

**République Algérienne Démocratique Et Populaire**

**Ministère de L'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique**



**UNIVERSITE CONSTANTINE 3  
FACULTEDEMEDECINE  
Département de Médecine Dentaire**



## **Mémoire de fin d'étude**

**En vue de l'obtention du diplôme de docteur en médecine dentaire**

**Présenté par :**

- Abderrahim Aya
- Akika Aya Nourhane
- Maafi Manel
- Sahbi Chourouk
- AbdelAziz Roubeila
- Laroum Arselane Abd El Aziz
- Bouandel Haithem Abdelbari
- Lemared Louiza
- Bougadi Asma
- Ammara Wissem
- Saifi Aymen
- Kadri Mohamed Lamine

# **La PREVALENCE de l'ONM CHEZ LES PATIENTS SOUS DENOSUMAB**

**Devant le jury composé :**

- Présidente : Pr Salah Mars p.
- Examineur : Dr. Ykhlef S.
- Encadré par : Dr. Benhamada I.

**Année universitaire:2022/2023**

# Résumé

**\*introduction :** L'ostéonécrose médicamenteuse (ONM) des mâchoires, est une complication grave au traitement par Dénosumab et une préoccupation majeure en chirurgie orale. Cette étude examine la prévalence de l'ONM chez les patients traités au dénosumab, explorant les facteurs de risque, les symptômes cliniques, les approches préventives et les recommandations pour une meilleure prise en charge. L'objectif est d'optimiser les protocoles de soins pour garantir la sécurité et la qualité de vie des patients sous dénosumab, en fournissant des informations cruciales pour la gestion et la prévention de l'ONM.

**\*matériel et méthode :** enquête faite sur 60 patients de l'est Algérien cancéreux traités par Dénosumab pour métastases osseuses, pris en charge au niveau du service de pathologie buccodentaire CHU Constantine, sur une durée de 4 ans (juin 2019 jusqu'à 04 juin 2023)

**\*résultats et discussion :** Les résultats suggèrent des corrélations significatives entre le dénosumab, l'augmentation de l'âge, le sexe féminin, l'accroissement du nombre de cures de Dénosumab, le diabète et d'autres conditions médicales sous-jacentes dans l'augmentation du risque de développement de l'ONM

**\*conclusion :** Des mesures préventives et une approche multidisciplinaire sont préconisées pour améliorer la qualité de vie des patients. Des recherches futures sont nécessaires pour mieux comprendre cette complication et évaluer les mesures de prévention à long terme.

# Abstract

**\*Introduction:** Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a serious complication of Denosumab treatment and a major concern in oral surgery. This study examines the prevalence of MRONJ in patients treated with Denosumab, exploring risk factors, clinical symptoms, preventive approaches, and recommendations for better management. The aim is to optimize care protocols to ensure the safety and quality of life of Denosumab-treated patients by providing crucial information for MRONJ management and prevention.

**\*Materials and Methods:** A survey was conducted on 60 cancer patients from Eastern Algeria who were treated with Denosumab for bone metastases and managed at the Oral Pathology Department of Constantine University Hospital over a period of 4 years (from June 2019 to June 4, 2023).

**\*Results and Discussion:** The results suggest significant correlations between Denosumab, increasing age, female gender, the number of Denosumab cycles, diabetes, and other underlying medical conditions in increasing the risk of MRONJ development.

\*Conclusion: Preventive measures and a multidisciplinary approach are recommended to improve patients' quality of life. Further research is needed to better understand this complication and evaluate long-term prevention measures.

## المخلص

**المقدمة:** تعد تآخل العظام الناتج عن الأدوية في فكي الفكين مضاعفة خطيرة لعلاج الدينوسوماب وقلق رئيسي في جراحة الفم تتناول هذه الدراسة انتشار تآخل العظام والأعراض السريرية والنهج الوقائي والتوصيات لتحسين الإدارة، الهدف هو تحسين بروتوكولات الرعاية لضمان سلامة وجودة حياة المرضى الذين يتلقون الدينوسوماب من خلال تقديم معلومات حاسمة.

**المواد والأساليب:** تم إجراء استبيان على 60 مريضاً مصاباً بالسرطان من شرق الجزائر تلقوا علاجاً بالدينوسوماب لاحتشاء العظام وتمت معالجتهم في قسم علم الأمراض الفموي في مستشفى جامعة قسنطينة على مدى 4 سنوات (من يونيو 2019 حتى 4 يونيو 2023).

**النتائج والمناقشة:** تشير النتائج إلى وجود علاقات ذات دلالة بين الدينوسوماب وزيادة العمر والجنس الأنثوي وعدد دورات الدينوسوماب والسكري وحالات طبية أخرى تحتية في زيادة مخاطر تطوره.

**الاستنتاج:** يُوصى باتخاذ تدابير وقائية ونهج متعدد التخصصات لتحسين جودة حياة المرضى. هناك حاجة لإجراء أبحاث إضافية لفهم هذه المضاعفة بشكل أفضل وتقييم التدابير الوقائية على المدى الطويل.

# Sommaire

Résumé

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux .....VI

Liste des figures.....VIII

Liste d'abréviations.....XI

Introduction.....1

## Partie pratique

CHAPITRE I: Généralités ..... 5

I.1. ANATOMIE DES MAXILLAIRES : ..... 6

I.1.1. Mandibule : ..... 6

I.1.2. Massif facial : ..... 7

I.1.3. L'os Alvéolaire : ..... 7

I.2. Vascularisation et innervation : ..... 8

I.2.1. Au maxillaire : ..... 8

I.2.2. A la Mandibule : ..... 9

I.3. Histologie du tissu osseux : ..... 9

I.3.1. Disposition microscopique du tissu osseux : ..... 10

I.3.2. Histogenèse du tissu osseux : ..... 11

I.3.3. Matrice osseuse organique : ..... 14

I.3.4. Matrice osseuse inorganique : ..... 14

I.3.5. Cellules osseuses : ..... 14

I.4. Remodelage Du tissu Osseux : ..... 15

I.4.1. Concept et bases cellulaires : ..... 15

I.4.2. Étapes du remodelage : ..... 16

I.4.3. Remodelage de l'os cortical et os spongieux : ..... 17

I.4.4. Relation entre vascularisation et remodelage : ..... 17

<b>I.5. Consolidation et cicatrisation osseuse :</b>	<b>17</b>
<b>I.5.1. Phases de cicatrises :</b> .....	<b>17</b>
<b>I.5.2. Critères de cicatrisation :</b> .....	<b>18</b>
<b>I.5.3. Différents types de cicatrices :</b> .....	<b>18</b>
<b>CHAPITRE II:Dénosumab</b> .....	<b>20</b>
<b>II.1. Définition :</b> .....	<b>21</b>
<b>II.2. Historique</b> .....	<b>21</b>
<b>II.3. Evolution :</b> .....	<b>22</b>
<b>II.4. Structure chimique :</b> .....	<b>24</b>
<b>II.5. Différentes molécules et comparaison :</b> .....	<b>26</b>
<b>II.6. Pharmacologie du dénosumab :</b>	<b>27</b>
<b>II.6.1. Présentation :</b> .....	<b>27</b>
<b>II.6.2. Posologie et administration :</b> .....	<b>27</b>
<b>II.6.3. Pharmacocinétique :</b> .....	<b>28</b>
<b>II.7. Système RANK/RANKL action du dénosumab :</b> .....	<b>28</b>
<b>II.7.1.Le cycle de remodelage osseux physiologique :</b> .....	<b>28</b>
<b>II.7.2.Le cycle de remodelage osseux pathologique :</b> .....	<b>30</b>
<b>II.7.3. L'action du dénosumab :</b> .....	<b>32</b>
<b>II.8. Indications :</b> .....	<b>33</b>
<b>II.8.1. Prescription dans le cadre de l'ostéoporose :</b> .....	<b>33</b>
<b>II.8.2. Prescription dans le cadre de la maladie de Paget :</b> .....	<b>33</b>
<b>II.8.3. Prescription en cancérologie :</b> .....	<b>34</b>
<b>II.8.4. Tumeurs osseuses à cellules géantes (TCGO)</b> .....	<b>34</b>
<b>II.9. Contre-indications :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10. Les effets secondaires :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.1. Trouble immunitaire :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.2. Trouble cardio-vasculaire :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.3. Troubles endocriniens :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.4. Troubles gastro-intestinaux :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.5. Troubles neurologiques :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.6. Effets secondaires cutanées et oculaires :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.7. Fracture atypique du fémur :</b> .....	<b>35</b>
<b>II.10.8. Troubles généraux :</b> .....	<b>35</b>

II.10.9. Troubles liée à l'arrêt du dénosumab : .....	36
II.10.10. Affections malignes : .....	36
II.10.11. Interactions médicamenteuses : .....	36
II.10. 12.. L'ostéochimionécrose : .....	36
II.11. Précaution d'emploi : .....	36
II.11.1. Hypocalcémie : .....	36
II.11.2. Insuffisance rénale : .....	36
II.11.3. Grossesse et allaitement : .....	37
Chapitre III : ONM .....	38
III.1. Définition : .....	39
III.2. Localisation : .....	39
III.3. Historique : .....	39
III.4. Epidémiologie de l'ONM : .....	40
III.5. Les facteurs de risques : .....	40
III.5.1. Les facteurs généraux : .....	40
III.5.2.les facteurs locaux : .....	42
III.6. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES	43
III.6.1. Inhibition du remodelage osseux : .....	43
III.6.2. Inhibition de l'angiogenèse : .....	43
III.6.3. Théorie infectieuse et / ou inflammatoire : .....	44
III.6.4. Dysfonctionnement du système immunitaire inné ou acquis : .....	44
III.6.5. Autres hypothèses : .....	44
III.7. DIAGNOSTIC .....	45
III.7.1. Aspect clinique : .....	45
III.7.2. Classification de l'ONM : .....	45
III.7.3. Aspect radiologique .....	48
III.7.4. L'examen anatomopathologique : .....	51
III.7.5. Diagnostic différentiel : .....	51
CHAPITRE IV : Prise en charge d'ONM .....	53
IV.1. Recommandations actuelles de prise en charge thérapeutique des patients sous DENOSUMAB : .....	54
IV.2. Classification des patients à risque : .....	54
IV.2.1. Patient à faible risque : .....	54
IV.2.2. Patient à haut risque : .....	55

<b>IV.3. Préventions de l'ONM chez les patients à risque faible / haut :</b>	<b>55</b>
<b>IV.3.1. Patients à risque faible :</b>	<b>55</b>
<b>IV.3.2. Prévention de l'ONM chez les patients à risque élevé :</b>	<b>58</b>
<b>IV.4. Stratégie thérapeutique en cas d'ONM avérée</b>	<b>62</b>
<b>IV.4.1. Approche conservatrice :</b>	<b>62</b>
<b>IV.4.2. Approche chirurgicale:</b>	<b>63</b>
<b>IV.4.3. Approche adjuvantes :</b>	<b>67</b>

## **partie pratique**

<b>1.Objectifs de l'étude :</b>	<b>74</b>
<b>Objectif principal :</b>	<b>74</b>
<b>Objectifs spécifiques :</b>	<b>74</b>
<b>2.Méthodologie :</b>	<b>74</b>
<b>2.1. Type d'étude :</b>	<b>74</b>
<b>2.2. Population et période d'étude :</b>	<b>74</b>
<b>2.3. Les critères d'inclusion :</b>	<b>74</b>
<b>2.4. Critères d'exclusion :</b>	<b>75</b>
<b>3.Matériels :</b>	<b>75</b>
<b>3.1. Moyens humains :</b>	<b>75</b>
<b>3.2. Matériels :</b>	<b>75</b>
<b>3.3. Le Questionnaire :</b>	<b>75</b>
<b>4.Méthode :</b>	<b>76</b>
<b>4.1. Sources des données :</b>	<b>76</b>
<b>4.2. Déroulement du recueil des données :</b>	<b>76</b>
<b>4.3. Saisie et analyse des données :</b>	<b>77</b>
<b>4.4. Traitement des données :</b>	<b>77</b>
<b>Plan d'analyse :</b>	<b>77</b>
<b>5.Résultat :</b>	<b>79</b>
<b>5.1. Analyse mono-variée :</b>	<b>79</b>
<b>Tableau 12 : répartition de population selon l'hygiène bucco-dentaire. ....</b>	<b>89</b>
<b>5.2. Analyse bi-variée :</b>	<b>95</b>
<b>5.2.5. Répartition des manifestation d'ONM par rapport au extractions avant Dénosumab :</b>	<b>100</b>
.....	Error! Bookmark not defined.

<b>6.Discussion :</b>	102
<b>6.1. Discussion de la méthodologie :</b> .....	102
<b>6.2. Discussion des résultats :</b> .....	102
<b>7.Les recommandations :</b> .....	110
<b>7.1. Aux patient :</b> .....	110
<b>7.2. Aux chirurgiens dentiste :</b> .....	111
<b>7.3. Les Recommandations spécifique aux résultats de notre étude :</b> .....	112
<b>8.Les limites d'étude :</b> .....	113
<b>9.Les cas cliniques :</b> .....	114
<b>9.1. Cas Clinique 01 :</b> .....	114
<b>9.3. Cas Clinique 03 :</b> .....	128
<b>V. Conclusion :</b> .....	134
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	135