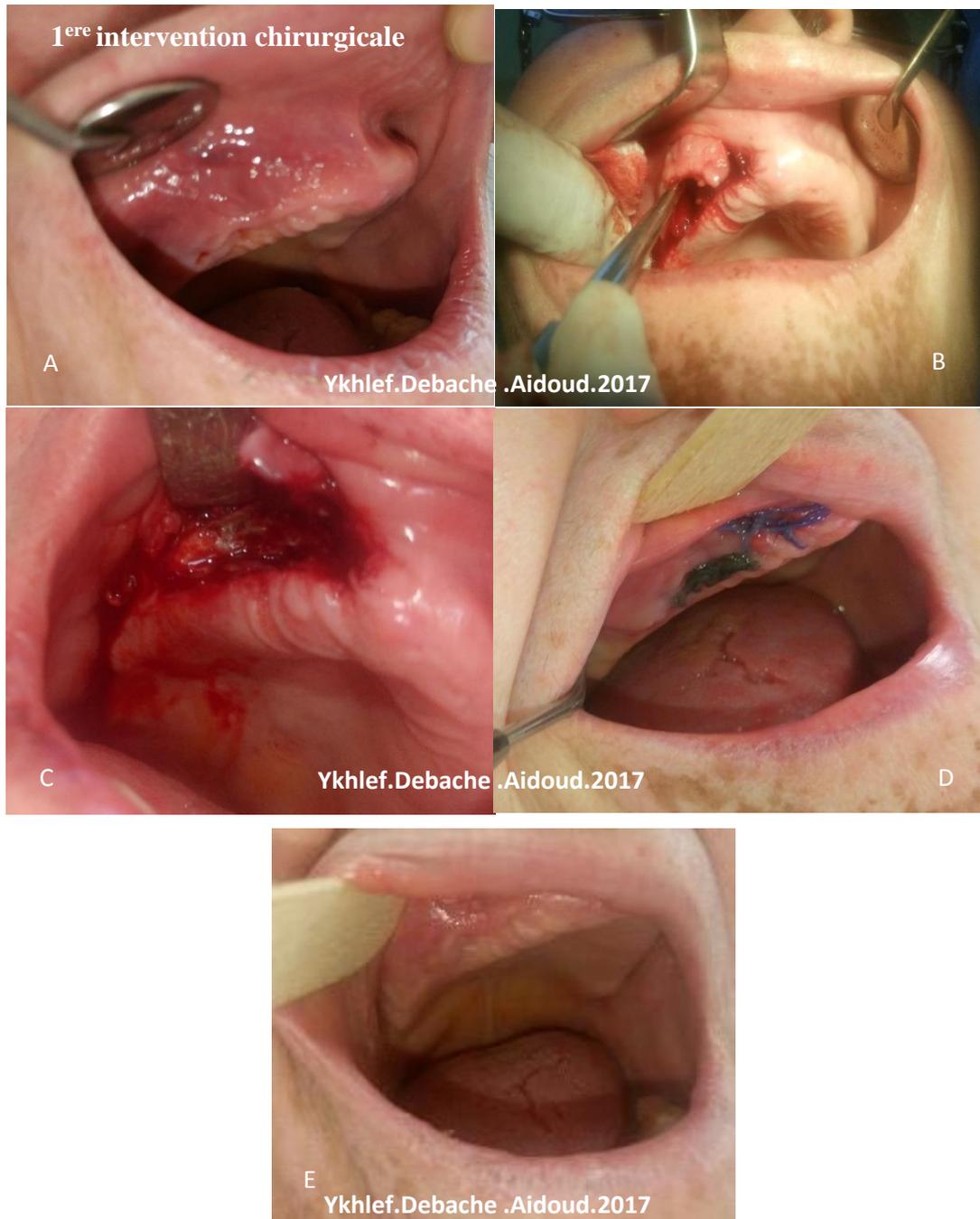


Figure 132 : Illustration des étapes de la chirurgie maxillaire du site de l'ONM sous AL
A-ONM sans exposition osseuse **B-**Incision maxillaire, **C-**Décollement du lambeau +Résection de l'os nécrosé ,**D-**Sutures **E-** Cicatrisation du site après 3mois

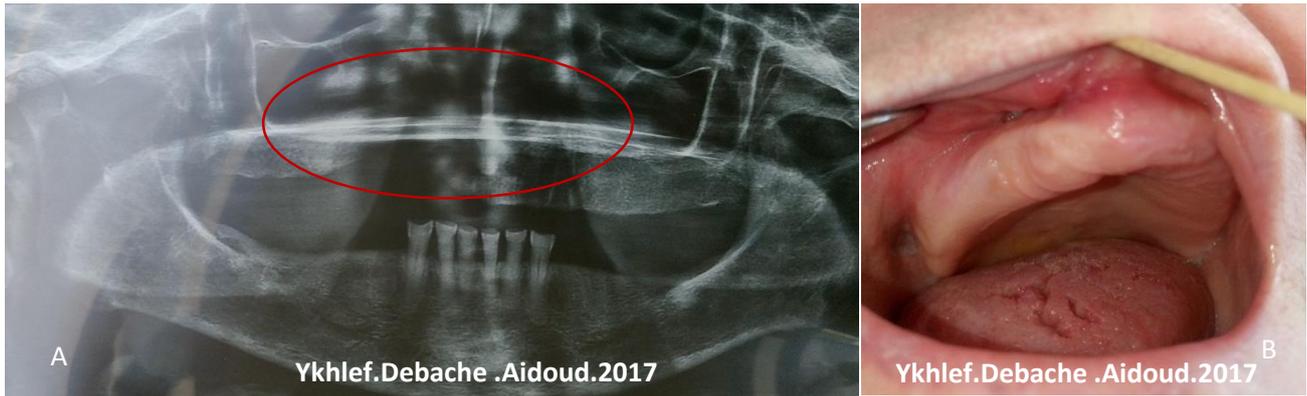


Figure 133 : 2^{ème} intervention chirurgicale de l'ONM sous AG ,
A,Radio de contrôle ,B ;cicatrisation complète avec disparition de la fistule muqueuse

Cas clinique N°6 : Ostéonécrose des maxillaires stade 3

En janvier 2015, NM âgée de 48 ans est orientée par son oncologue pour une dénudation osseuse maxillaire avec chutes spontanées des dents depuis 4 mois.

Antécédents

Patiente ayant présenté un carcinome mammaire métastatique depuis 2005, apparition des métastases osseuses fin 2010, sous hormonothérapie (Arimidex 1cp/j 3 mois, et Acide Zolédronique 4mg chaque 28 jours depuis 40 mois)

- Diabète type 2 sous Novoformine
- HTA sous Bisprolol + Hytacand +Aspegic

Examen endobuccal

- A l'examen endobuccal, on note une très mauvaise hygiène bucco-dentaire, inflammation gingivale généralisée

Examen de la région causale :(Fig 134)

- La patiente relatait une dénudation osseuse maxillaire avec un retard de cicatrisation des alvéoles de la 14,15 après extractions de ces dernières,
- L'ONM est survenue après 40 cycles d'Acide Zolédronique, et extractions des deux prémolaires supérieures.



Figure 134 : Exposition osseuse maxillaire droite

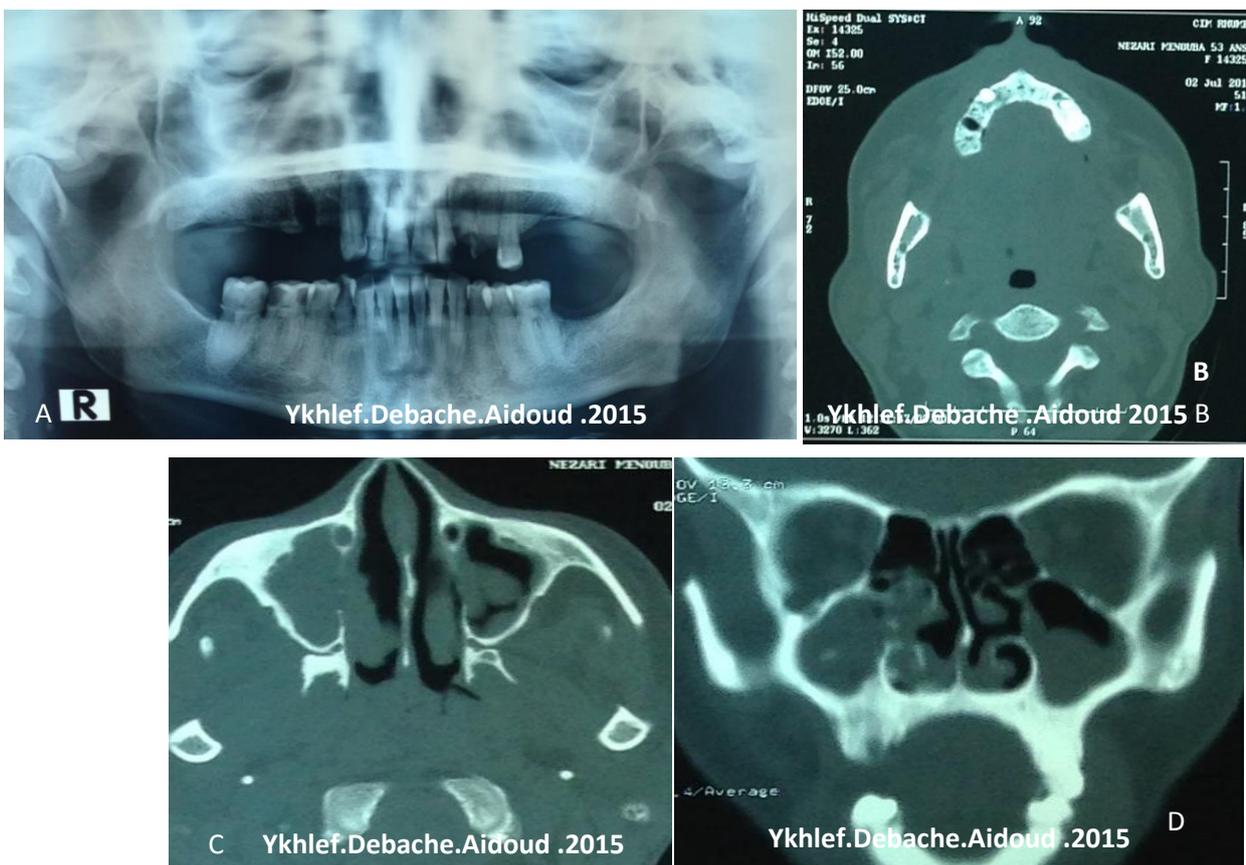
Examen radiographique (Fig 135)

Orthopantomogramme :

- Lyse osseuse en regard du site d'ONM maxillaire droite
- Persistances des alvéoles de la 14,15
- Lyse parodontale généralisée

Tomodensitometrie :

- Ostéocondensation diffuse des os du massif facial avec épaissement du maxillaire supérieur gauche
- Persistence des alvéoles de la 14 ,15
- Comblement du sinus maxillaire droit et gauche



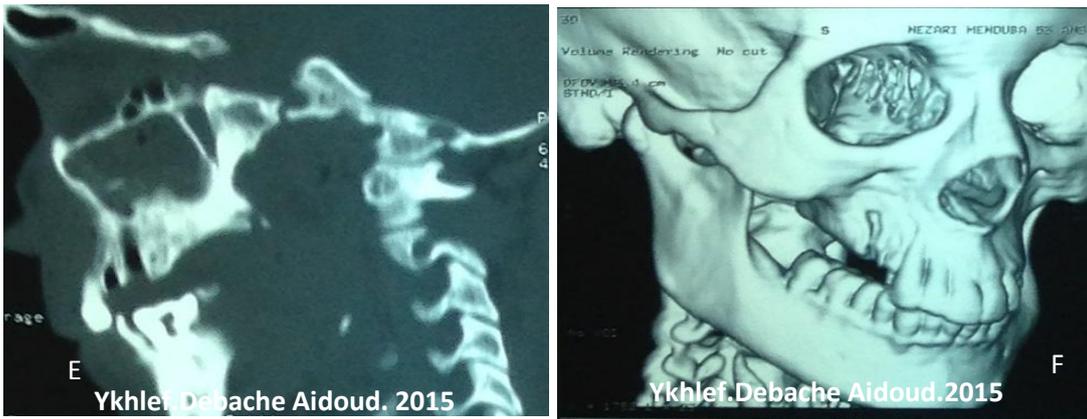


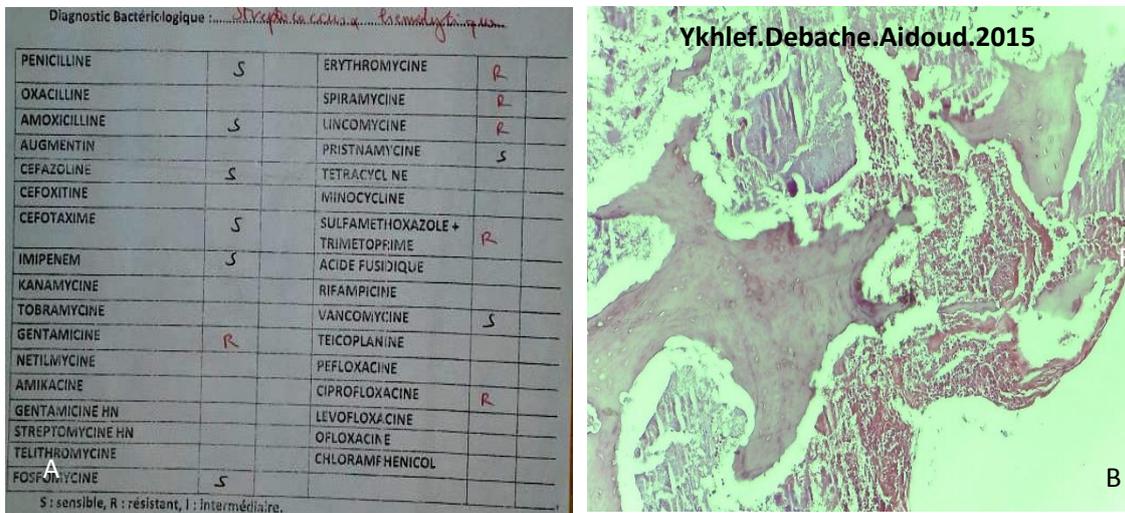
Figure 135: A-B OPT et TDM coupe axiale Persistance des alvéoles de la 14 ,15,1an après l'extraction , C,D coupes axiale et coronale ,atteinte sinusienne , E ,F Coupe sagittale et reconstruction tridimensionnelle:persistance des alvéoles de la 14,et 15

Examen microbiologique (Fig 136)

Streptocoques α hémolytiques

Examen histopathologique(Fig 136)

Nécrose osseuse avec absence de signe de malignité.



Diagnostic Bactériologique : *Staphylococcus aureus, Streptococcus*

PENICILLINE	S	ERYTHROMYCINE	R
OXACILLINE		SPIRAMYCINE	R
AMOXICILLINE	S	LINCOMYCINE	R
AUGMENTIN		PRISTNAMYCINE	S
CEFAZOLINE	S	TETRACYCLINE	
CEFOXITINE		MINOCYCLINE	
CEFOTAXIME	S	SULFAMETHOXAZOLE + TRIMETOPRIME	R
IMIPENEM	S	ACIDE FUSIDIQUE	
KANAMYCINE		RIFAMPICINE	
TOBRAMYCINE		VANCOMYCINE	S
GENTAMICINE	R	TEICOPLANINE	
NETILMYCINE		PEFLOXACINE	
AMIKACINE		CIPROFLOXACINE	R
GENTAMICINE HN		LEVOFLOXACINE	
STREPTOMYCINE HN		OPLOXACINE	
TELITHROMYCINE		CHLORAMPHENICOL	
FOSEFOMYCINE	S		

S : sensible, R : résistant, I : Intermédiaire.

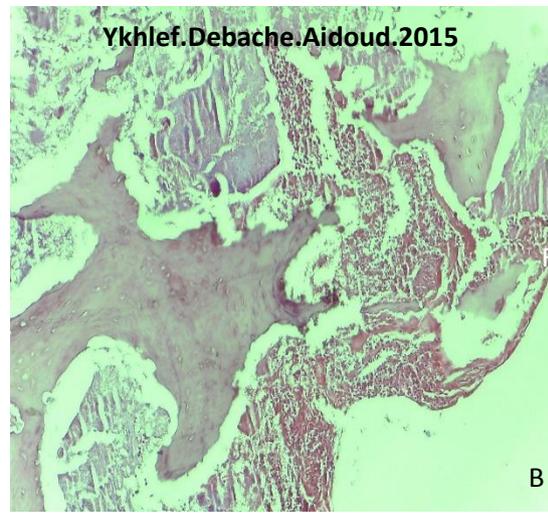


Figure 136 : A- AntibioGramme B- Résultat histopathologique

Diagnostic

Le diagnostic est en faveur d'une **ostéonécrose maxillaire droite stade 3** survenue après 40 cycles d'acide Zolédronique et extraction des deux prémolaires supérieures droites.

Traitement (Fig 137)

- Concertation avec le médecin oncologue
- Arrêt temporaire du traitement par l'acide zolédronique
- Pour notre cas, un traitement médico- chirurgical a été envisagé
- Une antibiothérapie type (Amoxicilline + acide clavulanique + Métronidazole) a été instaurée
- La régression de l'infection a été obtenue après 1mois d'antibiothérapie et soins locaux (rinse bouche, irrigation locale du site avec de la Bétadine buccale et peroxyde d'hydrogène)
- La patiente a été programmée d'abord pour une résection osseuse incomplète
- Puis, pour une maxillectomie sous anesthésie générale

Protocole opératoire de l'acte chirurgical

- Antibio prophylaxie 2g /j, 1 semaine avant l'acte et poursuite du traitement jusqu'à cicatrisation
- Désinfection de la région causale et anesthésie générale
- Résection chirurgicale
- Curetage osseux
- Irrigation locale avec piviodone iodée et peroxyde d'hydrogène



Figure 137: A;ONM maxillaire droite **,B** ; résection osseuse **C,D** ;maxillectomie sous AG (après traitement)

Cas clinique N°7 :ONM dûe à une infection dentaire

Il s'agit de DM âgée de 45 ans orientée par son oncologue pour une tuméfaction mandibulaire droite en regard de la 45 ,46

La patiente ayant présenté un carcinome du sein métastatique depuis 2014, apparition des métastases osseuses fin 2010, sous hormonothérapie (Arimidex 1cp/p 3 mois), et Acide Zolédronique 4mg chaque 28 jour depuis 45 mois

L'examen endobuccal : on note une mauvaise hygiène bucco-dentaire, et inflammation gingivale généralisée

L'examen de la région causale (Fig 138)

La patiente relatait des accidents infectieux répétés en regard de la 45,46

L'ONM est survenue après 45 cycles d'Acide Zolédronique, et une infection dentaire (racines gangrénées de la 45 et 46).

La radio panoramique a révélé la présence des racines de la 45, 46

La TDM montrait une ostéocondensation de la branche horizontale de la mandibule droite avec réaction périostée des deux versants(image en double contour).

Le traitement suggéré est un traitement médico-chirurgical (**Fig 138**)

Traitement médical

- Pyostacine 500mg 1cp 3f/j pd 15 jours + Xamadol
- Bain de bouche antiseptique à base de sérum +Bétadine buccale
- Arrêt définitif de l'acide zolédronique

Traitement chirurgical :

Extractions des racines + curetage osseux

Evolution : Cicatrisation de la lésion

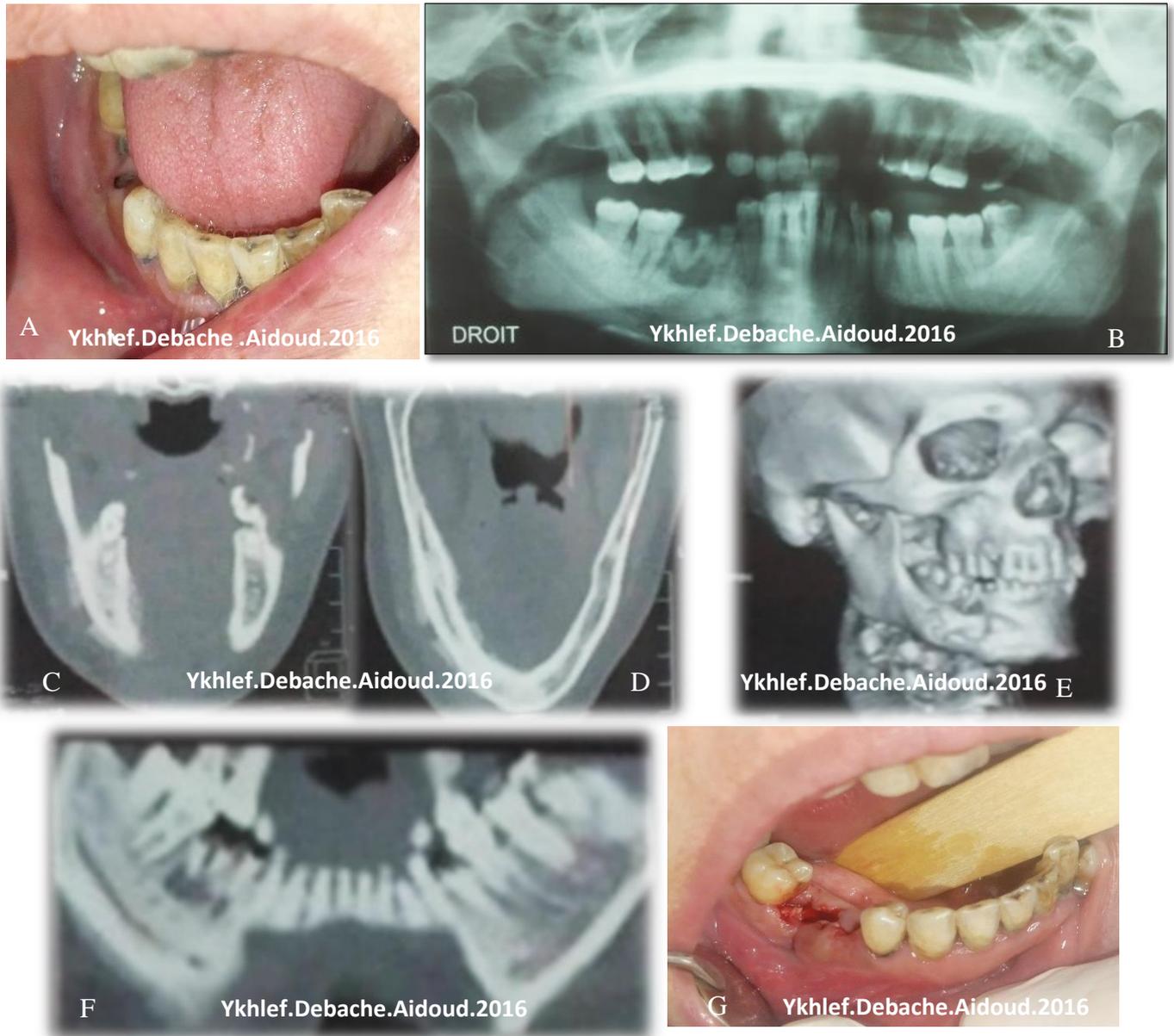


Figure 138 : A ;ONM mandibulaire droite ,B ;OPT racines de la 45 ,46 ,C,D ; TDM, Coupe axiale ;ostéocondensation de la branche horizontale+ image de double contour, E, F ;3D et panorex image radiolaire appendue à l'apex de la 45,46, F ; après extractions dentaires

Cas clinique N° 8 : ONM stade 2 dûe à une prothèse traumatisante

Il s'agit de AG âgée de 69 ans, orientée par un confrère pour une dénudation mandibulaire gauche.

Le début de l'affection remonte à 6 mois marquée par l'apparition de douleurs au niveau de la région mandibulaire gauche .

Antécédents

La Patiente ayant présenté un carcinome du sein métastatique depuis 2011, traitée par mastectomie + curage axillaire, chimiothérapie (3FAC + 3Taxotère +Cyclophosphamide), radiothérapie 45 gray , hormonothérapie (Femera pendant 2 ans), et Acide Zolédronique 4mg chaque 28 jour depuis 8 mois.

L'examen endo-buccal (Fig 139)

A révélé une exposition osseuse mandibulaire de 1/0.5 cm de diamètre très douloureuse, l'os exposé jaunâtre ou grisâtre, et la pression fait sourde du pus.

La muqueuse en périphérie est érythémateuse, œdématiée, et les bords sont nets et soulevés. La radiographie panoramique a révélé une zone de raréfaction osseuse au niveau de la région mandibulaire gauche proche de la crête.

Traitement (Fig 139)**Traitement médical**

- Amoxicilline + Métronidazole : 2g/j + 1g/j avant et après l'acte chirurgical jusqu'à cicatrisation
- Bain de bouche antiseptique
- Arrêt définitif de l'acide zolédronique

Traitement chirurgical :

Séquestrectomie + curetage osseux

Evolution : cicatrisation complète du site d'ONM



Figure 139 : A,B :ONM mandibulaire gauche avant et après le traitement

DISCUSSION

4. Discussion

4.1. Nature de l'étude

Pour valoriser notre travail, nous avons choisi un sujet d'actualité inclus dans le cadre de la recherche clinique et santé publique

Le domaine d'application des résultats de la présente étude :

Sur le plan enseignement : amélioration des connaissances sur cette complication pour les médecins dentistes généralistes et spécialistes.

Sur le plan santé publique : optimisation de la prise en charge rationnelle de cette complication au niveau de différentes structures de santé.

Pour répondre à cette problématique, nous avons choisi une étude prospective qui s'est déroulée au sein du service de pathologie et chirurgie buccales durant une période de 60 mois.

Cette étude prospective retient les patients sous Bisphosphates ayant développé des ostéonécroses des maxillaires induites par les BPs diagnostiquées selon des critères cliniques déjà décrits précédemment. Les critères les plus souvent présents et décrits dans le questionnaire ou fiche clinique sont la fistule muqueuse, l'alvéole non cicatrisé, l'absence de cicatrisation après 8 semaines de traitement et exposition osseuse.

Cette étude nous a permis de répondre à certaines questions, notamment l'incidence de l'ONM dans quelques wilayas de l'Est Algérien, et les facteurs de risque prédisposant à la survenue de cette complication.

La prise en charge rationnelle de l'ONM nécessite une décision réfléchie et documentée
Une multitude d'approches thérapeutiques ont été rapportées dans la littérature pendant les deux dernières décennies. Néanmoins, chaque patient a une approche multidimensionnelle personnalisée.

4.2. Taille de l'échantillon

Dans notre étude, la taille de l'échantillon recrutée, au sein du service de pathologie et chirurgie buccales était au nombre de 100 patient ,48% patients originaire de Constantine et le reste 52% originaire des autres wilayas de l'Est.

La présente étude concorde avec les études retrouvées dans la littérature :

Boonypakorn et al 2008 ^[277] ont réalisé une étude prospective au niveau du département de chirurgie orale et radiologie dentaire en Allemagne ,sur un échantillon de 80 patients présentant un MM, un cancer du sein, et autres tumeurs malignes, 22 patients ont développé l'ONM .

Badros et ses collaborateurs en 2006 ^[165] ont mené une étude rétrospective au niveau du centre anti-cancer, Université du Maryland aux Etats Unis, sur 90 patients présentant MM, 22 patients ont développé l'ONM.

Zervas et ses collaborateurs 2006 ^[175] ont réalisé une étude prospective portant sur 303 patients dans le département d'hématologie en Grèce, seuls les patients qui ont reçu des BPs ont développé l'ONM.

Baqain et al 2010 ^[278], ont réalisé une étude prospective portant sur 41 patients dans le département de chirurgie orale et maxillo-faciale en Jordanie, seuls 4 patients ont développé l'ONM.

Hoefert et al 2011^[279], ont menée une étude rétrospective cohorte sur un échantillon de 46 patients présentant un cancer du sein, du poumon, MM, du rein, et de la prostate.

Mucke et al 2011 ^[280], ont mené une étude prospective au niveau du département de chirurgie orale et maxillo-faciale en Allemagne , sur un échantillon de 108 patients présentant un cancer du sein, du poumon, de la prostate, du poumon, et du rein .

Ferlito et al. 2012^[254],ont menée une étude observationnelle longitudinale sur un échantillon de 94 patients dans le département de chirurgie orale de l'Italie

Lerman et al 2013^[281] ont mené une étude rétrospective cohorte sur un échantillon de 97 patients présentant un cancer du sein, du poumon, MM, de la prostate, du rein, cancer du col de l'utérus dans le département de médecine orale au Etats Unis.

Mozzati et al 2012 ^[274] ont mené une étude rétrospective sur un échantillon de 32 patients présentant un cancer du sein, du poumon, MM, de la prostate, et cancer de l'ovaire, dans le département de physiopathologie clinique.

Bedogni et al 2011 ^[282] ont mené une étude prospective sur un échantillon de 30 patients entre juin 2004 et Juin 2009, dans le service de chirurgie orale et maxillo-faciale .

Dannemann et al .2006 ^[182] ont réalisé une étude sur 23 cas d'ONM, dans le département de chirurgie maxillo-faciale en Suisse.

4.3. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

Pour rappel, notre échantillon comprend 100 patients dont 89 % de femmes et 11% d'hommes. Le sexe ratio = 0.12.

La moyenne d'âge de nos patients était de **53,76 ans ± 9,50** ans avec des extrêmes de 40-80 ans .La population porte sur des groupes de différents niveaux socioprofessionnels. 44% de des patients présentaient une pathologie sous-jacente , **93%** des patients présentaient des métastases osseuses des cancers du sein, de la thyroïde, du poumon, du col de l'utérus, de

la prostate, 2% MM, 4% ostéoporoses cortico-induite et post-ménopausique, et 1% maladie de Paget ont été pris en charge au service de pathologie et chirurgie buccales de Constantine. Quatre-vingt-huit pourcent des cas recevaient la chimiothérapie, 66 % des cas recevaient la radiothérapie, 92 % recevaient l'hormonothérapie pour leurs tumeurs malignes.

Quatre-vingt-quatorze pourcent des patients atteints de cancer ont été traités par l'acide zolédronique, 1 cas par Pamidronate, 2 cas atteints d'ostéoporose cortico-induite ont été traités par l'acide zolédronique IV, 2 cas atteints d'ostéoporose post-ménopausique ont été traités par l'acide Alendronique (Fosamax), et l'acide Risédronique par voie orale, et 1 cas atteint de maladie de Paget a été traité par Aclasta IV. La durée d'administration des AminoBPs était de 19 ± 13.62 mois (2- 64 mois).

Quatre-vingt-dix pourcent des patients examinés déclaraient de ne pas être informés par leurs médecins prescripteurs de BPs sur cette complication et sur la nécessité d'un suivi régulier de leur santé buccodentaire.

L'ONM est survenue chez 44% des cas, à la suite des extractions dentaires et l'administration de l'acide zolédronique. Le traitement préconisé était un traitement conservateur et chirurgical avec un taux de réussite de 66% des cas. Les caractéristiques de la population de l'étude étaient cohérentes avec certaines données retrouvées dans la littérature. Néanmoins, l'âge médian était plus précoce au moment de diagnostic de l'ONM 53 ans à celui retrouvé dans les études Européennes, Australiennes, Américaines, Asiatiques. L'utilisation fréquente de l'acide zolédronique pour les métastases osseuses des tumeurs malignes et les d'extractions dentaires ont été rapportées par la plupart des études cités ci-dessous.

4.4 Aspects épidémiologiques

4.4.1 Incidence de l'ONM

Dans la présente étude, nous avons remarqué une augmentation continue de l'incidence cumulée, elle est estimée à 44 %.

Cette incidence signifie que 4,4 patients sur 10 sont atteints d'ONM

Pour valoriser notre travail nous avons calculé la densité d'incidence

- La densité d'incidence est de **0.32 personnes/année**, c'est-à-dire qu'une personne sous Biphosphonates a une chance sur trois de développer une ONM durant l'année.

Dans la littérature, la densité d'incidence a été rapportée par **Mavrokoki et al 2007**, elle est de 1 sur 11 à 15 cas. Nos résultats sont supérieurs à cette étude.

4.4.1.1. Comparaison des résultats obtenus de notre étude avec les données épidémiologiques de la littérature

A l'issue de notre travail, l'incidence de l'ONM est de 44 %.

Afin de comparer nos résultats obtenus avec les données épidémiologiques de la littérature à travers les cinq continents, nous avons effectué notre recherche dans les bases de données générales : Pub Med/Medline, Scopus, Google scholar, publiées entre 2003 et 2021.

Nous avons trouvé 1833 études après activation des filtres sur la base de donnée Pub-Med, nous avons retenu 80 études pertinentes axées sur l'incidence des ONM chez les patients à risque élevé et à risque faible.

Selon la revue de littérature actuelle, l'incidence de l'ONM dans la population générale est inconnue. Cependant, Plusieurs études menées dans plusieurs départements de médecine buccale et chirurgie maxillo-faciale dans le monde ont permis de mettre en évidence l'incidence de l'ONM.

Les incidences rapportées varient selon les auteurs, le type d'étude, l'année de publication, l'échantillon, les critères de diagnostic de l'ONM, les métastases osseuses des tumeurs malignes ou maladies bénignes, le type de la molécule utilisée, la dose cumulée, et la durée d'exposition.

Tableau 42 : Etude de l'incidence dans les pays Maghrébins et Africains

Auteurs	Pays	Année	Nombre de la population étudiée	Type d'étude	Nombre de patients atteints de BRONJ	Incidence
Khalfi ^[283]	Maroc	2017	36	Rétrospective	/	9,13%
Notre étude	Constantine Algérie	2022	100	Prospective	44	44%

Tableau 43 : Etude de l'incidence dans les pays du continent Européen

Auteurs	Pays	Année	Type d'étude	Nombre de la population étudiée et cas d'ONM	Incidence
Ruggiero ^[93]	Italie	2004	Etude rétrospective	63	/
Bamias et al. ^[178]	Grèce	2005	Rétrospective	17/252	9,9% MM 2,9% Kc du sein 6,5% Kc de la prostate
Van denwynaert et al. ^[312]	Belgique	2006	Etude rétrospective	/	1,5%
Zervac et al. ^[175]	Grèce	2006	Etude rétrospective	28/254	11%
Dimopoulos et al. ^[166]	Grèce	2005	Etude prospective	15/202	12,5%
Boonyapakorn et al. ^[277]	Allemagne	2008	Etude prospective	22/80	28%
Vahntsevanos et al ^[286]	Grèce	2009	Etude de cohorte longitudinale	1621	8,5% MM, 3,1% sein 4,9% Prostate
ANSM ^[277]	Paris	2007	/	/	0,8-12%
Lazavorici et al. ^[255]	Israël	2010	Etude prospective	18/78	5 % 18 %
Fizazi et al. ^[285]	Paris	2011	Etude randomisée en double aveugle	1904 : 950 sous Deno 951 sous Z	1% et 1% Zolédronate (1 ^{ere} , 2 ^{eme} année) 1% et 2% Deno
Coleman et al. ^[284]	Royaume-Uni	2011	Etude randomisée phase III	1665 Z 1667 Contrôle	0,7%
Otto et al. ^[308]	Allemagne	2011	Etude cohorte		7,8%
SFCOSCMF ^[113]	Paris	2013	/	/	1-10%
Rogers et al. ^[119]	Royaume-Uni	2015	Etude prospective	383	8,2 à 12,8 cas/ million / an

Manfredi et al. ^[287]	Italie	2017	Etude rétrospective longitudinale	17/156	10,89%
Loyson et al. ^[288]	Belgique	2018	Etude rétrospective	20/229 24/240	6,7% Z 10% Deno
Nicolatou-Galitis et al. ^[114]	Grèce Danemark Portugal USA	2019	Etude prospective Etude rétrospective	/	0,5 -1,5% 0,001-0,01%
Hallmer et al. ^[115]	Suède	2020	Etude cohorte prospective	16/242	4,1% Z 13,6% Deno
Notre étude	Constantine Algérie	2022	Etude prospective	44	44%

Tableau 44 : Etude de l'incidence dans les pays du continent Américain

Auteurs	Pays	Année	Type d'étude	Nombre de la population étudiée et cas d'ONM	Incidence
Marx ^[1]	USA	2003	Série de cas	36 cas	
Marx et al. ^[130]	USA	2005	Etude prospective	119	
Durie et al. ^[107]	USA	2005	Enquête postale	65/1203(904 MM+ 299 Kc sein)	10 % sous Zométa 4 % sous Pamidronate
Woo et al. ^[108]	USA	2006	Revue systématique	368	6-10%
Badros et al. ^[161]	USA	2006	Etude rétrospective	22/90	24%
Murad et al. ^[318]	USA	2007	Etude rétrospective	2/1951	0,1%
Kholsa et al. ^[101]	USA	2007	Groupe d'expert de l'ASBMR	/	1à 10%
Wang et al. ^[294]	USA	2007	Etude rétrospective	15/447	3,36%
Hoff et al. ^[109]	USA	2008	Etude rétrospective	29/4019 1338 Kc du sein 548 MM	1,2% kc du sein 2,4% MM
Hess et al. ^[187]	USA	2008	Revue systématique	99	0,00- 0,28%
Mauri et al. ^[295]	USA	2009	Méta-analyse	13/5132 sous Zoléd 5382 sous placebo	0,24% 0,018%
Stopeck et al. ^[111]	USA	2010	Etude randomisée double aveugle	1026 sous Deno 1020 sous Zole	0,5%, 1,2 %,1,4% Zolé (1,2, 3 ^{eme} année) 0,8%, 1,9%,2% sous Deno
Henry et al. ^[304]	USA	2011	Etude randomisée double aveugle	1776 Cancers avancés	1,3% sous Zolé 1,1% sous Denosu
Khan et al. ^[296]	Canada	2011	Enquête postale	32 cas	0,442% (443 par 100000)
Saad et al. ^[297]	Canada	2012	Essai randomisé contrôlé phase III	5723 sous Z et Deno 89 cas d'ONM	1,8% sous Deno 1,2% sous Z
AAOMS ^[94]	USA	2014	/	/	1% (100 cas /10000 patients)

Rodrigues et al. ^[176]	Amérique du Sud	2015	2/324	0,6% Z	3%
Khan et al. ^[249]	Canada	2015	Revue systématique	/	1-15% sous Z
Raje et al. ^[298]	USA	2018	Etude randomisée contrôlée ,double placebo, phase III	24/ 852 Z 35/850 Deno	3% Z 4% Deno
Gralow et al. ^[299]	USA	2020	Essai randomisé phase III	6097	1,26 % Z 0,36% Clo 0,77 Iban
Srivastava et al. ^[300]	USA	2021	Revue systématique Méta-analyse	12 études	5% Z 4% Deno
Kizub et al. ^[317]	USA	2021	Etude prospective randomisée	48/6018	1,26% Z
Notre étude	Constantine Algérie	2022	Etude prospective	44/100	44%

Tableau 45: Etude de l'incidence dans les pays Asiatiques

Auteurs	Pays	Année	Type d'étude	Nombre de la population étudiée et cas d'ONM	Incidence
Yoneda et al. ^[161]	Japon	2010	Recommandations	/	1-2%
Baqain et al. ^[278]	Jordanie	2010	Etude observationnelle	4/41	9,7%
Yamazaki et al. ^[289]	Japon	2012	Etude de cohorte	3216 dont 126 sous BPs 3090 patients sans BPs 5 /126	3,9%
Yuh et al. ^[290]	Taiwan	2014	Etude cohorte	958136	4,4 et 73,5 pour 10000 personnes-année
Huang et al. ^[1291]	Chine	2015	Etude cohorte	1655/19399	12,72 %
Sanker et al. ^[292]	Inde	2018	Etude rétrospective	15/183	8,1%
Ikesue et al. ^[293]	Japon	2021	Etude observationnelle	34/374	4,4% Z vs 12,6% Deno 55mois
Notre étude	Constantine Algérie	2022	Etude prospective	44/100	44%

Tableau 46 : Etude de l'incidence en Océanie

Auteurs	Pays	Année	Type d'étude	Nombre de la population étudiée et cas d'ONM	Incidence
Mavrokoki et al. ^[173]	Australie	2007	Enquête postale	158	6,67 à 9,1%
Kuncher et al. ^[301]	Australie	2009	Etude prospective	15/222	6,75%
Reid et al. ^[302]	Nouvelle-Zélande	2011	Etude longitudinale	7500	2-11% MM 1-7% kc sein 6-15% kc prostate
Notre étude	Constantine Algérie	2022	Etude prospective	44/100	44%

***Comparaison avec les études Maghrébines et Africaines**

Nous avons obtenu une seule étude marocaine de **Khalfi et coll en 2019** ^[283] publiée dans le Journal African of Dentistry/Implantology, et qui a estimé l'incidence à 9,1%

Nos résultats sont supérieurs aux résultats obtenus de cette étude.

***Comparaison avec les études épidémiologiques Européennes**

En Europe l'incidence de l'ONM varie selon les pays. Elle est faible au Royaume uni selon l'étude randomisée de phase III, multicentrique menée par **Coleman et ses collaborateurs en 2011** ^[284], sur 3360 femmes présentant un cancer du sein stade II/III, 11 cas ont développé l'ONM, l'incidence rapportée était de 0,7%. (le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'acide zolédronique par rapport au groupe contrôle, le schéma thérapeutique suivie était le suivant :six doses dans les 6 premiers mois, huit doses dans les 24 mois suivants et cinq doses dans les 30 derniers mois).

L'étude randomisée en double aveugle réalisée par **Fizazi et al. 2011** ^[285] en France portant sur 1904 patients dont 950 sous Denosumab et 951 sous Zolédronate ont rapporté une incidence faible de 1% après une durée de 20,7 mois.

L'incidence reste toujours faible et varie entre 0,5-1,5% selon l'étude européenne de **Nicolatou-Galitis et ses collaborateurs en 2019** ^[114].

L'incidence augmente au fur à mesure et atteint 4,1% selon l'étude récente de **Hallmer et coll. 2020 en Suède**. ^[115]

L'étude de **Dimpouloulos et al en 2006** ^[183] en Grèce, a rapporté une incidence de 7,4%

L'étude prospective de **Bamias et ses collaborateurs en 2005** ^[166] était la première à mettre en évidence le risques cumulé de développer l'ONM chez les patients ayant reçu de l'acide zolédronique seul versus ceux ayant reçu Pamidronate seul ou suivi de l'acide zolédronique.

Le risque était de 1 % au cours de la première année de traitement, passant à 21 % à 3 ans pour l'acide zolédronique, alors que le risque chez les autres groupes était de 0 % pendant les 2 premières années, passant à seulement 7 % après 4 ans de traitement. L'incidence rapportée était de 6,7% pour toutes les tumeurs et 9,9 % pour le MM.

L'étude de **Zervac et ses collaborateurs en 2006** ^[175] a révélé une incidence élevée de 11%.

L'étude de **Vahtsevanos et al** ^[286] en 2009, réalisée sur un grand échantillon a rapporté une incidence de 8,5% pour le MM, 3,1% pour le cancer du sein et 4,9% pour le cancer de la prostate.

L'étude rétrospective réalisée par **Manfredi et al 2017 en Italie** ^[287] a rapporté une incidence de 11%.

L'étude menée par **Loyson et ses collaborateurs en 2018**^[288] en Belgique a estimé l'incidence à 6,7% chez les patients sous zolédronate.

L'étude de **Lazarovici et al. En 2010**^[225] en Israël, a rapporté une incidence supérieure que celle de Zervac estimée à 18% .

L'étude **prospective de Boonyapakorn et al 2008**^[277] **en Allemagne** , a rapporté une incidence très élevée de 28% (22 cas d'ONM sur 80 patients) chez les patients sous BPs IV pour des tumeurs malignes, le temps médian d'exposition dans le groupe ONM était 32 mois, comparé à 27 mois chez les patients sans ONM, selon le même auteur , l'utilisation à long terme des BPs plus de 25 mois augmente le risque de développement de l'ONM .

Pour les deux dernières études européennes, nous avons remarqué que l'incidence est élevée par rapport aux autres études.

Nos résultats sont supérieurs à toutes ces études cités précédemment.

***Comparaison avec les études épidémiologiques Asiatiques**

Nous avons remarqué peu d'études en Asie, et le taux d'incidence de l'ONM ne dépasse pas 10% par rapport aux études Européennes.

L'étude menée par **Yoneda et ses collaborateurs en 2010**^[161] **au Japon** a rapporté une incidence de 1-2%

En Jordanie, **Baqain et ses collaborateurs en 2010**^[278] ont rapporté une incidence de 9,7%

L'étude menée par **Yamazaki et coll en 2012 au Japon**^[289] a estimé l'incidence de l'ONM à 3,9 %.

L'étude cohorte de **Yuh et al .2014**^[290] a révélé que l'incidence de l'ONM est de 4,4 -73,5 pour 10000 personnes-année.

Huang et coll en 2015^[291] en Chine ont estimé l'incidence à 1,5%.

L'incidence la plus élevée a été rapportée par **Sanker et ses collaborateurs**^[292] **en 2018** en Inde, estimée à 8,1%.

Une autre étude récente rétrospective de **Ikesue et collaborateurs en 2021**^[293] **au Japon** ont révélé une incidence de 4,4% chez les patients sous Zolédronate et 12,6% chez les patients sous Denosumab.

Dans notre étude, nos résultats sont supérieurs aux résultats obtenus de ces études cités ci-dessus.

*** Comparaison avec les études épidémiologiques Américaines**

-En Amérique du nord, les incidences rapportées varient selon les études

Aux Etats Unis, Durie et ses collaborateurs en 2005^[107], était le premier à mettre en évidence l'incidence de l'ONM. Elle est estimée à 10% chez les patients sous Zolédronate

La revue systématique de **Woo et ses collaborateurs en 2006**^[108] a rapporté une incidence de 6-10%, et cette incidence augmente jusqu'à 21% après l'administration des BPs pendant 03 ans. Dans notre étude, nos résultats sont supérieurs à ces valeurs obtenues.

L'étude rétrospective de **Wang et al 2007**^[294] a rapporté une incidence de 2,5% pour le cancer du sein, 2,9% pour le cancer de la prostate et 3,8% pour le Myélome multiple.

L'étude randomisée à double aveugle de **Stopeck et coll en 2010**^[111] qui a un niveau de preuve scientifique établie pour comparer l'efficacité de l'acide zolédronique vs Denosumab, a estimé l'incidence de l'ONM à 1,4 % pour le Zolédronate et 2% pour le Denosumab.

La Méta analyse réalisée par **Mauri et al. 2009**^[295] en USA chez les patients atteints de cancer du sein, l'ONM est observée chez 13 cas sur 5132 chez les patients sous Zolédronate avec une incidence de 0,24% par rapport à 5382 patients (0,018%) qui étaient sous Placebo -Pour les études canadiennes l'ONM est moins fréquente :

L'enquête postale de **Khan et coll 2011**^[296] a rapportée une incidence de 0,44% -1,3 %

L'étude de trois essais de phase III contrôlés en aveugle de **Saad et ses collaborateurs en 2012**^[297] réalisée sur 5723 patients présentant des métastases osseuses, a rapporté une incidence de 1,2 % chez les patients sous acide zolédronique, un taux inférieur à nos résultats.

La revue systématique de **Khan et coll 2015**^[249] l'incidence est estimée entre 1- 15 % chez les patients sous zolédronate.

L'étude en double aveugle de **Raje et al 2018**^[298], pour évaluer l'efficacité de Denosumab versus l'acide zolédronique a rapportée une incidence de l'ONM de 2% au cours de la première année de traitement, 4,5% au cours de la deuxième année et 5% au cours de la troisième année, donc l'ONM est proportionnelle avec la durée d'exposition aux BPs.

L'étude randomisée de phase III de **Gralow et coll 2020**^[299] a rapporté une incidence de l'ONM de 1,26 %. Dans notre étude, nos résultats sont supérieurs aux résultats obtenus de ces études.

La revue systématique de **Srivastava et coll en 2021**^[300], a rapporté une incidence de l'ONM de 5% chez les patients sous Zolédronate et 4% chez les patients sous Denosumab. En revanche, **Badros et ses collaborateurs en 2006**^[165], ont rapporté une incidence élevée de 24%.

-En Amérique du sud, nous avons trouvé une seule étude de **Rodrigues et al en 2015**^[176], qui a estimé l'incidence de l'ONM à 3%.

*Comparaison avec les études épidémiologiques Australiennes

Mavrokoki et ses collaborateurs en 2007 ^[173] ont rapporté, une fréquence de l'ONM de 0,88 %-1,15% sans extraction dentaire et de 6,67- 9,1% (1 cas sur 11-15) après une extraction dentaire.

L'étude de **Kuncher et coll en 2009** ^[301] a rapporté une fréquence de 6,75%.

L'autre étude de **Reid et coll en 2012** ^[302] en Nouvelle Zélande a révélé une incidence de 11%.

Les résultats de toutes ces études se situent loin de la fourchette indiquée par notre étude.

4.4.1.2 Réflexions et analyse de l'incidence

Peut-on expliquer pourquoi notre incidence est plus élevée que l'incidence mondiale

L'incidence de l'ONM rapportée à travers les cinq continents varie entre 0,1 - 28%.

L'incidence de la présente étude ne se situait pas dans cette fourchette, pour un certain nombre de raisons :

Premièrement

Nous avons remarqué que la majorité des études randomisées sont menées par des médecins oncologues pour évaluer l'efficacité des traitements Acide zolédronique versus Denosumab dans la prévention des événements osseux.

Deuxièmement

* L'administration des AminoBPs ne suit pas le schéma thérapeutique standard qui est l'administration mensuelle de l'acide zolédronique pour les patients présentant des métastases osseuses, comme l'étude de **Colman et al. 2011 au Royaume-Uni** ^[284], qui a révélé que la dose administrée a été répartie comme ceci (six doses dans les 6 premiers mois, huit doses dans les 24 mois suivants et cinq doses dans les 30 derniers mois). Donc le Zolédronate n'a pas été administré mensuellement pendant 36 mois, ceci expliquerait pourquoi l'incidence est faible dans cette étude randomisée.

*Selon la même étude, les cas d'ONM rapportés ne répondaient pas aux critères de diagnostic définitifs de l'ONM, les cas suspectés ont nécessité un arrêt temporaire d'un an de l'acide zolédronique.

* Dans certaines études les estimations de l'incidence de l'ONM sont basées sur des données incomplètes et des critères de diagnostic vagues. Il est également possible qu'il y ait une sous estimation des cas moins graves et la période de suivi limitée.

*Les études qui sont menées par des médecins dentistes rapportent des taux d'incidence les plus élevées , parce qu'elles incluent le suivi et l'examen bucco-dentaire régulier de chaque patient.

Troisièmement

L'incidence élevée dans notre étude est due à plusieurs paramètres :

- La méconnaissance de cette complication par les professionnels de santé et les patients
- La recrudescence des cancers en Algérie, surtout le cancer du sein chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme
- Tous les patients ayant développé une ONM avaient un cancer métastatique
- Tous les patients ont reçu l'acide zolédronique par voie IV, la molécule la plus puissante et la plus incriminée souvent dans la survenue de l'ONM
- L'étude de **Bamias et ses collaborateurs** [178], une étude extrêmement importante a révélé que le risque de développer l'ONM était de 1% au cours de la première année et 21% au cours de la troisième année. Dans notre étude la durée d'exposition au traitement par l'acide zolédronique était plus longue 55mois,
- Les autres facteurs de risque de survenue de l'ONM sont l'extraction dentaire, et la mauvaise hygiène bucco-dentaire.

4.4.2 Facteurs de risque de l'ONM

Les facteurs de risque des ONM ont été mis en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques, mais les liens de cause à effet ne sont pas toujours clairement montrés.

Dans notre étude, nous avons cherché à mettre en évidence plusieurs facteurs de risque qui ont suscité beaucoup d'intérêt :

Le 1^{er} facteur est lié aux traitements par BPs (type de la molécule, la durée d'exposition et la dose cumulée des BPs),

Le 2^{ème} facteur est l'extraction dentaire.

Une étude très intéressante réalisée par **Holtmann et al en 2018** [303] pour déterminer si les résultats des études in vivo et in vitro offrent un modèle fiable pour expliquer la pathogénèse de l'ONM. Ils ont conclu que toutes ces études in vivo ou in vitro n'ont pas donné d'explication bien précise sur cette complication sauf que le traitement par BPs et les extractions dentaires semblent augmenter le risque d'ONM.

L'étude menée par **Henry et ses collaborateurs en 2011 en USA** [304], a révélé que 81% des patients atteints d'ONM ont été exposés à des facteurs de risque.

Dans notre étude, nous avons effectué une analyse bi variée et multi variée afin de déterminer la relation significative entre certains facteurs et la survenue de l'ONM.

4.4.2.1. L'âge

L'âge est considéré comme un facteur de risque qui contribue dans la survenue de l'ONM. Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic de l'ONM était de 53,76 ans avec des extrêmes de 40 à 80 ans .

Nos résultats sont proches avec une seule étude randomisée phase III de **Colman et al 2011**,^[284] qui a rapporté l'âge de 56 ans au moment du diagnostic de l'ONM.

Nos résultats sont incohérents avec les études cités ci-dessous : l'âge moyen de survenue de l'ONM varie entre 62-70 ans.

Tableau 47 : Etudes résumant l'âge et la survenue de l'ONM

Auteurs	Année	Pays	L'âge et la survenue de l'ONM
Ruggiero et al. ^[93]	2004	USA	43-89ans
Eckers et al. ^[67]	2007	Allemagne	67(47-81ans)
Rogers et al. ^[119]	2015	Royaume-Uni	70 (18-96 ans)
Fuscoet al. ^[303]	2015	Italie	63(45-85ans)
Soutome et al. ^[304]	2021	Japon	62,6 ans
Notre étude	2022	Constantine Algérie	53,76 ans

-Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre l'âge et la survenue de l'ONM (p=0,43).

-Nos résultats concordent avec l'étude de **Boonyapakorn et al.2008**,^[277] qui a révélé qu'il n'y a pas d'association significative entre l'ONM et l'âge ;

Bamias et al 2005^[178] a révélé qu'il n'y avait aucune association significative entre l'âge et la survenue de l'ONM (p=0,247).

L'étude de **Sanker et al 2018**^[292] en Inde aucune signification n'a été notée en ce qui concerne l'âge et l'apparition de l'ONM (p=0,28) .

4.4.2.2. Sexe

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que l'incidence de l'ONM était plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

-Dans notre étude, nous avons remarqué une nette prédominance féminine dans 86% des cas Cette dernière est liée surtout à la fréquence du cancer du sein dans notre population étudiée. Nos résultats sont comparables avec celles retrouvées dans le tableau ci-dessous :

L'étude Chinoise de **Huang et al.2015**^[291] ,rapporte une fréquence élevée du sexe féminin de 83% chez les patients atteints d'ONM.

L'étude de **Viellard et al.2008** ^[307] révèle une prédominance féminine dans 75% des cas. L'étude Britannique de **Rogers et al .2015** ^[119], rapporte que 69% des cas atteints d'ONM étaient des femmes.

Dans notre étude, aucune différence significative n'a été notée en ce qui concerne le sexe et la survenue de l'ONM (p=0,556).

Nos résultats concordent, avec l'étude de **Bamias et al.2005** ^[178], qui révèle qu'il n'y a pas d'association significative entre le sexe et la survenue de l'ONM (p=0,258)

L'étude indienne de **Sanker et al 2018,** ^[292] montre aucune différence significative pour le sexe et la survenue de l'ONM (p=0,78).

Tableau 48 : Etudes résumant le sexe et la survenue de l'ONM

Auteurs	Pays	Année	Type d'étude	Le sexe et la survenue de l'ONM
Woo et al. ^[108]	USA	2006	Revue systématique	60%
Elad et al. ^[120]	Europe	2006	Etude cohorte	88%
Boonyapakorn et al. ^[277]	Allemagne	2008	Etude prospective	77%
Viellard et al. ^[307]	France	2008	Etude prospective	75%
Rogers et al. ^[119]	Royaume-Uni	2015	Etude prospective	69%
Huang et al. ^[291]	Chine	2015	Etude cohorte	83%
Notre étude	Constantine Algérie	2022	Etude prospective	86%

4.4.2.3. Pathologie primitive

-Dans notre étude, 100 % des patients atteints d'ONM avaient une pathologie maligne avec métastases osseuses.

Nos résultats sont bien corrélés avec l'étude de **Perez-Sayans et al.2017** ^[195] qui rapporte que 100 % des patients atteints d'ONM avaient des métastases osseuses des tumeurs malignes.

L'étude multicentrique européenne, **d'Otto et al. 2011** ^[308] rapporte que 91% des cas d'ONM étant affectés par une pathologie maligne.

La revue de littérature de **Reid et al en 2011** ^[300] rapporte que 89% des cas d'ONM sont survenues chez les patients ayant présenté de tumeurs malignes.

L'étude de **Ruggiero et al .2004** ^[93] rapporte que 88% des cas d'ONM avaient des antécédents de tumeurs malignes.

-Dans notre étude, nous avons constaté que les patients atteints d'ONM avaient un cancer du sein dans 84 % des cas, suivi par le cancer de la prostate dans 11% des cas, cancer de la thyroïde dans 2% des cas, et MM dans 2% des cas.

Nos résultats concordent avec l'étude Britannique de **Rogers et al .2015** ^[119], qui rapporte que 90% des cas d'ONM survenues chez les patients ayant présenté un cancer du sein, de la prostate, de la thyroïde, du rein, et du poumon.

L'étude réalisée par **Marx et al. 2005** ^[130] en USA , révèle que l'ONM est apparue dans 98% des cas chez les patients présentant un MM, un cancer du sein, et un cancer de la prostate.

L'étude menée par **Zarychansky et al.2006** ^[309] au Canada, rapporte la survenue de l'ONM chez des patients diagnostiqués de MM, carcinome du sein, et carcinome rénal,

Dans notre étude, nous avons remarqué que tous les cas d'ONM sont survenus chez des patients ayant présenté des tumeurs malignes métastatiques.

4.4.2.4 Aminobisphosphonates

Comme nous l'avons vu précédemment, dans la revue de littérature. Le type de la molécule, le temps d'exposition et la voie d'administration, sont les trois facteurs de risque les plus incriminés dans la survenue de l'ONM.

***Type de la molécule**

Dans notre étude, tous les cas d'ONM semblent être exclusivement liés à l'acide zolédronique. Nos résultats sont cohérents avec l'étude menée par **Perez-Sayans et al .2017 en Espagne** ^[195], qui rapporte que tous les cas d'ONM sont survenues après traitement par l'acide Zolédronique.

L'étude de **Ikesue et ses collaborateurs** ^[293] en 2021, montre que 100% des cas d'ONM sont survenues après l'utilisation de l'acide zolédronique .

L'étude Française de **Vieillard et al .2007**^[305], rapporte que 96 % des cas d'ONM étaient sous acide Zolédronique.

L'étude Italienne de **Fusco et al. 2015** ^[303] révèle que 89% des patients ont été traités par l'acide Zolédronique.

*** Voie d'administration**

Dans notre étude, 44 patients atteints de pathologie maligne et présentant une ONM ont été traités par voie intraveineuse (100%). Ceci dit que cette voie IV semble conférer un risque plus élevé de développer l'ONM que la voie orale.

Nos données sont cohérentes avec l'étude réalisée par **Woo et al en 2006**^[108] en USA qui a remarqué que 94% des cas d'ONM étaient sous BP par voie IV.

L'étude menée par **Filleul et al. 2010**^[310] en Belgique rapporte que 88 % des cas recevaient les BPs, principalement le Zolédronate IV.

L'étude réalisée par **Rogers et al. En 2015** ^[119] au Royaume-Uni, révèle que 84% des patients atteints d'ONM étaient sous traitement par BPs par voie IV.

L'étude Américaine de **Carlson et al. 2013** ^[168], rapporte également que 74% des cas d'ONM ont été traités par BPs IV.

***Corrélation entre l'utilisation de l'acide zolédronique et la survenue de l'ONM**

Dans notre étude, nous n'avons pas pu évaluer l'association significative entre l'acide zolédronique et la survenue de l'ONM car tous les patients étaient sous acide zolédronique. Cependant, plusieurs études ont mis en évidence cette corrélation entre l'acide zolédronique et le risque d'ONM. Comme, l'étude prospective de **Bamias et ses collaborateurs en 2005** ^[178], qui a montré que le risque de développer l'ONM était significativement plus élevée dans le groupe de l'acide zolédronique ($p < 0,001$) versus ceux ayant reçu le Pamidronate seul.

L'étude de **Zervas et al 2006** ^[175], a révélée que le zolédronate seul présenterait un risque d'ONM de 9,5 fois plus élevée que le Pamidronate seul avec une différence significative de ($p=0,042$), et 4,5 fois plus élevée que l'association Pamidronate - Zolédronate($p=0,018$).

***Durée d'exposition et la dose cumulée de l'acide zolédronique**

Dans notre étude, nous avons remarqué que la durée médiane d'exposition à l'acide zolédronique était de 24 mois (4 à 60 mois) chez les patients avec ONM contre 12 mois (2-36 mois) chez les patients sans ONM, et la dose cumulée médiane était de 101,14 mg (16-240 mg) chez les patients avec ONM contre 98 mg ((16-2240mg) chez les patients sans ONM.

Nos résultats sont cohérents avec les études citées ci-dessous :

Baqain et al 2010 ^[278], ont révélé que la durée du traitement par BPs était de $23,5 \pm 8,4$ mois

L'étude menée par **Bamias et ses collaborateurs en 2005**^[178], rapporte que la durée médiane d'exposition aux BPs était de 20 mois, chez les patients ayant développé une ONM et le risque d'ONM croît de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BPs, plus exactement avec la dose cumulée.

L'étude de **Perez-Sayans al.2017** ^[195], a montré que la dose cumulée des patients de plus de 36 mois de traitement, avaient un risque plus élevé de développer l'ONM pour le même type de molécule administrée de BPs.

L'étude de **Ortega et al .2007** ^[311] rapporte que la durée d'exposition au zolédronate a été associée à une fréquence accrue d'ONM, et le nombre médian d'administration de zolédronate était de 17 cycles pour les patients ayant développé l'ONM par rapport à 8 cycles pour les patients n'ayant pas développé l'ONM ($p=0,02$).

***Association significative entre la durée d'exposition la dose cumulée, et la survenue de l'ONM**

*Dans notre étude, nous avons évalué la relation entre la durée d'exposition à l'acide zolédronique, la dose cumulée et la survenue de l'ONM. La dose cumulée et la durée d'exposition à l'acide zolédronique étaient significativement associées aux développements de l'ONM ($p =0,0001$, $p=0,0003$ respectivement), donc le risque d'ONM augmente de manière exponentielle avec la durée d'exposition et la dose cumulée de l'acide Zolédronique.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude Américaine de **Hoff et al en 2008**^[109], qui rapporte que la dose médiane et la durée du traitement par l'acide zolédronique étaient significativement plus élevées chez les patients atteints d'ONM ($p <0,0001$).

L'étude de **Bamias et al .2005**^[178] rapporte que l'incidence de l'ONM est corrélée à la dose cumulée des BPs et le temps d'exposition aux BPs.

Boonypakorn et al .2008^[277] ont montré que la dose cumulée était significativement plus élevée chez les patients atteints d'ONM ($p < 0,0001$).

L'ADA 2006 ^[99] et **l'AAOMS 2009** ^[102], confirment cette augmentation du risque liée à la dose et à la durée d'exposition.

4.4.2.5. Délai moyen de survenue de l'ONM après exposition aux BPs

Dans la revue de littérature actuelle, il n'y a pas de consensus clair sur le délai de survenue de l'ONM après exposition aux Aminobisphosphonates. Cependant, plusieurs travaux scientifiques ont pu mettre en évidence le temps moyen d'apparition de l'ONMBPs chez les patients recevant les BPs.

Dans notre étude, le délai moyen d'apparition de l'ONM après exposition aux traitements par BPs chez les patients ayant été traités par l'acide Zolédronique était de $13,77 \pm 9,37$ mois, avec des extrêmes (**2-55 mois**). L'ONM la plus précoce est survenue 4 mois après exposition à l'acide zolédronique, et la plus tardive est survenue 55 mois après exposition au même traitement.

Nos résultats obtenus se situent dans la fourchette rapportée par ces études entre 5-36 mois

Nos résultats rejoignent l'étude de **Ruggiero et al 2004**^[93], qui rapporte que le délai moyen d'apparition de l'ONM chez les patients recevant de l'acide Zolédronique était moins de 12 mois.

L'étude **Britannique de Barker et al 2007**^[203], rapporte la survenue de l'ONM après 12 mois de traitement.

L'étude menée par **Marx et al. 2005**^[130] rapporte la survenue de l'ONM après un délai de 9,3 mois d'administration de Zolédronate

L'étude réalisée par **Barrier et al. 2010**^[312], a montré que la survenue de l'ONM était plus précoce, après exposition de 5,3 mois aux traitements par les BPs

L'étude de **Fresco et al 2005**^[313], rapporte que le délai de survenue de l'ONM est de 16,9 (5-36 mois)

Palaska et al 2009^[314], rapportent que l'ONM est survenue après un temps moyen d'exposition de 18-24 mois pour le zolédronate seul.

L'étude de **Rosella et al 2016**^[237], révèle que l'ONM est apparue après une administration moyenne de 33 mois (administration IV chez les patients cancéreux).

Tableau 49 : Délai de survenue de l'ONM après exposition aux traitements par BPs

Auteurs	Année	Type d'étude	Délai moyen de survenue de l'ONM
Ruggiero et al. ^[93]	2004	Rétrospective	12 mois
Marx et al. ^[130]	2005	Prospective	9 mois
Fresco et al. ^[313]	2006	Revue de littérature	16,9 mois
Woo et al. ^[108]	2006	Revue systématique	22-39 mois
Viellard et Maes ^[307]	2008	Prospective	17,8 mois
Barrier et al. ^[312]	2009	Rétrospective	5,3 mois
Coleman et al. ^[284]	2011	Randomisée phase III	9 mois
Reid et al. ^[302]	2011	Longitudinale	20 mois

Vescovi et al ^[209]	2012	Rétrospective	26 mois
Rogers et al ^[119]	2015	Prospective	36 mois
Notre étude	2022	Prospective	13,77 mois

4.4.2.6. Chimiothérapie et les corticostéroïdes

Outre le temps d'exposition et le type de Bisphosphonates. Les corticostéroïdes et la chimiothérapie ont été impliquées dans le développement de l'ONM.

Dans notre étude, nous avons remarqué que la majorité des patients étaient sous chimiothérapie, donc des patients immunodéprimés. Cependant, la diversité des schémas de la chimiothérapie et le calendrier d'administration ne nous a pas permis d'étudier ce facteur dans le développement de l'ONM.

Dans notre étude, 89% des cas ont été traités par chimiothérapie, 72% des cas par radiothérapie non cervico-faciale, 93% des cas avaient reçu une hormonothérapie, et 5% des cas ont été traités par corticothérapie.

Nos résultats concordent avec l'étude menée par **Marx et al. En 2003** ^[1] en USA, qui rapporte que 67% des patients ont été traités par la chimiothérapie, et 11% par la radiothérapie.

L'étude Européenne de **Veillard et al. 2007**^[305], rapporte que 77 % des cas sont sous chimiothérapie, 61% des cas sont sous corticothérapie, et 38,5% ont été traités par radiothérapie.

La revue de littérature de **Van Den Wyngaert et al. 2006** ^[315], rapporte que 74,5% des patients recevaient la chimiothérapie, et 38,2% des cas recevaient les corticostéroïdes.

4.4.2.7. Pathologie co-morbide

*Dans notre étude, les patients atteints d'ONM avaient le diabète dans 57% des cas

Nos résultats se rapprochent de l'étude menée par **Veillard et al. 2008**^[307], qui rapporte que l'ONM est survenue dans 61,5% des cas atteints de pathologie co-morbide

Perez-Sayans et ses collaborateurs en 2017 ^[195], rapportent que 29 % des cas d'ONM étaient diabétiques.

L'étude Américaine de **Woo et al. 2006**^[108], révèle l'apparition de l'ONM chez les patients diabétiques.

La série de cas de **Baur et al 2012**^[316], rapporte que tous les patients atteints d'ONM ont présenté le diabète et l'hypertension.

*Dans notre étude, il n'y a pas d'association significative entre le diabète et la survenue de l'ONM ($p=0,95$). Nos résultats sont proches de l'étude de **Sanker en 2018**^[292] ($p=0,80$).

La pathologie co-morbide est un facteur favorisant la survenue de l'ONM.

4.4.2.8 Hygiène buccale

Plusieurs travaux scientifiques ont révélé que la mauvaise hygiène buccodentaire augmente le risque de développement de l'ONM, mais ils n'ont pas montré la corrélation entre la mauvaise hygiène et la survenue de l'ONM.

Dans notre étude prospective, 91% des patients atteints d'ONM ont présenté une mauvaise hygiène bucco-dentaire. Nos résultats se rapprochent de l'étude de **Vieillard et al. 2008**^[307] qui rapporte que 69% des cas présentaient un mauvais état bucco-dentaire

La mauvaise hygiène bucco-dentaire semble jouer un rôle clé dans l'étiopathogénie de l'ONM par la porte d'entrée infectieuse qu'elle constitue.

4.4.2.9. Tabac et alcool

Dans notre étude, aucun patient n'était alcoolique, et 9% seulement étaient des fumeurs. L'étude de **Barrier et al. en 2010**^[312], rapporte que 33% des patients atteints d'ONM étaient des fumeurs.

Dans notre étude, le nombre de cas était limité pour évaluer l'impact du tabagisme sur la survenue de l'ONM. Cependant, l'étude cas-témoins de **Reids en 2011**,^[300] en Nouvelle Zélande a révélé que le tabagisme était un facteur de risque d'ONM (OR7).

4.4.2.10. Facteur déclenchant de l'ONM

*Extraction dentaire :

Dans la présente étude, nous avons pu déterminer la fréquence, et la relation entre l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM.

Dans notre étude, nous avons remarqué que l'extraction dentaire a précédé la survenue de l'ONM dans 61,36% des cas.

Dans la littérature, les fréquences d'extractions dentaires sont extrêmement variées allant de 30 à 96% comme résumé dans le tableau ci-dessous :

Nos résultats sont cohérents avec trois études, l'étude randomisée contrôlée phase III de **Saad et al 2012**^[295] aux Etats Unis qui rapporte que 61,8% des patients atteints d'ONM ont subi des extractions dentaires.

La revue systématique de **Woo et al 2006**^[108], révèle que 60% des cas d'ONM sont précédés d'une intervention dentaire.

L'étude Européenne de **Vahtsevanos et al. 2009**^[286], rapporte que l'extraction dentaire était présente chez 61% des patients atteints d'ONM.

L'étude prospective randomisée menée par **Kizub et al en 2020 en USA** ^[317] révèle que 35,1% des patients ont subi des extractions dentaires.

L'étude espagnole de **Perez-Sayans et al. 2017** ^[195], rapporte que seuls les patients ayant subi des extractions dentaires ont développé l'ONM.

Dans notre étude, nos résultats se situent dans l'intervalle rapporté par toutes ces études (30- 96%)

Tableau 50 :Etudes résumant la fréquence de l'extraction dentaire dans la survenue de l'ONM

Auteurs	Année	Type d'étude	Les extractions dentaires qui précèdent la survenue de l'ONM
Marx et al ^[1]	2003	Série de cas	78%
Bagan et al ^[144]	2005	Série de cas	70%
Bamias et al ^[178]	2005	Prospective	76%
Badros et al ^[165]	2006	Rétrospective	80%
Vandenwyngaert et al ^[315]	2006	Rétrospective	69,3%
Hess et al ^[187]	2008	Revue systématique	89%
Vahtsevaos et al ^[286]	2009	Cohorte	61%
Filleul et al ^[310]	2010	Revue de littérature	67%
Rogers et al ^[119]	2015	Prospective	73%
Fusco et al ^[306]	2015	Rétrospective	30%
Kisub et al ^[317]	2021	Randomisée	35,1%
Notre étude	2022	Prospective	61%

* Dans notre étude, nous avons trouvé une association statistiquement significative entre l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM $p=0,02$,

Nos résultats sont cohérents avec l'étude Américaine de **Hoff et al 2008** ^[109], qui a montré une association très significative ($p < 0,0001$) entre les extractions dentaires et la survenue de l'ONM.

Badros et ses collaborateurs 2006^[165] a montré que les variables prédictives du développement de l'ONM étaient l'extraction dentaire ($p = 0,009$)

L'étude de **Boonyapakorn et al .2008**, ^[277] a rapporté que l'association est significativement plus élevée dans l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM ($p < 0,001$).

L'étude de **Sanker et al 2018**^[292] a montré la relation significative entre l'extraction dentaire et la survenue de l'ONM ($p < 0,001$),

Selon l'étude rétrospective de **Murad et al. 2006 en USA** ^[318] portant sur 1 951 patients recevaient les BPs par voie orale ou par voie IV. Ils ont remarqué que l'ONM est apparue chez 2 patients qui avaient un MM, recevaient des perfusions mensuelles d'acide zolédronique et avaient subi des extractions dentaires.

L'extraction dentaire reste le facteur de risque le plus significatif dans la survenue de l'ONM, dont la prévention est la suivante : (antibiothérapie préventive, sutures hermétiques, hygiène rigoureuse...).

* **Les actes chirurgicaux,**

Dans notre étude, les actes chirurgicaux sont impliqués dans la survenue de l'ONM dans **4,55%** des cas. Nos résultats sont cohérents avec l'étude Italienne de **Fusco et al 2015** ^[303] qui retrouve la notion d'intervention chirurgicale dans 4,5% des cas.

L'étude Européenne de **Fresco et al 2006** ^[313] retrouve la chirurgie parodontale dans 4,2%, la chirurgie implantaire dans 3,4% des cas et 1 cas associé à l'apicectomie dans (0,8%)

L'étude Italienne de **Fortuna et al 2012**^[319] retrouve une fréquence plus élevée.

* **Maladie parodontale, infection dentaire et traitement endocanalaire**

Dans notre étude, l'infection dentaire ou maladie parodontale sont impliquées dans la survenue de l'ONM dans 16% et 7% des cas respectivement. le traitement endodontique a été retrouvé également dans 5 % des cas.

Nos résultats se rapprochent de l'étude Italienne de **Ficarra et al 2005** ^[70] qui retrouve 9 cas ayant développé l'ONM à la suite d'une lésion parodontale,

L'étude Espagnole de **Fresco et al 2006**^[313] retrouve la maladie parodontale dans 29% des cas d'ONM .

L'autre étude Britannique de **Rogers et al 2015**^[119], rapporte 5% cas d'ONM à la suite d'une infection dentaire.

L'étude Américaine de **Marx et al 2005**^[130], rapporte la parodontite dans 84% des cas ,l'abcès dentaires dans 13,4% des cas ,et le traitement endocanalaire dans 10,9% des cas .

Tableau 51 : Etudes résumant les facteurs déclenchants de l'ONM

Auteurs /Année	Actes chirurgicaux	Maladie parodontale	Infection dentaire	Traitement endodontique	Chirurgie implantaire
Marx et al 2005 ^[130]	/	84%	13,4%	10,9%	/
ficarra et al 2005 ^[70]	/	9cas	/	/	/
Fresco et al 2005 ^[313]	4,2%	29 cas	/	/	3,4%
Rogers et al 2015 ^[119]	/	/	5%	/	/
Fusco et al 2015 ^[306]	4,5%	34%	34%	/	/

*Traumatismes dentaires

Dans notre étude ,le traumatisme dentaire a été retrouvé dans 5% des cas

Nos résultats se rapprochent de l'étude Britannique de **Rogers et al 2015**^[119] qui rapporte 7% des cas d'ONM à la suite d'un traumatisme dentaire .

L'étude Italienne de **Fusco et al.2015**^[303] retrouve des prothèses mal ajustées chez des patients présentant une ONM,

Brooks et al. 2007^[207] USA, rapportent deux cas d'ONM chez les patients utilisant le Risedronate, une à la mandibule(une prothèse dentaire amovible sur un torus), l'autre après une greffe osseuse pour placer un implant dentaire dans la région postérieure de la mandibule.

L'étude longitudinale de **Vahitvanos et al 2009**^[286],montre que les prothèses dentaires étaient associées à un risque accru de développement de l'ONM (OR=2,02).

Les prothèses dentaires sont impliquées dans la survenue de l'ONM dont la prévention est basée sur la surveillance régulière, rigoureuse, et le dépôt immédiat de la prothèse lors d'une ulcération muqueuse. .

4.4.2.11. L'ONM spontanée

Dans notre étude, l'ONM spontanée a été retrouvée dans 11,36% des cas.

Nos résultats concordent avec l'étude de **Migliorati 2003** ^[1] qui rapporte 3 cas d'ONM spontanée.

L'étude Américaine de **Zervas et al.2006** ^[175] qui retrouve 14 à 22% des cas d'ONM sans aucune cause

L'étude réalisée par **Kisub et al 2020** ^[315], rapporte 20 cas d'ONM spontanée.

Il ressort de notre étude que la durée d'exposition, la puissance des BPs ,la dose cumulée ,l'extraction dentaire ,et la comorbidité sont des facteurs de risque incriminés dans la survenues des ONM.

4.5. Etude clinique

4.5.1. Localisation de l'ONM

*Dans notre étude, la localisation préférentielle de l'ONM était mandibulaire dans 56,82% des cas, maxillaire dans 31,82% des cas, et bimaxillaires dans 11,36% des cas.

Nos résultats sont comparables avec toutes les l'études dont l'atteinte mandibulaire et maxillaire varient entre 50- 80% des cas .

L'étude de **Fusco et al.2015**^[303], rapporte que la mandibule était le site préféré de l'ONM dans 52% des cas , suivi par le maxillaire dans 36% des cas , et les deux mâchoires ont été affectées dans 12% des cas .

Dannemann et al .2006 ^[182], montrent que 64% des cas d'ONM avaient une localisation mandibulaire et 14,82% des cas avaient une localisation maxillaire.

L'étude Américaine de **Woo et al 2006** ^[108], rapporte une atteinte mandibulaire dans 65% des cas d'ONM.

L'étude de **Vescovi et al .2012** ^[209],rapporte que 63,2% des cas d'ONM avaient une atteinte mandibulaire, et 27,9% des cas avaient une atteinte maxillaire.

L'étude marocaine de **Khalfi et al.2017**^[283], rapporte que 80 % des cas d'ONM étaient localisés à la région prémolo-molaire mandibulaire ,et 19,4% des cas d'ONM maxillaires,

*Dans notre étude, nous avons constaté que 5 patients atteints d'ONM avaient une localisation mylohyoïdienne. Nos résultats restent cohérents avec la méta-analyse réalisée par **Almazrooa et Woo en 2009**^[320],qui rapporte que l'ONM apparaisse sur les reliefs osseux recouverts d'une muqueuse fine, et plus particulièrement sur le relief de la crête mylo-hyoïdienne.

La série de cas de **Migliorati 2003** ^[200], rapporte une atteinte mylohyoïdienne.

En effet, la localisation mandibulaire pourrait s'expliquer probablement par la vascularisation terminale et la présence de nombreux traumatismes (occlusaux, et musculaires) au niveau de la région prémolo-molaire.

4.5.2. Répartition de l'ONM selon le nombre de sites

Dans notre étude, nous avons constaté que 55% des cas d'ONM avaient un seul site, et 20,45% des cas d'ONM avaient deux sites.

Nos résultats sont proches de la revue systématique de **Woo et ses collaborateurs 2006** ^[108], qui rapporte que l'atteinte multifocale ou bilatérale était légèrement plus fréquente au maxillaire qu'à la mandibule (31 % contre 23 %).

4.5.3. Répartition de l'ONM selon le stade évolutif

Dans notre étude, 59 % des patients atteints d'ONM ont présenté un stade 2 avec exposition osseuse et 2,27% sans exposition osseuse, suivi par 18,18 % des cas stade 3, 13,64 % des cas stade 1, et 2,27 % des cas stade 0.

Nos résultats sont compatibles avec l'étude de **Barrier et al. 2010** ^[312] qui rapporte que 58,33 % des cas présentent un stade 2.

La revue de littérature de **Reid et al. 2011** ^[300], rapporte que 66% des cas d'ONM avaient un stade 2, 18% des cas avaient un stade 3 et 16% des cas un stade 1.

L'étude Espagnole de **Perez-Sayans et al. en 2017** ^[195], rapporte que tous les patients sous BPs IV ont présenté tous les stades d'ONM.

4.5.4. Répartition de l'ONM selon les manifestations cliniques de l'ONM

Dans notre étude, les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient la douleur dans 79,54% des cas, suivie par l'exposition osseuse dans 75% des cas, une suppuration intrabuccale dans 77,27% des cas, tuméfactions des tissus mous dans 61,36 % des cas, des alvéoles non cicatrisés dans 22,27% des cas, des fistules cutanées dans 18,18% des cas, et une hypoesthésie labiale dans 7% des cas.

Nos résultats sont conformes avec la revue de littérature de **Van Den Wyngaert et al. 2006** ^[310], qui rapporte que le symptôme le plus fréquent était la douleur dans 81,7% des cas,

L'étude Britannique de **Rogers et al 2015** ^[119], rapporte la douleur dans 74% des cas d'ONM.

L'étude de **Migliorati et al. 2005** ^[146], rapporte des tuméfactions des tissus mous et érythème de la muqueuse gingivale chez les patients atteints d'ONM.

L'étude de **Marx et al. 2005** ^[130], rapporte des fistules muqueuses ou cutanées dans 17,6% des cas d'ONM.

L'étude de **Dannemann et al 2006**^[182], rapporte 6 cas d'ONM ayant présenté une hypoesthésie labio-mentonnaire.

4.6. Etude paraclinique

4.6.1. Examen microbiologique

Dans la présente étude, un examen microbiologique a été effectué chez 61,36% des cas. les micro-organismes retrouvés sont les Streptocoques α hémolytiques dans 83% des cas .

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Dannemann et al 2006** ^[182], qui révèle la présence des Streptocoques α hémolytiques, et Enterococcus.

Mortensen et al. 2007 ^[163], ont effectué des examens microbiologiques chez les patients ayant développé l'ONM, et les résultats sont en faveur de la flore buccale normale,

L'étude Américaine de **Bardos et al 2006** ^[165], révèle la présence de Streptocoques Peptostreptococcus, Eikenella, Porphyromonas, et Fusobacterium chez 9 cas sur 22 cas d'ONM.

Dans notre étude prospective, nous avons remarqué que tous les patients ayant développé l'ONM ont présenté une flore buccale normale sensible aux antibiotiques .

4.6.2. Examens radiologiques

*** Orthopantomogramme**

Dans notre étude, la radiographie panoramique a été effectuée chez 98% des cas d'ONM, 35% des cas ont présenté la persistance des alvéoles , et 33,33% des cas ont présenté des séquestres.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Barrier et al 2010**^[312],qui rapporte que la radiographie panoramique a été effectuée chez 92 % des cas d'ONM avec présence d'image de raréfaction osseuse chez 38% des cas .

L'étude de **Eckert et al.2007** ^[67], montre la présence d'une image d'hypersclérose localisée après extraction dentaire ou chirurgie chez les patients atteints d'ONM.

***Scintigraphie**

Dans notre étude, la scintigraphie a montré la présence d'hyperfixations maxillaires dans 25 % des cas d'ONM .

***Tomodensitométrie**

Dans notre étude, une TDM maxillo-faciale a été prescrit chez 23% des cas ,

Les images radiologiques sont en faveur de séquestres osseux dans 28,57% des cas , image en double contour dans 19% des cas, et ostéosclérose dans 14,28% des cas .

Nous avons remarqué une ostéocondensation de l'os cortical avec une apposition osseuse périostée correspondant aux images en « double contour ».

Nos résultats se rapprochent de l'étude de **Barrier et al. 2010** ^[312], qui montre que la TDM a été effectuée chez 42% des cas, avec présence de séquestres osseux dans 25% des cas. L'étude de **Vieillard et al. 2008** ^[305], montre la présence des séquestres osseux chez 6 cas, et image en « double contour » chez 7 cas.

L'étude de **Bedogni et al 2008** ^[215] rapporte une ostéocondensation, une réaction périostée et des séquestres osseux chez 11 cas d'ONM.

En ce qui concerne, l'extension de l'ONM, 14,28% des patients ont développé des fractures pathologiques mandibulaires, et 23,81% des patients ont développé une communication oro-antrale ou oro-nasale.

4.6.3. Examen histopathologique

Dans notre étude, 34,09 % des patients atteints d'ONM, ont bénéficié d'un examen histopathologique dont le résultat est en faveur de nécrose osseuse sans signe de malignité, travées osseuses dépourvues d'ostéocytes, et os non viable dans de nombreux endroits.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude menée par **Bagan et al. 2005** ^[144] qui révèle 10 cas d'ostéomyélite chronique sans signes de malignité.

L'étude allemande de **Hansen et al 2007** ^[154], révèle la présence de multiples zones partiellement confluentes d'os nécrosés alvéolées avec des nids résiduels d'os vital, et des infiltrats inflammatoires.

La revue de littérature Américaine réalisée par **Pazianas et al. 2008** ^[143], montre la présence d'os nécrosé, absence de cellules osseuses viables avec présence de bactéries,

Tandis que l'étude Canadienne de **Zarychansky et al. 2006**, ^[307] montre que les biopsies tissulaires disponibles ont révélé une inflammation compatible avec une ostéomyélite,

L'étude Américaine de **Carlson et al. 2013**, ^[168] révèle la présence de nécrose osseuse dans 94% des cas d'ONM.

Dans notre étude, l'Actinomyces a été présente dans les tissus prélevés chez 3 cas.

Nos résultats sont conformes avec l'étude Espagnole de **Perez-Sayans et al. 2017**, ^[195] qui rapporte la présence de nécrose osseuse avec Actinomyces dans 87,5% des cas,

De Ceulaer et al. 2014 ^[90], révèlent que 73% des études rétrospectives rapportent l'Actinomyces dans ces lésions.

4.7. Modalités de prise en charge des ONM

Dans la littérature, entre 2003 et jusqu'à 2007, la prise en charge des patients était très problématique parce qu'il y avait peu de rapports sur le traitement, mais depuis 2010 et avec l'avènement des traitements adjuvants associés aux traitements conservateurs et chirurgicaux, la prise en charge est devenue accessible et plus efficace.

Une étude extrêmement importante à grande échelle menée par **Beth-Tasdogan en 2017^[321]** a comparé les différentes approches thérapeutiques utilisées pour la prévention ou le traitement de l'ONM. Cette étude a inclus cinq essais contrôlés randomisés :

*Trois essais contrôlés randomisés ECR, ont évalué les stratégies préventives de l'ONM : Les résultats révèlent que les patients recevant les BPs IV pour un cancer métastatique avancé devraient être inscrit sur :

- Un calendrier de rappel régulier,
- De contrôle régulier de l'hygiène buccale, et de maladies parodontales,
- Un contrôle efficace des infections,
- Et la pratique de la chirurgie dentoalvéolaire doit respecter la fermeture de la plaie par PRF ou sutures hermétiques .

*Les deux autres essais contrôlés randomisés, ont évalué l'efficacité des traitements de l'ONM. Ils ont conclu que les traitements chirurgicaux ou non chirurgicaux associées ou non aux traitements adjuvants (l'oxygène hyperbare, ou autofluorescence ...)avaient les mêmes résultats ,(l'auteur n'a pas affirmé ou réfuté le bénéfice de l'une des options thérapeutiques testés pour le traitement de l'ONM).

Ceci est retrouvé dans notre étude qui est basée uniquement sur le traitement chirurgical et non chirurgical .

Dans notre étude prospective , la prise en charge de l'ONM s'est déroulée en deux approches :

*L'approche conservatrice

*L'approche chirurgicale

4.7.1. Approche conservatrice

Dans notre étude nous avons proposé une approche conservatrice à tous les patients atteints d'ONM afin de refroidir l'infection par une antibiothérapie ,diminuer l'intensité de la douleur par des antalgiques ,réduire le nombre des microorganismes par les bains de bouche antiseptiques et préparer le patient pour une éventuelle chirurgie .

Le débridement superficiel a été effectué chez 30% des cas afin d'éliminer l'irritation des tissus environnants.

Nos résultats sont cohérents avec toutes les études résumées dans le tableau ci-dessous :

L'étude de **Ferlito et al 2012**,^[254] qui rapporte que 94 des patients ont été traités par des antibiotiques, rinces bouches antiseptiques et antalgiques ,

L'étude randomisée contrôlée phase III de **Saad et al 2012**^[295], révèle que 95% des cas ont subi un traitement conservateur,

L'étude Brésilienne de **Pire et al 2005**^[322] rapporte que tous les patients atteints d'ONM ont été traités par une antibiothérapie, des antiseptiques, et un débridement à minima ,

L'étude Américaine de **Marx et al. 2005**^[130] et **Lenz et al. 2005**^[68] recommande les procédures peu invasives telles que l'irrigation locale et les lavages antiseptiques.

Les procédures chirurgicales ne sont pas conseillées,

La série de cas de **Barrientos-Lezcano et al. 2007**^[121], recommande les procédures peu invasives telles que l'irrigation et les lavages antiseptiques, et déconseille les procédures chirurgicales telles que la résection osseuse. Le débridement superficiel a été effectué chez tous les patients. Ils ont montré que le traitement conservateur à améliorer les symptômes et il n'y a pas eu d'extension de l'exposition osseuse.

L'étude Italienne de **Angiero et al. 2009**^[323], portant sur 49 patients, révèle que 19 cas ont été traités par une approche conservatrice, mais ils n'ont pas obtenu une cicatrisation des expositions osseuses , mais une amélioration des symptômes,

Sawatari et al .2007^[39], rapportent que 88 % des patients présentant une ONM ont été traités uniquement par approche conservatrice ,

L'étude de **Janovska et al. 2013**,^[324],rapporte que 6 cas sur 11 patients ont eu une cicatrisation complète après un traitement conservateur ,

L'étude rétrospective de **Melea et al. 2014**,^[247], rapporte que 38 patients atteints de MM ont été pris en charge en utilisant les rinces bouche antiseptiques, les antibiotiques oraux, les analgésiques, et la séquestrectomie sans chirurgie. La guérison a été obtenue après 12 mois. Cette approche non chirurgicale semble être une stratégie de gestion réussie.

Tableau 52 : Etudes préconisant l'approche conservatrice

Auteur	Année	Pays	Type de traitement
Pire et al ^[322]	2005	Brésil	Traitement conservateur +débridement
Marx et al ^[130]	2005	USA	Traitement conservateur
Elad et al. ^[120]	2006	Israël	Traitement conservateur
ADA ^[99]	2006	USA	Approche non chirurgicale
Sawatari et al ^{39]}	2007	USA	Traitement conservateur
Barrientos-lezcano al ^[121]	2007	Espagne	Traitement conservateur
Angiero et al ^[323]	2009	Italie	Traitement conservateur
Baur et al ^[313]	2012	USA	Traitement conservateur
Jabour et al ^[255]	2012	Canada	Traitement conservateur
Saad et al. ^[297]	2012	Canada	Traitement conservateur
Janovska et al . ^[324]	2013	Prague	Traitement conservateur
Melea et al ^[247]	2014	Grèce	Traitement antibiotiques Antibiotiques+ OHB
Rodriguez-Lozano et al ^[248]	2016	Espagne	Traitement conservateur Traitement chirurgical
Notre étude	2022	Constantine Algérie	Traitement conservateur

4.7.1.1 Antibiotiques prescrits

* Dans notre étude, les antibiotiques ont été prescrits chez 91 % des patients atteints d'ONM à visée prophylactique avant un geste chirurgical (Séquestrectomie, curetage, extraction dentaire) ou en cas d'infection avérée.

Nos résultats sont comparables avec les études suivantes :

L'étude de **Nicolatous-Galitis et al 2011** ^[325], **Bamias et al 2005**, ^[178], **Fortuna et al 2012** ^[317], et l'étude de **Khalfi et al.2017** ^[283], rapportent que les antibiotiques ont été prescrits chez 100% des cas,

L'étude de **Junquera et al 2009** [326], révèle que 45% des patients ont reçu l'antibiothérapie
L'étude Allemande de **Hoefert et al 2011**[279], révèle que les antibiotiques ont été prescrits chez 65% des cas atteints d'ONM,

L'étude de **Lermann et al. 2013**[281], rapporte que 55% des cas d'ONM ont reçu les antibiotiques ,

*Dans notre étude, nous avons constaté que les microorganismes identifiés étaient sensibles à quatre antibiotiques :

Amoxicilline, Amoxicilline-acide clavulanique, Métronidazole, et Céfazoline

Nos résultats sont cohérents avec l'étude Espagnole de **Perez-Sayans et al.2017**[195],qui rapporte que les germes identifiés étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique associés au Métronidazole dans 82,6% des cas,

*Dans notre étude l'Amoxicilline a été prescrit dans 40 % des cas, suivi par l'Amoxicilline + Métronidazole dans 28,57 % des cas, et par l'Amoxicilline-acide clavulanique dans 20 % des cas,

En cas d'allergie à la pénicilline, 5,71 % des cas ont reçu la Céfazoline, suivi par la Clindamycine ou Pristinamycine dans 5% des cas .

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Bamias et al 2005** [178], qui révèle que l'Amoxicilline , l'Amoxicilline-acide clavulanique ou le Métronidazole ont été prescrits chez tous les patients ,

L'étude de **Choi et ses collaborateurs 2020** [327] ,révèle que l'Amoxicilline associé au Métronidazole ont été prescrits avant le traitement chirurgical,

L'étude Américaine de **Marx et al. 2007**[64], recommande la pénicilline en première intention, et déconseille la Clindamycine en raison de sa faible activité sur Eikenella, et Actinomyces.

***Durée de prise des antibiotiques**

Dans notre étude, la durée moyenne de prise des antibiotiques était de $67,97 \pm 58,65$ jours
Soixante-quatorze pourcent des patients atteints d'ONM ont reçu les antibiotiques pour une durée de 15j-3 mois.

Nos résultats sont proches de l'étude rétrospective cohorte de **Hoefert et al en 2011** [279], qui révèle que les antibiotiques ont été utilisés pendant 4-8 semaines chez 65% des cas, selon Hoefert l'utilisation prolongée des antibiotiques donne de très bon résultats.

L'étude de **Dannemann et al 2006** [182], rapporte quelques cas d'ONM ont été traités par pénicillines pendant 6 mois .

4.7.1.2. Bains de bouche antiseptiques

Dans notre étude, nous avons remarqué que les rinces bouche antiseptiques ont été utilisés chez 95% des patients atteints d'ONM, afin de réduire la charge microbienne.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Nicolatous-Galitis et al . 2011**^[325], qui montre que les bains de bouche ont été prescrits chez 100% des cas.

L'étude de **Bamias et al. 2005**^[178], montre que les bains de bouche ont été prescrits chez tous les patients atteints d'ONM ,

L'étude de **Fortuna et al .2012** ^[317], révèle que 100% des cas d'ONM ont reçu des rinces bouche ,

L'étude de **Junquera et al. 2009** ^[326], montre que 45% des patients ont reçu des bains de bouches antiseptiques.

4.7.1.3. Antalgiques prescrits

Dans notre étude, les patients atteints d'ONM ont reçu Xamadol dans 79% des cas ,suivi par le paracétamol dans 11% des cas

Dans notre étude, nous avons remarqué que l'approche conservatrice a permis la guérison de quelques cas, mais elle n'a jamais permis la guérison des lésions importantes et extensives

L'utilisation des antibiotiques au long cours peut entrainer des résistances microbiennes

Il convient de noter que cette approche conservatrice n'est pas un traitement radical , mais plutôt un traitement adjuvant au traitement chirurgical.

4.7.2. Approche chirurgicale

Dans notre étude ,nous avons proposé une approche chirurgicale chez les patients atteints d'ONM stades 2, 3 ,et en cas d'échec du traitement conservateur .

La revue systématique menée par **Coma-Calonge et al. 2017**^[244], montre que les traitements chirurgicaux comme la séquestrectomie, le débridement chirurgical et les ostéotomies osseuses fournissent des résultats de traitement réussi, avec des taux de réussite allant de 58 à 100 % .

L'étude de **Bedogni et ses collaborateurs en 2008** ^[215], montre que le traitement chirurgical a été effectué chez les patients où le traitement conservateur a échoué

-Un traitement chirurgical a été réalisé dans 68% des cas .Le traitement chirurgical a consisté en un débridement superficiel, une séquestrectomie, et une résection osseuse associé aux

antibiotiques, bains de bouches antiseptiques et à la suspension temporaire du traitement par BPs en accord avec le médecin traitant.

Le tableau ci-dessous résume toutes les études qui préconisent le traitement chirurgical :

Tableau 53 : Etudes préconisant l'approche chirurgicale

Auteurs	Année	Pays	Type de traitement
Dannemann et al ^[182]	2006	Suisse	Traitement chirurgical
Baqainet al ^[278]	2010	Jordanie	Traitement chirurgical
Mucke et al ^[280]	2011	Allemagne	Traitement chirurgical
Bedogni et al ^[248]	2011	Italie	Traitement chirurgical
Ferlitoet al ^[254]	2012	Italie	Traitement chirurgical
Melea et al ^[247]	2014	Grèce	Traitement chirurgical
Rodriguez-Lozano et al ^[248]	2016	Espagne	Traitement conservateur Traitement chirurgical
Notre étude	2022	Constantine Algérie	Traitement chirurgical

4.7.2.1. Interruption traitement par BPs

Dans la littérature, il n'y a pas de consensus clair sur l'interruption ou la poursuite du traitement par BPs. Cependant, dans notre étude nous avons interrompu temporairement le traitement par BPs en accord avec le médecin prescripteur pour améliorer la cicatrisation du site d'ONM, et éviter la survenue d'autres sites.

Dans notre étude, 63,64 % des cas ont bénéficié d'un arrêt temporaire du traitement par BPs, Nos résultats se rapprochent de l'étude randomisée phase III de **Colman et al 2011**^[284] qui a préconisé l'arrêt temporaire du traitement par BP chez tous les patients présentant une ONM,

L'étude de **Barrier et al 2010**^[312], préconise l'arrêt du traitement par BPs chez 100% des cas
L'étude de **Bamias et al 2005**^[178], préconise l'interruption du traitement par BPs chez tous les patients,

L'étude de **Vescovi et al. 2014**^[246], préconise la suspension temporaire des BP pour une longue durée.

4.7.2.2. Chirurgie conservatrice

* Débridement superficiel

Dans notre étude ,29,55% des patients ont été traités uniquement par un débridement superficiel

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Melea et al 2014** ^[247], qui rapporte que 26,3 % des cas ont été traités par un débridement superficiel ,

L'étude de **Bamias et al 2005** ^[178], révèle que tous les patients ont subi un débridement superficiel ,

L'étude de **Lermann et al.2013**, ^[281], révèle que 14% des cas ont subi un débridement superficiel,

L'étude de **Boonyapakorn et al 2009** ^[277], rapporte que le débridement superficiel a été préconisé dans 23% des cas,

*Séquestrectomie

Dans notre étude, 47 % des patients ont bénéficié d'une séquestrectomie,avec un curetage des tissus infectés et nécrosés, suivi par l'extraction des dents mobiles ou racines dans 32% des cas ;

Une antibiothérapie à large spectre a été associée au traitement chirurgical (Amoxil-Acide clavulanique 2g/j + 1g Métronidazole.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Melea et al 2014** ^[247], qui rapporte que 42,2 % des cas ont subi une séquestrectomie,

L'étude de **Junquera et al.2009** ^[324], montre que 55% des patients ont subi une séquestrectomie associé aux antibiotiques,

L'étude de **Boonyapakorn et al 2009** ^[277], rapporte que la séquestrectomie a été envisagée dans 59% des cas,

L'étude rétrospective de **Martins et al 2012** ^[328], rapporte que la séquestrectomie a été effectuée dans 25 % des cas ,

L'étude de **Badros et al.2006**^[165], montre que la chirurgie conservatrice a été effectuée chez 64% des cas ,

L'étude Italienne de **Angiero et al. 2009**, ^[320] rapporte que 41% des cas ont été traités par une chirurgie conservatrice ,

L'étude de **Ikesue et ses collaborateurs en 2021**^[293], rapporte que 76% des patients atteints d'ONM ont subi une séquestrectomie,

L'étude de **Choi et al 2020** ^[325] révèle que 94% des cas ont subi une séquestrectomie

4.7.2.3. Chirurgie radicale

Dans notre étude , 21% des cas ont bénéficié d'une résection osseuse partielle ou totale des maxillaires sous anesthésie générale.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude menée par **Stockmann et al.2010** ^[123], qui rapporte que 21% des cas ont subi une résection osseuse sous anesthésie générale,

L'étude de **Bedogni et al 2011**^[282], rapporte que 20% des cas ont subi une résection osseuse
L'étude Américaine de **Hanasono et al 2013** ^[329], rapporte 13 cas de résections mandibulaires segmentaires chez des patients atteints d'ONM,

L'étude de **Melea et al 2014** ^[247], rapporte que 5,3 % des cas ont subi une chirurgie radicale
L'étude de **Ikesue et ses collaborateurs en 2021**^[293], rapporte que 24% des patients ont subi une chirurgie radicale.

Le traitement chirurgical n'est pas un geste simple, il faut savoir à quel moment faut-il intervenir pour ne pas aggraver l'extension de la lésion (pas de geste invasif pour les lésions superficielles, et pas de geste conservateur pour les lésions profondes) .

4.7.2.4. Cicatrisation

Dans notre étude, nous avons obtenu une cicatrisation complète dans 66% des cas ,suivi par une cicatrisation incomplète dans 27% des cas ,et un échec thérapeutique dans 7% des cas. Nos résultats se rapprochent de l'étude **Melea et al 2014** ^[247],qui rapporte que 69% des cas ont obtenu une cicatrisation complète ,et 18,75% des cas ont obtenu une cicatrisation incomplète ,

Elad et al .2006 ^[120], rapportent une cicatrisation complète chez 28% des cas, et une mauvaise cicatrisation chez 72% des cas,

L'étude de **Boonyapakorn et al 2008** ^[277], rapporte que 19% des cas ont obtenu une cicatrisation complète et 37% ont obtenu une cicatrisation incomplète ,

L'étude de **Choi et ses collaborateurs en 2020** ^[326], rapporte une cicatrisation complète chez 94% des cas et mauvaise cicatrisation chez 6% des cas.

4.7.2.5. Durée de guérison après l'acte

Dans notre étude, la durée moyenne de guérison après l'acte chirurgical était de $4,1 \pm 1,91$ mois. Les patients atteints d'ONM ont obtenu une guérison entre 3-6 mois dans 49% des cas
Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Baqain et al 2010**^[278], qui rapporte que le délai de guérison a été obtenu entre 4-8 semaines.

L'étude de **Choi et al. 2020**^[325], rapporte que le délai de guérison après la chirurgie était de 10j-6 mois.

4.7.2.6. Délai de suivi des patients après cicatrisation

Dans notre étude, le délai moyen de suivi des patients était de 18.04 ± 13.22 mois (3-50 mois). Cinquante -et- un pourcent des patients atteints d'ONM ont été suivis entre 3-12 mois, Nos résultats concordent avec l'étude Américaine **de Hoff et al en 2008**, ^[109] qui rapporte que 13/29 patients ont été suivis pendant un délai moyen de 17,1 mois,

L'étude de **Ikesue et al 2018**, révèle que la période de suivi était de 14,8 mois ,

L'étude allemande de **Eckert et al. 2007**^[67] rapporte un délai moyen de suivi des patients atteints d'ONM entre 15j- 13 mois,

L'étude de **Melea et al 2014** ^[247], rapporte que le délai de suivi des patients après cicatrisation était plus de 6 mois ,

L'étude de **Lermann et al.2013** ^[281], révèle que le délai moyen de suivi des patients atteints d'ONM est de 12 mois ,

Tableau 54 : Etudes résumant le délai de suivi des patients après cicatrisation

Auteurs	Année	Délai de suivi des patients après cicatrisation
Eckert et al. ^[67]	2007	15j- 13mois
Hoff et al. ^[109]	2008	17,1 mois
Lerman et al. ^[281]	2013	12 mois
Melea et al ^[247]	2014	6 mois
Ikesue et al. ^[293]	2018	14,8 mois
Notre étude	2022	18.04 ± 13.22 mois

4.7.2.7. Relation entre la cicatrisation et l'interruption ou non du traitement par BP

-Dans notre étude, nous n'avons pas remarqué d'association significative entre l'interruption du traitement et la cicatrisation ($p=0,42$).

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Saad et al.2012**^[295] qui montre que les résultats de trois essais de phase III chez les patients atteints de métastases osseuses sous BPs vs Denosumab ; le taux de guérison de MRONJ était plus élevé pour les patients sous Denosumab (40 %) que pour ceux qui sont sous Acide zolédronique (29 %).

Ils ont remarqué que la cicatrisation était plus longue chez les patients sous BPs que chez les patients sous Denosumab. Cette étude randomisée de niveau de preuve scientifique

établie pourrait expliquer probablement pourquoi dans notre étude il n'y a pas eu de cicatrisation malgré l'interruption du traitement par l'acide zolédronique .

L'étude de **Ruggiero et al. 2004** ^[92], révèle que l'arrêt du médicament n'a pas aidé à la cicatrisation.

L'étude de **Vescovi et al. 2014** ^[246], rapporte que la suspension temporaire des BP n'offre aucun avantage pour stabiliser les sites d'ONM et réduire les symptômes cliniques.

-Dans notre étude, même si l'association n'est pas statistiquement significative, l'arrêt du traitement par zolédronate à favoriser la cicatrisation chez quelques patients.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude de **Vescovi et al 2012** qui révèle une amélioration des symptômes et une guérison complète de la muqueuse chez certains patients après l'arrêt du traitement par BPs.

L'étude Française de Vieillard et al. 2008 ^[305], révèle que la suspension temporaire du traitement par BP a abouti à un remplacement de l'os nécrosé par un os néoformé chez 5 cas sur 14 patients.

Limites et forces de l'étude

Une des principales forces de ce travail c'est la première étude prospective avec prise en charge clinique des patients.

L'étude pourrait être utilisée comme données de référence pour d'autres études prospectives à grand échelle.

Nos données peuvent être extrapolées pour recommander un protocole standard pour la prise en charge des patient candidats ou sous traitements par BPs.

Neanmoins ,cette étude comporte de nombreuses limites :

Il s'agit d'une étude prospective qui a inclu un nombre modéré de patients , une étude à grande échelle avec des échantillons plus importants et un suivi plus long sont nécessaires pour étayer ces résultats.

La population étudiée a été orienté par des médecins dentistes ou médecins prescripteurs des BPs, cela peut constituer un biais de sélection.

**RECOMMENDATIONS ET
PERSPECTIVES**

Recommandations et perspectives

L'ONM est une pathologie difficile à traiter, elle est associée à une morbidité importante.

Elle affecte négativement la qualité de vie. Ainsi un diagnostic précoce pourrait prévenir ou réduire la morbidité résultant de lésions destructrices avancées de l'os de la mâchoire.

Compte tenu du grave problème de santé publique causé par l'ONM, l'incidence élevée de cette dernière dans notre étude, il apparaît extrêmement important de mettre en place des recommandations :

A l'intention des autorités sanitaires de Constantine :

- Création d'unité de prise en charge buccodentaire des patients cancéreux sous traitements antirésorptifs dans les centres anti-cancéreux et /ou service d'Onco-radiothérapie

Le rôle de cette dernière serait de :

- D'identifier les populations à risque des patients cancéreux
- D'instaurer un plan de dépistage buccal précoce des patients à risque afin de réduire l'incidence des ONM.
- De mettre en œuvre, un plan de prévention dentaire avec une action spécifique pour chaque catégorie de patients
- De sensibiliser les professionnels de santé et les patients sur la relation étroite entre les effets indésirables des BPs et la cavité buccale
- De soutenir toutes les recherches qui vont promouvoir de nouvelles stratégies de prise en charge des ONM .

A l'intention des professionnels de santé :

- Des campagnes de vulgarisation et de sensibilisation des professionnels de santé sur cette complication (des initiatives pratiques telles que des conférences et des ateliers gratuits doivent être programmés afin d'élargir les connaissances sur cette complication et ainsi contribuer à la prévention des ONM).
- S'assurer que tous les professionnels de santé sont parfaitement à jour sur la liste de tous les BPs qui peuvent induire des ONM entre autres les BPs de 2^{eme} et 3^{eme} génération, des protocoles de prévention et des documents de consentement éclairés attribués aux patients.

- L'examen bucco-dentaire doit être inclus dans le bilan de consultation de tous les médecins prescripteurs de cette molécule
- Les professionnels de santé devraient informer et sensibiliser les patients sur le risque d'ONM
- Orienter le patient vers un médecin dentiste spécialiste avant de mettre en route le traitement par BPs.

Aux Médecins dentistes

La prévention et l'identification précoce des patients à risque devraient être une préoccupation majeure des médecins dentistes :

- Créer un réseau régional pour recenser et faciliter la prise en charge des patients ayant développé une ONM
- Le médecin dentiste doit s'impliquer de façon active dans une équipe pluridisciplinaire (RCP)

Le rôle du médecin dentiste serait :

- * Le dépistage bucco-dentaire et la surveillance dentaire
- * La connaissance des mesures préventives efficaces pour réduire le risque d'ONM
- * La motivation du patient à l'hygiène bucco-dentaire
- Le renforcement et la collaboration avec le médecin traitant afin de prendre les décisions thérapeutiques adaptées au traitement en cours.

A l'intention de la population

- Connaître le risque d'ONM,
- Maintien d'une hygiène buccale rigoureuse
- Suivre les conseils, les recommandations, et les directives données par les professionnels de santé.

CONCLUSION

Conclusion

L'ostéonécrose des maxillaires induite par les BPs est un problème de santé majeur dans le monde entier. Elle demeure une entité rare mais grave, son incidence augmente en fonction de la recrudescence des cancers traités par les BPs.

L'impact majeur de l'ONM sur la santé publique est l'altération de la qualité de vie du patient due à une chirurgie mutilante agressive qui génère un délabrement bucco-facial important.

En Algérie, peu d'études ont été menées sur les ONM induites par les BPs.

Notre étude était la première à :

- Déterminer l'incidence de l'ONM,
- Identifier les facteurs de risque incriminés dans la survenue de l'ONM ,
- Ainsi que la prise en charge clinique des patients

Les résultats de la présente étude suggèrent que :

- Le traitement par l'acide zolédronique
- La durée d'exposition
- La dose cumulée

Ainsi que l'extraction dentaire qui peut être significativement associée au développement de l'ONM.

La meilleure approche dont nous disposons actuellement reste la prévention par :

- Le maintien d'une santé bucco-dentaire optimale
- L'éradication des foyers infectieux potentiels et avérés avant et durant le traitement par BPs

En cas d'ONM avérée :

- L'orientation des patients vers un médecin dentiste spécialiste est indispensable
- Et la décision thérapeutique sera adaptée à chaque cas.

BIBLIOGRAPHIE

V- BIBLIOGRAPHIE

- 1- **Marx RE.** Pamidronate and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws :a growing epidemic.J Oral Maxfac Surg 2003;61(9):1115-111
- 2- **Bray F, Ferlay Jet al.** Cancer statistics 2018 :Globocan Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries .Cancer J Clin .2018 ;0 :1-31
- 3- **Hamdi-cherif M et al.** Données épidémiologiques du cancer de l'Est et Sud est Algérien 2014-2017 .Algerian J Health Science 2020 ;2(2) :S14-S31
- 4- **Piette E, Reyhler H.** Traité de pathologie et maxillofaciale.Decitre ,De Boeck 1991
- 5- **Toppets V, Pastoret V, Debehr V, et al.** Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux .Ann. Méd. Vét., 2004 ; 148 : 1-13
- 6- **Lebeau J.** Anatomie cranio-faciale. Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie .Edition Elsevier Masson 2011:1-13
- 7- **Nefussi J-R.** Biologie et physiologie du volume osseux implantable .EMC Elsevier Masson ,paris .odontologie 23-330-A-01,2012
- 8- **Micheau A, Hoa D.** Anatomie du crane-illustrations. 2020 <https://doi.org/10.37019/e-anatomy/206436.fr>
- 9- **Bouchard P.**Parodontologie dentisterie implantaire.Edition Lavoisier Médecine 2015
- 10- **Klewansky P.** Parodontologie du diagnostic à la pratique .Edition De Boeck 1997
- 11- **Audran M, Guillaume B, Chappard D.** Tissu osseux et biomatériaux en chirurgie dentaire .Edition Quintessence 2014
- 12- **Maillet M.** Les tissus de soutien . Edition Vigot 1979
- 13- **Devernejoul M-C .**Cellules osseuses et remodelage osseux. Médecine Science 1993 ;9 :1192-203
- 14- **Tortora G.J. and Grabowski S.R. 2000.** Les principes du soutien et du mouvement. Principes d'anatomie et de physiologie. G. J. Bruxelles, De Boeck université : 174-5.
- 15- **Bala Y.** Etude multi-échelles des effets osseux des BPs au cour du traitement de l'ostéoporose ménopausique. Thèse 2011Université Claude Bernart Lyon
- 16- **Kuntz D .** Maladies métaboliques osseuses de l'adulte .Edition Flammarion 1996
- 17- **Athanasous NA, Quinn J .**Immunophenotypic : difference between osteoclasts and Vmacrophage polykaryons : immunohistological distruction and implications for osteoclasts antogeny and function .J Clin Patho 1990 ;43 :999-1000
- 18- **Audran M, Insalaco P, Legrand E et al.** Physiologie du tissu osseux chez l'homme. Progrés en urologie 2003; 13 :3-8
- 19- **Parfitt AM.** Osteonal and hemi-osteonal remodelling : the spatial and temporal framwork for signal traffic in adult human bone .J Cell Biochem 1994 ; 55(3) :273-86.
- 20- **Parfitt AM.** The mechanism of coupling: a role for the vasculature. Bone 26: 319-323; 2000
- 21- **Yao Z, Lafage-Proust MH, Plouët J, Bloomfield S, Alexandre C, Vico L.** Increase of both angiogenesis and bone mass in response to exercise depends on VEGF. Journal of Bone and eriksen Mineral Research 2004 19: 1471-1480.
- 22- **Fleisch H .**Rôle of BPs in breast cancer ;Breast Cancer 2001,4 :30.
- 23- **Fleisch H.**Developpement of bisphosphonates .Breast Cancer Res 2002 ;4 :30-34

- 24- **Reginster JY**.Les bisphosphonates .Rev Med Liege 1996;51(1):120-122
- 25- **Brantus , J-F,Roemer-Becuwe.C, Concy-Makhoul.P** .Guide de recommandations d'utilisation dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple .Rev Med Intern 2011 ;32 :494-505
- 26- **Abdellah J**.Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in an elderly Lebanese female.Intern J Oral Implant and Clin Research 2011; 2(3):155-164
- 27- **Hugues F-C, Le jeune C**.Thérapeutique .Edition Masson 2000
- 28- **Radoi L, Folliguet M**. Santé bucco-dentaire et patients sous bisphosphonates .NPG Neurologie-Psychiatrie- Geriatrie. 2010 ;10:243-247
- 29- **Hewitt C,Farah C S**.Biphosphonate-related ostéonecrosis of the jaws :a comprehensive reiew. J Oral Patho Med 2007 ;36 :319-28
- 30- **Russell RGG** .Biphosphonates in the treatment of metabolic bone disease-future prospects .Long Term Health Care 2006; :9-15
- 31- **LaBelle HR, Lauterbach A**.Biphosphonates et osteonecrosis des maxillaires enoncé de documentation (1ere partie). J Ordre Dentistes Quebec 2012 ; 48(6) :7-14
- 32- **Saussez..S, Filleul .O,Loeb.I** Biphosphonates and ostéonecrosis of the jaw .Rev StomatoChirMaxillofac 2008 ;109 :367-373
- 33- **Fleish H** .Biphosphonates : mécanisms of action .Endocr Rev .1998 ;19(1) :80-100
- 34- **Francis MD, Valent DJ**. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007 ; 7 : 2-8
- 35- **Salino.S, Bodard.A-G ,Timour.Q**.Ostéradionecrose et ostéonecrose des maxillaires aux biphosphonates : EMC 28-865-A-10 : 2010
- 36- **Barthélemy P, Asmane I, Valère L**. La place des Biphosphonates en Oncologie médicale .Mt 2008 ;14(5) :287-297
- 37- **Facon T, Bensadoun R-j , Blanc J-L, Convafreux C, Gourmet R, Maes J M** .Ostéonecrosis des maxillaires et biphosphonates en cancérologie .Bull Cancer 2008 ;95(4) :413-8
- 38- **Mcleod NM H, Davies BJB, Brennan PA**. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practionner .British Dental Journal 2007;203(11):641-644
- 39- **Sawatari.Y, Robert.E,Marx .E** .Biphosphonates and Biphosphonates induced osteonecrosis. Oral Maxillo Facial Surg Clin 2007 ;19 :487-498
- 40- **Haute Autorité De Santé (HAS)**.Ibandronate 15 février 2012 .www.has-santé.fr
- 41- **Monographie du produit Actonel** Sanofi-Aventis Canada15 juillet 2011
www.santecanada.gc.ca/med effet
- 42- **Monographie du produit Alendronate** Sandoz Canada Inc 6 février 2012
- 43- **Hugentobler .M, Richter.M** proposition d'un algorithme de prise en charge médicodentaire pour les patients traités par biphosphonates .Rev Stomato Chir Maxi Fac 2006 .107 ;441-444
- 44- **American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons**. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws Availableat :http ://www .aaoms.org/ docs/position papers /osteonecrosis.pdf. Consulté le 11 December ,2006
- 45- **Lin JH**.Biphosphonate :a review of their farmacocinetic properties.Bone 1996;18:75-85
- 46- **Decroisette .C** .Le traitement des métastases osseuses par les biphosphonates .Medec

- Nucle -Image Fonctionnelle Metaol 2006 ; 30(3) :164-171
- 47- **LaBelle HR*** .Biphosphonates et ostéonécrose des maxillaires : énoncé de documentation(deuxième partie) . J Ordre Dent Québec 2012 ;49 :7-14
- 48- **Maes.JM, Veillard.M-H, Penel .G** .Osteonécroses des maxillaires sous biphosphonates . EMC 2008 28-410-G-10
- 49- **Lesclous PH, Abinajm S, Samson J**.Biphosphonates et pratique bucco-dentaire.Rev Odonto Stomat 2011 ;40 :173-191
- 50- **Pickett FA** .Biphosphonate-associated ostéonecrosis of the jaw: a literature review an clinical practice guidelines .J of Dental Hygiene 2006 ;80(3) :1-12
- 51- **Rodan, G. A. & Fleisch, H. A.** Bisphosphonates: mechanisms of action. Journal of Clinical Investigation 1996; 97, 2692–2696
- 52- **Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al.** Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 1055-61.
- 53- **Junod A-F, Carrel J-F,Richter M**.Osteonecrose des maxillaires et bisphosphonates .Rev Med Suisse ;2005 ;1 :2537-43
- 54- **Boissier S,Fournier P,Filleur S, et al** .Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats .Cancers Res 2002 ;62(15) :6538-6544
- 55- **Ratin C, Vanoli A, Latombe I**.Osteonecrose extensive induites par les BPs.Anales d'ORL et Chir Cervic Fac 2008;125:24-29
- 56- **Rogers MJ, Gordon S, Benford HL,Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen Jet al**.Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates.Cancer 2000;88:2961-78
- 57- **Breuil V, Cosmann F, Steinl et al.** Human osteoclast formation and activity in vitro : effects of alendronate .J Bone Min Res 1998;13:1721-9
- 58- **Rowe EJ, Hausmann E,** The alteration of osteoclast morphology by disphosphoantes in Bone culture .Calsif Tissu Res 1976;20:53-60
- 59- **Russell RGG., Xia Z., Dunford J.E., Oppermann U.et al** . Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann N Y Acad Sci 2007 ;1117: 209-57
- 60- **Fornier M.** Denosumab: Second Chapter in Controlling Bone Metastases or a New Book? J of Clin Oncol. 2010;28(35) :5127-31
- 61- **Reinholz GG, Get B,PedersonL,Sanders ES,Subramaniam M, Ingle J N et al**.Bisphosphonates directly regulate cell proliferation,differentiation,and gene expression inhuman osteoblasts. Cancer Res 2000; 60:6001-7.
- 62- **Christou J, Johnson AR, Hodgson TA**.Bisphosphonate-relatedosteonecrosis of the jaws and its relevance to children-a review.International journal of pediatric dentistry 2013; 23: 330-337.
- 63- **Rosini S, Bertoldi I, Fiendani B**.Understanding biphosphonates and osteonecrois of the jaw : use and risks .European Review for Med and Pharmacol scien 2015 ; 19 :3309-3317
- 64- **Marx R,Cillo J,Ulloa J.** Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis :risk factors,prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment .Journal of OralMaxfac Surgery 2007; 65(12) :2397-2410
- 65- **Russell RGG., Watts N.B., Ebetino F.H. and Rogers M.J.** Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 2008 ;19(6): 733-59

- 66- **Vijay G, Raghavan V.** Biphosphonates and ostéonecrosis of the jaws .J of Indian Academy of Oral Medecine and Radiology 2012;24(4):330-333
- 67- **Eckert AW, Maurer P, Meyer L et al.** Bisphosphonate-related jaw necrosis-severe complication in maxillofacial surgery . Cance Treatment 2007; 33:58-63
- 68- **Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK.** Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only Occur following treatment with bisphosphonates?.J Cranio maxillofac Surg 2005;33:395-403.
- 69- **Campisi G, Compilato D, Angelo I, Lo muzio L, Colella G .** Spontaneous biphosphonate-related ostéonécrosis of the left the hemi-mandibule :similarities with phossy jaw .Indian Journal of Dental Research 2012;23(5):683-685
- 70- **Ficarra G, Beninati F ,Rubino I et al .** Ostéonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of biphosphoantes treatment .J Clin Periodont 2005 ;32 :1123-1128
- 71- **Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al.** American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 1378-91
- 72- **Cairolì A, Duchosal MA,** Myelome multiple diagnostic et persepectives thérapeutiques .Forum Med Suisse 2013;13(38):746-751
- 73- **Ameziane T, Lesclous P, Bordier L.** Hypercalcémie humorale révélant un lymphome malin non hodgkinien .Annales d'endocrinologie.2008 ;69 :58-62
- 74- **Rochlitz C, Senn H-J, Betticher D, Helbling D , Moos R.** Emploi des biphosphonates dans le traitement des tumeurs solides .Forum Med Suisse 2010 ;10(34) :562-564
- 75- **Lam DK, Sandor G K B ,Holmes H I, Evans W , Clokie CML .** A review of biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. J Cand Dent Ass 2007 ;73(5) :417-422
- 76- **Maahs P M A , Nora V P , Azambuja A A , Cheburini K.** Biphosphonates and jaw ostéonecrosis .Rev Odonto Cienc 2009 ;24(4) :337
- 77- **Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A.** Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas. La Lettre du Sénologue n° 52 - avril-mai-juin 2011
- 78- **Stewart, Chatham, Kent :** Effects of bisphosphonates for osteoporosis on oral health quantification by energy dispersive x-ray spectroscopy of alendronate in the diseased jaw bone of patients with bisphosphonate-related jaw osteonecrosis Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;114:480-486
- 79- **Morin S, Fortin M, Brown J , Chauvin P , Dagenais M, Fournier C .** L'ostéonécrose des maxillaires : Réseau de recherche en santé buccodentaire et osseuse .Québec 2010.
- 80- **Miquel A, Rocher L, Tasu JP, Rondeau Y.** Maladie de Paget : aspects radiologiques. Feuille Radiol. 1998;38(4):297-308
- 81- **Szulc P, Bouxsein ML.** International Osteoporosis Foundation –Vertebral Fracture Initiative .2010. Overview of osteoporosis :epidemiology and clinical management .www.iofbonehealth.org .Consulté le 20 octobre 2016
- 82- **Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne RO.** The relation ship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012; 114(6):671-6.
- 83- **Gavric M, Antic S, Jelovacc DB, Zarev A et al.** Ostéonecrosis of the jaw as a serious adverse effet of biphosphoante therapy and its indistinct etiopathogenesis .Vojnosanit Pregl 2014;71(8):772-776

- 84- **Launay-Vacher V ,Deray G** .Prescrire les biphosphonates IV pour la prise en charge des métastases osseuses chez le patient insuffisant rénal .PROG UROL 2008 ;18(2) 19-23
- 85- **Rizzoli R** . Effets indésirables associés au traitement par biphosphonates . Forum Med Suisse 2012 ;12(16) :323-326
- 86- **Marx RE** . Uncovering the cause of “phossy jaw” Circa 1858 to 1906. J Oral Maxillofac Surg 2008 ;66(11):2356-2363
- 87- **Magremanne M, Reychler H** . Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. J Oral Maxillofac Surg. 2014; 72:334-7
- 88- **Hellstein JW, Marek CL** . Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century?. J Oral Maxillofax Surg. 2005;63: 682-9.
- 89- **Marx RE** . Oral and intravenous bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention and treatment. Quintessence Publishing Co Inc; 2006 2007: 9-96
- 90- **De ceulaer ,Tacconelli E, Vandecasteele SJ** . Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) :the missing link.Eur J Clin Microbiol Infct dis 2014;33:1873-1880
- 91- **Jacobsen C, Metzler P, Rossle M et al** . Osteopathology induced by biphosphonates and dental implants : clinical observations .Clin Oral Invest 2013 ;17 :167-175
- 92- **Polymenidi I, Carballo S, Trombetti A** .Risque d’osteonecrose des maxillaires avec l’utilisation des BPs .Revue Med Suisse 2014 ;10 :1930-1934
- 93- **Ruggiero SL,Mehrotra B,Rosenberg T, Engroff SL** . Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg.2004 ; 62(5):527-534
- 94- **Rapport de l'AAOMS** . American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Up date .J Oral MaxFac Surg 2014 ;72 :1938-1956
- 95- **Silverman SL, Landesberg R** .Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critic al review. The American journal of Medicine 2009; 122:S33-S45
- 96- **Sambrook P, Olver I,Goss A** :Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Aust Fam Physician 35:801, 2006
- 97- **American College of Rheumatology** . Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw [ACR Hotline]. Atlanta, GA: American College of Rheumatology; June 1, 2006. Available at: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0606onj.asp>. Accessed March 12, 2008.
- 98- **American Association of Endodontists** . Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws [AAE Position Statement]. Available at: <http://www.tupeloendo.com/pdfs/Bisphosphonate-Associated-Osteonecrosis.pdf>. Accessed July 10, 2008.
- 99- **American Dental Association Council on Scientific Affairs** . Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations. J Am Dent Assoc. 2006 ; 137(8): 1144-1150

- 100- Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, et al.** Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in Patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2006;2(1):7-14.
- 101- Kholsa S, Burr D, Cauley J, Dempster DW et al.** Bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaw :Report of task force of American society for bone and mineral research .*J of Bone and Mineral Research* 2007; 22(10):1479-1491
- 102- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5) (suppl):2-12
- 103- Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al.** Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol.* 2009;45:645-6
- 104- Junquera L, Gallego L.** Non exposed bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws another clinical variant?. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1516-7
- 105- Gavalda C, Bagan JV.** Concept ,diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw .A review of literature. *Med Oral Patol Cir Buccal* 2016 ;21(3) :260-70
- 106- Abinajm S , Lesclous P.S, Lombardi T , Samson.J.** Osteonécrose des maxillaires dues aux biphosphonates : expérience genevoise. *Med Bucc Chir Bucc* 2008 ;14 :63-84
- 107- Durie B.G., Katz M. & Crowley J.** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *New England Journal of Medicine* 2005 ;353,99–102
- 108- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR.** Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med.* 2006;144:753-61.
- 109- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al.** Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Mineral Res* 2008;23(6) :826-836
- 110- Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI.** Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714, 217 people. *Jam Dent Assoc.* 2008;139:23-30.
- 111- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al.** Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28:5132-5139.
- 112- Hellstein J, Adler R, Jacobsen P, Kalmar J, Koka S, Migliorati C, et al.** managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs [en ligne]. 2011 Disponible sur : [http://www.aae.org/uploadedfiles/consulté le 24/06/2014](http://www.aae.org/uploadedfiles/consulté_le_24/06/2014)
- 113- Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale.** Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) : recommandations de bonne pratique: <http://www.NOcmfco.fr/wpcontent/-juillet-2013.pdf> consulté le 09/07/2014]
- 114- Nicolatous-Galitis U, et al.** Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment 2019 ;127(2) :
- 115- Hallmer F, Bjarnadottir O. et al.** Incidence and risk factors for Medication-Related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis : a population –based study .*Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol.* 2020 ; 130(3) :252-257

- 116- Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, Seibel MJ, Fratzl P** .Osteonecrosis of the jaws after treatment with high dose bisphosphonates. *Dtsch Arzeb*2006 1103:3078-3081
- 117- Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, et al:** Osteonecrosis of the Jaw induced by orally administered BPs : Incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007;18:1363
- 118- Carmona EC , Flores AG, Santamaria et al.** Systématique literature review of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *Reumatol Clin* 2013 ;9 (3):172-177
- 119- Rogers SN, Palmer NOA, Lowe D, Randall C.** United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis .*British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015;53:176-182
- 120- Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E.** Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma .*Clin Lab Haem.*2006 (28): 393-398
- 121- Barrientos-Lezcano F G, PeralCagigal B et al.** Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: prevention and therapeutic approach. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac* 2007; 29(5):309-317
- 122- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.** *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):369-76.
- 123- Stockmann P, Vairaktaris E, Seiss M ,et al** .Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support care cancer* 2010;18:449-460
- 124- Lesclous P, Abi NS, Carrel JP et al** .Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation. *Bone* 2009 ; 45:843-852
- 125- Hoefert S, Schmitz I, Tannapfe IA ,Eufinger H.** Importance of micro crack sinetiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig* 2010;14:271-284
- 126- Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C et al.** The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8:40-48
- 127- Aghaloo T, Hazboun R , Tetradis S.** Pathophysiology of the jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):489-496
- 128- Campisi G, Fedele S, Collela G , Locasto A.** Biphosphonate associated ostéonécrosis of the jaw. *The J of Rhumatology* 2009 ; 36 (2) :451-452
- 129- Morris P G, Fazio M, Farooki A et al.** Serum N-Telopeptide and Bone-Specific Alkaline Phosphatase Levels in Patients With Osteonecrosis of the Jaw Receiving Bisphosphonates for Bone Metastases *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:2768-2 :775
- 130- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V.** Bisphosphonate-induced exposed bone osteonecrosis/osteoporosis of the jaws : Risk factors , Recognition , Prevention and treatment . *J Oral Maxfac Surg* 2005; 63:1567-1575

- 131- Ripamanti CI, Maniezzo M, Boldini S et al .Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonate-preliminary data medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. Journal of Bone Oncology 2012;1:81-87**
- 132- Janovska Z, Mottl , Slezak R. Experience with treatment of biphosphonate-related ostéonecroiss of the jaw .Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2015 ;159(2) : 313-317**
- 133- Brakus I, Brakus R B, Poljak K, Zore IF . Aquacell Ag and ozone in biphosphonate induced ostéonecrosis of the jaw (BIONJ) therapy : a case report . Acta Stomato Croat 2013 ;47(3) :241- 245**
- 134- Ruggiero S L, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007 ;65:369-76**
- 135- Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC: Giant osteoclast Formation and long-term oral bisphosphonate therapy. N Engl J Med 360:53,2009**
- 136- Agarwal P, Rao NN. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Indian J Dental of Research 2012; 23(1):107-111**
- 137- Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F , Ungari C. Ostéonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib :two case reports .European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012 ;16 :952-957**
- 138- Chiu CT, DDS,MS, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of Oral Bisphosphonate and Steroid-Related Osteonecrosis of the Jaw-A Serial Case Analysis. J Oral Maxillo fac Surg 2010;68:1055-1063**
- 139- Idris AI, Rojas J, Greig IR, Van HR, Ralston SH. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bonenodule formation in vitro. Calcif Tissue Int 2008; 82(3):191-201**
- 140- Orriss IR, Key ML, Colston KW, Arnett TR. Inhibition of osteoblast function in vitro by aminobisphosphonates. J Cell Biochem 2009; 106(1): 109-18**
- 141- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61: 1104-1107.**
- 142- Cheng A, Daly CG, et al. Alveolar bone and the bisphosphonates .Australian Dental J .2009; 54(1suppl):S51-S61**
- 143- Pazianas M, Blumentals WQ, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrotgate marker. Osteoporos Int. 2008;19:773-9**
- 144- Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005;34:120**
- 145- Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone**

- lesions. A French expert panel analysis. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2009;71:12-21
- 146- **Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB.** Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc* 2005a; 136:1658-1668
- 147- **Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld.** Osteonecrosis of the jaw :effect of bisphosphonates type ,local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism .*J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2837-2845
- 148- **Allen MR, Burr DB.** The pathogenesis of bisphosphonate related Osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few osteone data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5): 61-70.
- 149- **Arduino PG, Menegatti E, Scoletta M, Battaglio C , et al.** Vascularendothelial growth factor genetic polymorphisme and haplotypes in female patients with biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws .*J Oral Pathol Med* 2011 ;40 : 510-515(genes intervenant ds onm)
- 150- **Reid IR.** Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone.* 2009 Jan;44(1):4-10.
- 151- **Yin G, Bai Y, Luo E.** Angiogenic suppression of osteoclasts may play a role in developing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Med Hypotheses* 2011; 76(3):
- 152- **Robichaux C, Ong M, Veillon D, Patel S , Cotelingam J.** Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw .*J of the Louisiana State Medical Society* 2014;166:200-202
- 153- **Wolf AM, Rumpold H, Tilg H, et al:** The effect of zoledronic acid on the function and differentiation of myeloid cells. *Haematologica*91:1165,2006(physiopath alteration lymphocyte
- 154- **Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E et al .** Actinomycosis of the jaws-histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007 ;451(6):1009-1017
- 155- **Sedghizadeh.P P,Kumar SKS ,Gorur A et al.** Identification of Microbial Biofilm sin Osteonecrosis of the Jaws Secondary to Bisphosphonate Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:767-775
- 156- **Mawardi H, Giro G ,Kajiya MO et al.** A role of bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw .*J Dent Res* 2011;90(11):1339-1345
- 157- **Ji X, Pushalkar S, Li Y,Glickman R, Fleisher K, Saxena D.** Antibiotic effect on bacterial profile in osteonecrosis of the jaw .*Oral Diseases* 2011;18:85-95
- 158- **Wei X, Pushalkar S, Estilo C et al.** Molecular profiling of microbiota in jaw bone samples of biphosphonates-related ostéonecrosios of the jaws.*Oral Diseases* 2012;18:602-612
- 159- **Cackowski FC, Anderson JL, Patrene KD, Choksi RJ, Shapiro SD, Windle JJ, et al.** Osteoclasts are important for bone angiogenesis.*Blood* 2010; 115(1): 140-9
- 160- **Schaudinn C, Gorur A, Webster Pet al.** MARQuantification by energy dispersive x-ray spectroscopy of alendronate in the diseased jaw bone of patients with bisphosphonate-related jaw osteonecrosis 2012;114(4):480-486
- 161 - **Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T , Ohta H et al.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw : position paper from the allied task force commitee of japanese society for bone and mineral reseach , japan ostéoporosis société , japanese société of periodontology , japanese société for oral and maxillofacial radiology , and

- japanese society of oral and maxillofacial surgeons .J Bone Miner metab 2010, 28 :365-383
- 162- **Surein J, Suntari Kanagaratnam S.**Biphosphonate –induced ostéonecrosis of the jaw (BONJ) important information for dental practionners .MalysianDental J 2009;30(1):28-33
- 163- **Mortensen M, Lawson W, Montazen A.**Osteonecrosis of the jaw Associated with bisphosphonateuse: presentation of seven cases And literature review.Laryngoscope2007; 117:30-4
- 164- **Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al.** Bisphosphonate -associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. Leuk Lymphoma 2007;48:56–64
- 165- **Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A,et al.** Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 2006; 24(6):945-952
- 166- **Dimopoulos M, Kastritis E, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Anagnostopoulos A, Gika D, et al.** The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma who receive bisphosphonates depends on the type of bisphosphonate Blood .2005 106:637.
- 167- **Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI.** Zolédronate in smong, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-controlstudy. J Oral Maxillo fac Surg.2008; 66(4):625–631
- 168- **Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL.** Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. J Oral Maxillofac Surg 2013 ;71:2077-2086
- 169- **Gunepin .M, Derache .F, Jaureguibery.J-P .**Ostéonécroses des maxillaires aux biphosphonates administrés par voie intraveineuse :incidence et facteurs de risque .Med Bucc Chir Bucc 2013 ;19 :21-31
- 170- **Veyrac G, Lebreton A, Jolliet P .**Otéonécrose de la mandibule et/ou maxillaire associées à la prise de biphosphonates .La lettre du pharmacologue2009 ;23(2) :41-47
- 171- **Guillaume B, Chappard D.** Ostéonécrose de la machoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. Le Chirurgien Dentiste de France 2008 ; 78 ; 45-52
- 172- **Crepin S,Laroche ML, Sarry B, Louis M.**Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate , and akylbiphosphonate :case report and literature review .Eur J Clin Pharmacol 2010 ;66 :547-554
- 173- **Mavrokokki A, Cheng A, Stein B.**The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in AUSTRALIA.J Oral Maxillofac Surg 2007;65(3):415-423
- 174- **Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N.** Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis.Gerodontology 2012;29:177-187
- 175- **Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al.** Incidence,risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in Patients with multiplemyeloma:asingle-center experience in 303 patients .Br J Haematol 2006;134:620-3
- 176- **Rodrigues P, Hering F, Imperio M.**Safety of I.V. Non nitrogen bisphosphonates on the occurrence of osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up on prostate cancer patients.Clinical GenitourinaryCancer 2015; 13(3):199-203
- 177- **Edwars BJ,Hellstein JW,Jacobsen PL,et al .**Up date Association Council on Scientific Affairs recommdations of managing the care of patients receiving oral

- BPs therapy :an advisory statement from the American Dental BPs .J Am Dent Asso 2008; 139:1674-7
- 178- **Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, et al.**Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors .J of Clinical Oncol 2005;23(34):8580-8587
- 179- **Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarnieri V, Adamus A, Nooka AK, et al.** Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. J Clin Oncol 2006; 24:852-8.
- 180- **Magremanne M, Aubert C, Verva et al.** Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. A propos d'un cas et revue de la littérature. Rev Med Brux 2007 ; 28 :453-8.
- 181- **Hoff AO, Toth B, Hu M et al.**Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients .Ann NY Acad Sci 2011 ;1218 :47-56
- 182- **Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA .**Clinical experience with Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws : Swiss Med WKLY 2006 ;136:504-509
- 183- **Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al .**Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with Bisphosphonates :evidence of increased risk after treatment with Bisphosphonates .Haematologica .2006 ;91(7) :968-71
- 184- **Kanat O, Ose A, Atergin S, Kuzhan O, Arpacı F et al .**Biphosphonates treatment as a cause of jaw osteonecrosis .Oral Diseases 2007;13:346-347
- 185- **Dahiya V, Shukia P, Gupta S.** Biphosphonates :an up date to the general dentist .Dental Hypotheses 2013 ;4 :39-43
- 186- **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. [en ligne]. Consulté le 9 juillet 2014];72(10):1938-56.
- 187- **Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M.**Factors associated with osteonecrosis of the jaw among Bisphosphonate Users.Am J Med 2008;121(6):475-483
- 188- **Seamon J, Keller T, Saleh J, Chui Q.** The Pathogenesis of Non traumatic Osteonecrosis. Arthritis.2012;2012:1-11.
- 189- **Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Minano F, Gomez -Garcia F ,Vicente -ortega V.**An experimental study of biphosphonate-induced jaws ostéonecrosis in sprague –dawley rats .J Oral Pathol Med 2010 ;39 :697-702
- 190- **Jabbour Z, El hakim M , Henderson J.** Bisphosphonate inhibit bone remodeling in the jaw bones of rats and delay healing following tooth extractions .Oral Oncology 2014 ;50 :485-490
- 191- **Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M.** Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11) : E1807-12.
- 192- **Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot J, et al:** Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81:557, 1996
- 193- **Nicoletti P, Cartsos VM, et al.**Genomewide Pharmacogenetics of BPs induced osteonecrosis of the jaws ;the role of RBMS3.Oncologist 2012;17:297-87
- 194- **Marini F, Tonelli P, Cavalli L, et al.** Pharmacogenetics of bisphosphonate-associate osteonecrosis of the jaw. Front Biosci (Elite Ed) 2011; 3: 364-70
- 195- **Perez-sayans M, Vidal-Real C et al .**Osteonecrosis of the jaws .Prevalence ,risk factors and role of microbiota and inflammation in a population of spain . 2017

- [http:// dx.doi.org/10.5772/intechopen.69315](http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69315)
- 196- **Gross HB.**Biphosphonate-induced osteonecrosis :dental considerations .Compedium 2008 ;29(2) :112-113
 - 197- **Sambrook PN, Ebeling P.**Osteonecrosis of the jaw.Curr Rheumatol Rep 2008;10:97-101
 - 198- **Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, et al.** Intravenous bisphosphonate–related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. févr 2013;115(2):192-200
 - 199- **Carlson ER, Schlott BJ.**Anti-resorptive Osteonecrosis of the jaws .Oral Maxillofac Surg Clin N Am 2014 ;26(2) :171-91
 - 200- **Migliorati CA.** Bisphosphonates and oral cavity avascular bone nécrosis .J of Clinical Oncology 2003;21(22):4253-4258
 - 201- **Bagan JV, Jmenez Y, Murillo J, et al.** Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas anits relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncol 2006; 42:327-9.
 - 202- **Vannucchi, A. M., Ficarra, G., Antonioli, E. & Bosi, A.** Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. British Journal Haematology 2005;128, 738.
 - 203- **Barker K , Lowe D, Olujohungbe A, Low E,RogersS.**Survey of members of myeloma UK on biphosphonate-induced ostéonécrosis of the jaw.Britsh J of Haematologie 2007;139:621-628
 - 204- **Jeffcoat, M.K .**Safety of Oral Bisphosphonates:Controlled Studies on Alveolar Bone The Intern J of Oral Maxillofac Implants2006;21(3):349–353
 - 205- **Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, et al.** Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. Oral Oncol. mars 2011;47(3):191-4.
 - 206- **Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al.**Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2008; 26:5904-9
 - 207- **Brooks J K, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman S G, Schwartz KG, Nikitakis NG.** Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: Report of 2 new cases.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:780-6.
 - 208- **Migliorati CA, Siegel MA, Elting L, Schuster M .**Oral Osteonecrosis and other long term complications of bisphosphonate thérapy. Lancet 2006; 7:508–514
 - 209- **Vescovi P , Merigo E , Meleti M et al.** Biphosphonates-related ostéonecrosios of the jaws :a concise review of the literature and a report of a single –centre experience with 151 patients .J Oral Pathol Med 2012 ;41 : 214-22
 - 210- **Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G.** Learning from experience. Proposal of a refined définition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Oral Dis. 2012;18:621-3.
 - 211- **Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, et al.** Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. Oral Dis. 2012;18:625-32
 - 212- **Schioldt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T.** Comparison of non exposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117: 204-13

- 213- **Vieillard MH, PENEL G, MAES J.M** . Suivi évolutif de 25 cas d'ostéonécroses des maxillaires après arrêt des aminobiphosphonates : la guérison est possible .*Rev Rhuma* 2007 ;74 :976-1037
- 214- **Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, et al**. Sinus tracts-an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws ? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:593-601
- 215- **Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z et al**. Bisphosphonate associated jaw bone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:358-364.
- 216- **Morisson A, Khan A et al** .Osteonecrosis of the jaws .*J Can Dent Associ* 2015 ;81 :f19
- 217- **Roberston A, Marius E, Zeilhoer H-F, Meier C**. Ostéonécrose maxillaire due biphosphonates, recommandations diagnostiques et thérapeutiques. *Forum Med Suiss* 2007 ; 7 :408-412 .
- 218- **Carlson ER, Basile JD**. Le rôle de la résection chirurgicale dans la gestion de l'ostéonécrose des mâchoires liée aux bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67 : 85-95.
- 219- **El zahry MR, Sinzinger H**. Focal tracer uptake in the jaw .*Hell J of Nuclear Med*.2014 ;17(3) :165-166
- 220- **Agossa K, Santucci J, Boisramé-Gastrin S**. Intérêt de la scintigraphie au technetium 99m métastable (99m Tc) pour la prise en charge des ostéonécroses liées aux BPs. *Medecine Buccale Chirurgie Buccale* . 2011 ;17(3) : 203-6.
- 221- **Hoefert S, Wierich W, Eufinger H, Krempien B**. BP associated avascular necrosis of the jaws: Histological findings [abstract]. *Bone* 2006; 38: 76.
- 222- **Pazianas M**. Osteonecrosis of the jaw and macrophage. *J Natl Cancer Inst* 2011 ;103 :232-240
- 223- **Marx RE, Tursun R** . Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012(3):283–289
- 224- **Bagan J, Sheth C, Soria JM, Margaix M, Bagan L**. Bisphosphonate related ostéonécrose of the jaws : à preliminary study of salivary interleukins ; *J Oral Pathol Med* 2013 ;42 :405-408
- 225- **Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, et al**. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving BPs. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2241-2247
- 226- **Kim J-W, Kong K-A, Kim S-J et al** . Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates . *Bone* 2013; 57:201-205
- 227- **Friedlander H.A, Chang IT, Hazboun RC, Garrett NR**. High C-Terminal Cross-Linking Telopeptide levels are associated with a minimal risk of osteonecrosis of the jaws in patients taking oral Bisphosphonates and having exodontia. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;
- 228- **Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ**. How patients ' lack of knowledge about oral BPs can interfere with medical and dental care . *J Am Dent Associ* 2010; 14:562-6
- 229- **Morin S, Fortin M, Brown J, Chauvin P, Dagenais M, Fournier C** . Recommandations pour une santé bucco- dentaire optimale chez les patients qui reçoivent des biphosphonates pour traiter l'ostéoporose . *Journal Ordre Dentis Quebec* 2010 ;47(5) :15-17

- 230- Campisi G, Lo Russo L, Agrillo A, et al.** BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: risk assessment, preventive strategies and dental management. *Ital J Maxillofac Surg* 2011; 22:103-24.
- 231- Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, et al.** Impact of osteonecrosis of the jaw On osteoporosis management: executive summary of an ESCEO and Foundation for Research on Osteoporosis and Other Bone Diseases Working Group Meeting. *Aging Health*. 2007;6:731-734
- 232- Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP).** Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates. Dental Clinical Guidance. Published April 2017. www.sdcep.org.uk/
- 233 - Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB.** A review of the clinical implications of BPs in dentistry . *Australian Dental Journal* 2011;56:2-9
- 234- Recommandations de l'AFSSAPS.** Recommandations sur la prise en charge buccodentaire des patients traités par bisphosphonates. www.afssaps.santé.fr (18 décembre 2007).
- 235- Société française de chirurgie orale.** « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 2012 18(3):251-314. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012027>.
- 236- Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR.** Osteo-necrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a Narrative review. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:34-42.
- 237- Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G.** Medication-related osteonecrosis of the jaw: clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2016 ;6(2):97- 104.
- 238- Svejda B, Muschitz CH et al.** Position paper on medication -related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Vienna Med Wochenschr* .2016 ;166(1):68-74
- 239- Ripamanti CI, Maniezzo M, Campa Tet al .** Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with BPs .The experience of the national Cancer Institute of Milan .*Ann Oncol* 2009;20:137-45
- 240- Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C et al.** Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid .*Annals of Oncolog* 2009 ;20(1) :117-120
- 241- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons** Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update
- 242- Hanson CJ, Macluskey M, Skinner M.** Reviewing the efficacy of changing prophylactic measures for the prevention of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in the management of oral surgery patients .*Oral surgery* 2010 ;3 :65-71
- 243- Montefusco VF, Gay, F. et al.** « Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates ». *Leukemia & lymphoma* 2008 ;49(11): 2156-62.
- 244- Comas-Calonge A, Figueiredo R, Gay-Escoda C.** Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review .*J Clin Exp Dent*. 2017;9(2):302-7.

- 245- **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.* 2014;10(2):257-75.
- 246- **Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al.** Conservative Surgical Management of Stage Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent* 2014;2014:1- 8
- 247- **Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA, et al.** Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent.* 2014;2014.
- 248- **Rodriguez-Lozano F , Oñate-Sánchez R.** Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 ; 21 (5):e 595-600.
- 249- **Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al.** Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015(1);30:3-23.
- 250- **Carter G, Goss AN, Doeckel C.** Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005;182:413-5
- 251- **Madrid C, Sanz M.** What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(4):87-95
- 252- **Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahsevanos K, -Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, et al.** Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007;28:158–63
- 253- **Bermudez-Bejerano EB, Serrera-Figallo MA, et al.** *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2017 ;22(1)
- 254- **Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzì P.** Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012;50: 425–429
- 255- **Jabbour Z, M. El-Hakim, P. Mesbah-Ardakani, JE. Henderson, R. Albuquerque Junior:** The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41: 1404-1409.
- 256- **Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, et al.** Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* août 2016;44(8):1073-80.
- 257- **Vescovi *1P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S.** Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos.* 2012;2012 :585 434.
- 258- **Woeller .A, Gering.A, Brix .M, Bettega .G .** Osteonécrose des maxillaires sous biphosphonates :cinq cas .*Rev Stomato Chir Maxillofac* 2006;107:417-422
- 259- **Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, et al.** Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg.* mars 2016;20(1):9-17
- 260- **Nocini PF, Saia G, Bettini G, et al.** Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35 : 373-379.
- 261- **Marx RE.** Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5): 107-119.

- 262- **Neto T, Horta R, et al.** Resection and microvascular reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw :The role of microvascular reconstruction. *J of the Head and Neck* 2016 ; 38(8) : 1278-1285
- 263- **Assaf AT, Zrnc TA, et al.** Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (Velscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Cranio-Maxillofac Surg* 2014;42(5):e157-64.
- 264- **Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al.** Fluorescence-Guided Bone Resection in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: First Clinical Results of a Prospective Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg.* janv 2011;69(1):84-91.
- 265- **Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G.** Use of ultrasonic bone surgery (Piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). A case series report with at least 1 year of follow-up. *Open Dent J.* 2013;7:94.
- 266- **Weber JBB, Camilotti RS, Ponte ME.** Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci.* août 2016;31(6):1261- 72.
- 267- **Freiberger JJ.** Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5) : 96-106.
- 268- **Freiberger JJ, PadillaBurgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al.** What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* juill 2012;70(7):1573- 83.
- 269- **Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O .** Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004 ;117(6): 440–441
- 270- **Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, VogtFerrier NB.** Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Oral Health Group, rédacteur. Cochrane Database Syst Rev [En ligne].* 26 févr 2016 [cité le 14 janv 2018]; Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008455.pub2>
- 271- **Agrillo *A, Filali F, Ramieri V, et al .** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) :5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy .*Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 ;16(12) :1741-7
- 272- **Lee CY, Do DT, Nishime M.** Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate –associated osteonecrosis of the jaw :a report of 2cases .*J of Oral Implant* 2007;XXXIII(6):371-382
- 273- **Bocanegra-Perez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M et al.** Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 1410–1415.
- 274- **Mozzati M, Gallesio G, Arata V et al.** Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncol* 2012; 48 (5) : 469-74.
275. **Momesso GAC, de Souza Batista FR, de Sousa CA, de Lima VN, Polo TOB, Hassumi JS, et al.** Successful Use of Lower-Level Laser Therapy in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Lasers Med Sci.* 27 sept 2017;8(4):201-3.
276. **Cheung A, Seeman E.** Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2473-4.

277. **Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, et al.** Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 Patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 44:857, 2008
278. **Baqain ZH, Sawair F, et al.** osteonecrosis of the Jaw related intravenous BP :the experience of Jordanian teaching hospital .*Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(6):489-94
279. **Hoefert S, Eufinger H.** Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillo fac Surg* 2011;69:362-380.
280. **Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al.** Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137:907-13.
281. **Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB.** Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2013;49:977-83.
282. **Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al.** Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011;47:420-4.
283. **Khalfi L, Abdellah S et al.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw :Serie of 36 cases . *African J of Dentistry Implantology* .2019 :7-14
284. **Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, et al.** Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:429-38
285. **Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.** Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration- resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-822.
286. **Vahdsevanos K, Kyrgidis A ,Verrou E ,et al.**study of cohort of factors risks BPs associated osteonecrosis of the jaws 2009;27(32):5356-6
287. **Manfredi M, Mergoni G et al.** A 5year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *MedOral Patol Oral Cir Buccal* 2017 ;22(3) :e342-e348
288. **Lyoson T, Van cann T, Schoffski Pet al.**Incidence of ostéonecrosis of the jaw in patient with bon metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* 2018 ;73(2) :100-109
289. **Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki K et al.**Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Inter J Oral Maxillofac Surg* 2012 ;41 :1397-1403
290. **Yuh DY, Chang TH, Huang RY, Chien WC, Lin FG, Fu E.** The national-scale cohort study on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Taiwan. *J Dent.* 2014; 42: 1343–1352
- 291- **Huang YF, Chang CT, Muo CH et al** .Impact of biphosphonate-related ostéonecrosis of the jaw on ostéoporotic patients after dental extraction : a population-based cohort study .*Plos One* 2015 ;16 :1-13
292. **Sanker PS, Thilak SA et al.** Osteonecrosis of the jaw among patients receiving antiresorptive medication : A 4-year retrospective study a tertiary cancer center Kerala ,India . *Contem Clin Dent* 2018 ;9(1) :35-40

293. **Ikesue H, Mouri M, et al.** Associated characteristic and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Support Care Cancer* .2021;29(8): 4763-4772
294. **Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ.** Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer on intravenous Bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(7) : 1328-31
295. **Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Kamposioras K et al.** Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment :a metanalysis . *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:433-439
296. **Khan AA, Rios LP, Sandor GK, et al.** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario .A survey of oral and maxillofacial surgeons .*J Rheumatol* 2011 ;38(7) :1396-402
297. **Saad F, Brown JE, Poznak C. et al.** Incidence risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw :Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012 ;23 :1341-7
298. **Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al.** Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double dummy double dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:370-381
299. **Gralow JR, Barlow W ,Paterson AH et al.** Phase III randomised trial of Bisphosphonates as adjuvant therapy in breast cancer :So307. *J Nat Cancer Inst* 2020;112(7):698-707
300. **Srivasta A, Gonzalez GN et al.** Prevalence of medication-related osteonecrosis of the Jaw In patient treated with sequential antiresorptive drugs : systematic review and meta-analysis .2021; 29(5):2305-2317
301. **Kunchur R, Need A, Hughes T, et al.** Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide testin prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67:1167,2009
302. **Reid IR, Cornish J.** Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 8:90, 2011
303. **Holtmann H, Lommen J, et al.** Pathogenesis of medication –related osteonecrosis of the jaw : a comparative study of in vivo and in vitro trials .*Pre-clinical Research Report* 2018;46(10):4277-4296
304. **Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al.** Randomized, double blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone métastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1125-1132.
305. **Hamdi cherif M ,Bidoli E, Mahnane A et al.** Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *Journal of Cancer Recherche Therapy* 2015 ;3(9) :100-104
306. **Fusco V, Porta C G et al.** ostéonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell cancer treated with biphosphonate and targeted agents:results of an Italian multicenter study and review of the littérature. *Clinical Genitourinary* 2015;13(4):287-294
307. **Vieillard ME, Maes JM, et al.** Treize cas d'ONM chez les patients traités par BPs *Revue du rhumatisme* 2008;75:37-43
308. **Otto S, Abu-id MH, Fedele S, et al.** .osteonecrosis and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws .Not just sporadic coincidence –a multicenter study .*J Craniomaxillofac Sur* 2011;39(4):272-7
309. **Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J.** Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006; 81: 73-5.

310. **Filleul O, Crompton E, Saussez S.** Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2400 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:1117–24.
311. **Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, et al.** Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 2007;46:664–8.
312. **Barrier A, Lescaille G, Rigolet A et al.** Osteonécrose des mâchoires induites par les biphosphonates oraux : 12 cas. *Rev Stomato Chir Maxillofac* 2010 ;111 :196-202
313. **Fresco R E ,Fernandez NP, Urizar JM A .** Bisphosphonates and Oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws review of littérature before 2005. *Med Oral Pathol Oral Cir Buccal* 2006 ;11 :E456-61
314. **Palaska PK, Carstos V, Zavras A.** Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. A systematic review. *Value Health*. 2009;12:A256
315. **Van den Wyngaert T, Huzing M.T, Vermorken J.B.** Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy?. *Annals of Oncology* 2006;17:1197-1204
316. **Baur DA, Weber JM, Collette DC, Dhaliwal H, Quereshy F.** Osteonecrosis of the jaws unrelated to bisphosphonate exposure: a series of 4 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:2802-2808
317. **Kizub D, Miao J, Schubert et al.** Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). *Support Care Cancer* 2021; 29(5): 2509-2517
318. **Murad O, Arora S, Farag A, Guber H.** Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. *Endocr Pract* 2007;13(3):232-8
319. **Fortuna G, Ruoppo E, Pollio A et al .** Multiple myeloma vs. breast cancer patient with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws : a comparative analysis of response to treatment and predictors of outcome. *J Oral Pathology Medicine* 2012 ; 41 :222-228
320. **Almazroo SA, Woo S-B.** Bisphosphonate and non bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc*. 2009 ; 140(7):864-75
321. **Beth-Tasdogan , Mayer B, Zolk** Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Sys Rev* .2017; 10(10): CDO12432
322. **Pires F., Miranda A, Cardoso E, Cardoso A et al .** Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Diseases* 2005; 11: 365–369.
323. **Angiero F, Sanino C, Borloni R et al.** Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates : evaluation of a new therapeutic approach using the Er :YAG laser. *Laser Med Sci* 2009 ;24 : 849-856
324. **Janovska Z, Mottl R, Slezak R.** Experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomed Pap* [En ligne]. 30 sept 2013 [cité le 19 janv 2018]; Disponible: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2013.069.html>
325. **Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsonis MC.** Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112:195–202
326. **Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC.** Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol*. 2009 ; 30:390-5.

BIBLIOGRAPHIE

327. **Choi NR , Lee JH,et al;** Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A restropsective study. Intern J of Environn Research and Public Health . 2020;17:2-9
328. **Martins MA, Martins MD, Lascala CA,et al.** Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. Oral Oncol. 2012;48:79–84
329. **Hanasono MM, Militsakh ON, Richmon JD et al .**Mandibulectomy and free flap reconstruction for bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws .JAMA Otolaryngology Head and Neck Surg 2013;139(11):1135-1142

ANNEXES

Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine
Service de pathologie et chirurgie buccales

Fiche clinique

Maitre-assistant :

Résident :

Date :

Orienté (e) par : Oncologue Rhumatologue Médecin -dentiste
 Autre

1-Etat civil

Nom : Prénom Sexe : F M
 Date de naissance : Profession Age :
 Profession :
 Adresse :
 N° Téléphone

2-Interrogatoire

-Antécédents la maladie générale :

-Type de la maladie :

-Tumeur maligne : Cancer du sein Cancer de la prostate Cancer du rein Autre

-Pathologie bénigne : Ostéoporose post-ménopausique Ostéoporose cortico induite

-Date d'apparition de la maladie :

-Le traitement anti cancéreux :

Les Biphosphonates :

Type de la molécule par les BPs	Voie d'administration	Durée d'administration	Cumul d'un traitement	Date de début des BPs	Date de la fin des BPs
Alendronate (FOSAMAX)					
Pamidronate (AREDIA)					
Zolédronate (ZOMETA)					
Autres BPs					

-Chimiothérapie : début Fin Drogues utilisées :

-La radiothérapie : oui non

-la chirurgie :

-Pathologies sous-jacentes :

Cardiopathie

Diabète

HTA

-Autres pathologies :

-Antécédent de radiothérapie cervico-faciale : Oui Non

-Absence de localisation métastatique ou myélomatose au niveau de la cavité buccale

-Motif de la consultation :

-Histoire de la maladie bucco-dentaire:

-Tabac ,alcool

3-EXAMEN CLINIQUE :

EXAMEN CLINIQUE EXOBUCCAL :

-Symétrie faciale : tuméfaction Oui Non

-Fistule cutanée Oui Non

-ATM

-Adénopathies :

EXAMEN ENDOBUCCAL :

-Hygiène bucco-dentaire : Bonne Mauvaise

-Etat du parodonte : Gingivite Parodontite Poche parodontale

-Etat des dents : Cariées Absentes Obturées

-Prothèse traumatisante : Oui Non

EXAMEN DE LA REGION CAUSALE :

En cas d'ostéonécrose des maxillaires :

-Site de la lésion : Maxillaire Mandibule

-Date d'apparition de la dénudation osseuse : 8 semaines ou plus

-Délai d'apparition : combien de cycles de BPs

-Geste pratiqué : Extraction Chirurgie invasive Prothèse
traumatique

-Alvéole non cicatrisé : Oui Non

-Ulcération gingivale, tuméfaction des tissus périphériques : Oui Non

-Mobilité Perte dentaire

-Retard de cicatrisation

-Les signes associés : Exposition osseuse Douleurs Infection

Suppuration

-Paresthésie ou anesthésie du territoire concerné :

-Les signes généraux : Asthénie Fièvre

4-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Radiographie :

Orthopantomogramme

RVG

Tomodensitométrie :

La scintigraphie osseuse :

Biopsie

Antibiogramme

5-DIAGNOSTIC :

Patient sous BP sans ONM avérée

Patient sous BP avec ONM avérée :

Stade 0

Stade 1

Stade 2

Stade 3

6-PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE :

-Patient sous BP sans ONM avérée :

Date	Traitement médical	Actes à envisager	Surveillance et suivi du patient
	-Amoxicilline Amoxicilline+ acide clavulanique -Métronidazole -En cas d'allergie : Macrolides (Erythromycine, Clindamycine)	Avulsions dentaires Alvéolectomie Régularisation des crêtes alvéolaires	-Surveillance de la cicatrisation muqueuse et osseuse

-Patients sous BPs ONM avérée

Date	Traitement médical	Actes à envisager	Surveillance et suivi clinique et radiologique du patient
	-Bain de bouche -Paracétamol - Xamadol -Morphine -Amoxicilline -Amoxicilline+ acide clavulanique -Métronidazole -En cas d'allergie : Macrolides (Biorogyl , Clindamycine)	Avulsion dentaire Débridement à minima Curetage osseux Sequestrectomie Résection osseuse partielle ou totale sous AG	-Contrôle clinique et radiologique

Formulaire de consentement éclairé

Je soussigné(e) Mme, ou M.....déclare accepter, librement de participer à l'étude du Dr Ykhlef et de lui laisser me prendre en charge

Je déclare avoir bien été informé sur la prise en charge et sur le risque d'Ostéonécrose des Maxillaires Induites par les BPs qui peut survenir après une extraction dentaire ou acte chirurgical sous forme de :

- retard de cicatrisation
- exposition osseuse
- infection

J'ai disposé suffisamment de temps pour poser d'éventuelles questions, et suivre toutes les instructions qui peuvent garantir les résultats du traitement.

Signature du patient

Signature du médecin

Lu et approuvé

Date

Service de pathologie et chirurgie buccales-CHUC

FICHE INFO – Radiothérapie & oncologie

Etat Civil

Nom :

Prénom :

Sexe : F

Date de naissance & lieu de naissance :

Localité :

Date d'entrée :

Profession :

Diagnostic Histologique :

T N M

Chirurgie : Oui Non

Chimiothérapie

Protocole :

Nombre de cures :

Drogues & doses :

CT concomitante :

Radiothérapie

Accélérateur linéaires : Oui Non

Conformationnelle IMRT

Etalement :

Dose totale :

Nombre de séances :

Soumia YKHLEF
Ostéonécroses des Maxillaires Induites par les Bisphosphonates
Etude Prospective

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Pathologie et Chirurgie
Buccales

Résumé

Objectifs

L'objectif principal de la présente étude est d'estimer l'incidence de survenue de l'ostéonécrose des maxillaires induites par les BPs dans quelques wilayas de l'Est Algérien ,identifier les facteurs de risque de survenue de l'ONM ,et définir les modalités de prise en charge thérapeutiques de l'ONM.

Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée au service de pathologie et chirurgie buccales au CHU de Constantine entre Janvier 2015 et Décembre 2019.

Résultats et Discussion

Sur les 100 patients recrutés, 44 ont développé une ONM .Il y avait 38 femmes et 6 hommes. L'âge moyen était de 53,76 ans, 37 patients (84%) avaient un cancer du sein , 5 patients (11,36%) avaient un cancer de la prostate , un cas avait un cancer de la thyroïde ,et un cas avait un myélome multiple. Tous ces patients ont reçu de l'acide zolédronique pour une durée médiane d'exposition de 24 mois dans le groupe ONM comparé à 12,62 mois dans le groupe sans ONM .

Le délai moyen de survenue de l'ONM après le début d'exposition aux traitements par BPs était de 13,77 mois avec une localisation mandibulaire dans 57% des cas, maxillaire dans 32% des cas ,et bimaxillaires dans 11,36% des cas .

L'ONM est survenue chez 61,36% des cas après des extractions dentaires ($p=0,02$), et spontanément chez 11, 36% des cas .Le nombre de cas d'ONM est corrélé avec la durée d'exposition et la dose cumulé (associations significativement très élevées $p=0,0003$ et $p=0,0001$ respectivement).

Il n'y avait pas d'association de l'ONM avec l'âge, le sexe, la pathologie co-morbide, et la chimiothérapie .L'utilisation à long terme de l'acide zolédronique et de la voie IV augmentent le risque de développement de l'ONM.

Tous les patients ayant développé une ONM ont répondu aux traitements conservateurs et chirurgicaux avec un taux de guérison de 66%.

Conclusion

La prise en charge de l'ONM demeure problématique, et le traitement de choix reste la prévention avant la mise en place du traitement par BPs .

Mots clés : Ostéonécroses des maxillaires, Bisphosphonates, incidence, physiopathologie, facteurs de risque, traitement, prévention

Directrice de thèse :Samia DEBACHE-Université Constantine 3

Année Universitaire
2021-2022