

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2019

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 25 NOVEMBRE 2019

Par Victor, VACHER

Né(e) le 09 OCTOBRE 1992 à Rouen – France

Prise en charge au cabinet dentaire d'un patient ostéoporotique traité par dénosumab.

JURY

Président : Madame le Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE

Assesseurs : Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Madame le Docteur Amélie de BROUCKER

Monsieur le Docteur Fabien GRESSIER

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Dr. E. BOCQUET
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeure Emérite Parodontologie
C. DELFOSSE	Responsable du Département d' Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable du Département d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDEBERT	Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable du Département de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Remerciements

Aux membres du jury.

Madame le Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE

Professeure Emérite des Universités – Praticien Hospitalier du CSERD

Section Chirurgie orale, parodontologie, Biologie Orale

Département parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de 3^{ème} cycle en Sciences Odontologiques

Maitrise libre de Biologie Humaine

Docteur d'Etat en Odontologie

Habilitation à Diriger des Recherches

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

*Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, bien que les
délais soient très courts.*

*Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité et votre confiance en mon
travail.*

Veuillez agréer, Professeure Delcourt, l'expression de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Amélie de BROUCKER

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Réhabilitation orale

Département des Sciences Anatomiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille 2

Vice-Doyen de la faculté de chirurgie dentaire de Lille

*Merci de me faire l'honneur d'accepter de siéger dans mon jury.
Je te remercie pour ta disponibilité, ta franchise et ton dévouement pour les
étudiants.*

Tu m'as permis d'apprécier un peu plus ces années d'études.

Reçois, Amélie, l'expression de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département de Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Responsable du Département de Biologie Orale

Assesseur PACES

*Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de diriger cette thèse.
Je vous remercie infiniment pour votre implication dans ce travail et du temps que
vous y avez consacré. Merci également pour toutes nos autres conversations qui ont
été très enrichissantes tant personnellement que professionnellement.*

Recevez l'expression de ma gratitude et de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Fabien GRESSIER

Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département de Chirurgie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire

Certificat d'Etudes Supérieures en Médecine Buccale - Lille

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale – Lille

*Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Merci pour ta gentillesse et tes conseils avisés durant mon cursus.*

Je sais que le sujet de ce travail t'intéresse, j'espère qu'il répondra à tes attentes.

Remerciements personnels

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis,

A tous les copains de fac.

Table des matières

Table des abréviations	12
Introduction	13
1 Ostéoporose	14
1.1 Généralités	14
1.1.1 Le système RANK/RANKL/OPG	14
1.1.2 Le remodelage osseux physiologique	15
1.1.3 Déséquilibre de la balance résorption/apposition dans l'ostéoporose ..	16
1.2 Les différents traitements de l'ostéoporose	17
1.2.1 Les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO)	17
1.2.1.1 Le dénosumab.....	17
1.2.1.2 Les biphosphonates (BP)	18
1.2.2 Les autres traitements de l'ostéoporose.....	18
1.3 Utilisation du Prolia® dans le traitement de l'ostéoporose	19
2 Concepts généraux concernant le dénosumab	21
2.1 Qu'est-ce que le dénosumab ?	21
2.2 Fonctionnement du dénosumab	21
2.3 Indications et contre-indications du dénosumab dans le cadre des pathologies bénignes	22
2.3.1 Indications du Prolia®	22
2.3.2 Contre-indications du Prolia®.....	23
2.4 Les différents effets du Prolia® sur l'organisme.....	23
2.4.1 Hypocalcémie.....	23
2.4.2 Effet rebond.....	24
2.4.2.1 Arrêt du Prolia®.....	24
2.4.2.2 Demi-vie	24
2.4.2.3 Effet rebond	24
2.5 Dénosumab et risque d'ONM.....	26
2.5.1 Définitions de l'ONM.....	26
2.5.2 Risque d'ONM chez un patient sous Prolia®	27
2.5.3 Pathogenèse de l'ONM	27
2.5.3.1 Théorie de l'absence de remodelage osseux	27
2.5.3.2 Théorie mécanique	28
2.5.3.3 Théorie infectieuse	28
2.5.3.4 Théorie vasculaire	28
2.5.3.5 Théorie génétique.....	29
2.5.3.6 Explication multifactorielle	29
2.5.4 Facteurs déclenchants des ONM	30
2.5.5 Épidémiologie des ONM.....	30
2.5.5.1 Prévalence chez les patients atteints d'ostéoporose prenant des biphosphonates par voie orale et du dénosumab sous-cutané.....	31
2.5.5.2 Répartition anatomique des ONM	31
3 Prise en charge d'un patient sous Prolia®	32
3.1 Avant début du traitement.....	32
3.1.1 Identifications des patients à risques d'ONM	32
3.1.1.1 Co-facteurs de risques médicamenteux	32

3.1.1.2	Les facteurs de risques généraux.....	34
3.1.1.3	Les Facteurs de risque locaux.....	35
3.1.2	Prévention auprès du patient	36
3.1.3	Remise en état de la cavité buccale.....	37
3.2	Pendant le traitement.....	38
3.2.1	Suivi régulier	38
3.2.2	Soins conservateurs.....	39
3.2.1	Implantologie.....	39
3.2.2	En cas de nécessité chirurgicale	40
3.2.2.1	Contacter le médecin prescripteur.....	40
3.2.2.1	Fenêtre thérapeutique avant opération chirurgicale	41
3.2.2.2	Avant l'acte chirurgical.....	41
3.2.2.3	Avulsion atraumatique	42
3.2.2.1	Suivi post opératoire.....	42
4	Stratégies thérapeutiques des ONM	44
4.1	Mise en évidence d'une ONM.....	44
4.2	Classification des ONM	45
4.3	Stratégie conservatrice	47
4.4	Stratégies chirurgicales	49
4.5	Alternatives thérapeutiques en développement.....	50
4.5.1	Utilisation du teriparatide (Forsteo®).....	50
4.5.2	Ozone.....	50
4.5.3	Transplantation de cellules souches de moelle osseuse.....	51
4.5.4	Ajout de pentoxifylline et de tocaphérol aux antibiotiques	51
4.5.5	Oxygénothérapie hyperbare	51
4.5.6	Thérapie au laser à faible intensité.....	52
4.5.7	Laser Er-Yag	52
4.5.8	Injection de plasma riches en plaquette (PRP)	53
4.5.9	Débridement guidé par fluorescence.....	53
4.6	Conclusion sur les thérapeutiques envisageables	54
5	Cas clinique d'un patient suivi au CHU de Lille	55
6	Conclusion	58
	Table des illustrations.....	59
	Table des tableaux.....	60
	Références bibliographiques	61
	Annexes	71
	Annexe 1 : Fiche récapitulative pour la prise en charge des patients sous Prolia®.	
	71

Table des abréviations

AAOMS : The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADA : American Dental Association

ASCO : Association Suisse de Chirurgie Orale

BP : Biphosphonate

CAOMS : Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

CBCT : Cone Beam Computed Tomography

DMO : densité minérale osseuse

DXA : Ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayon X

Er-Yag : erbium-Yttrium Aluminium Garnet

HAS : haute autorité de santé

HBD : hygiène bucco-dentaire

IRO : inhibiteurs de la résorption osseuse

IV : intraveineuse

LiLT : Low Intensity Laser Therapy

ONM : ostéonécrose des maxillaires

OPG : ostéoprotégérine

PPARG : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

PRP : Plasma Riche en Plaquette

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators

SFCO : Société Française de Chirurgie Orale

THM : Traitements Hormonaux de la Ménopause

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

Le remodelage osseux est un processus constant dans le corps humain. Chaque année environ 10% du squelette humain est renouvelé. Ce remodelage est réalisé par une succession d'appositions et de résorptions osseuses via les ostéoblastes (cellules responsables de la formation osseuse) et les ostéoclastes (cellules responsables de la résorption osseuse). L'ostéoporose est une pathologie impliquant une altération de ce remodelage osseux en faveur de la résorption osseuse.

L'ostéoporose provoque donc une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) ainsi qu'une augmentation du risque de fracture osseuse. Pour pallier ce risque, les traitements médicamenteux peuvent faire appel au dénosumab : un inhibiteur de la résorption osseuse (IRO). L'utilisation de cet IRO est très efficace pour diminuer le risque de fracture osseuse chez ces patients, mais il présente des effets indésirables. En ce qui concerne le chirurgien-dentiste, le risque d'ostéonécrose des maxillaire (ONM) induite par le dénosumab est le risque le plus important. La prise d'IRO chez un patient, nécessitera une prise en charge particulière par le chirurgien-dentiste.

Ce travail a pour but de présenter les différentes précautions à prendre lors de la prise en charge de patients ostéoporotiques traités par dénosumab.

Après avoir décrit les mécanismes de l'ostéoporose et l'action du DénoSumab, La prise en charge d'un patient ostéoporotique traité par dénosumab, sera détaillée. Puis les différents traitements des ONM seront ensuite abordés. Enfin, un cas d'ONM traité au CHU de Lille sera présenté.

1 Ostéoporose

L'ostéoporose est la maladie osseuse la plus répandue chez l'homme [19]. Elle est définie par une diminution quantitative de la densité minérale osseuse (DMO) associé à une altération qualitative de la microarchitecture du tissu osseux. La modification de ces deux paramètres provoque donc une diminution des qualités biomécaniques de l'os [13,19,41]. De ce fait, l'ostéoporose entraîne un risque de fracture osseuse plus élevé [13,17,19]. Les fractures les plus courantes sont celles des vertèbres et de la hanche [19,41].

1.1 Généralités

Le renouvellement osseux est un processus important qui permet d'éliminer l'os le plus ancien et de recréer un os jeune de remplacement [19].

1.1.1 Le système RANK/RANKL/OPG

Le remodelage osseux est régulé par le système RANK/RANKL/OPG.

Les différents acteurs de ce système sont :

- le récepteur RANK : un récepteur membranaire des ostéoclastes et de leurs précurseurs [13,37] ;
- le RANKL (RANK ligand) : une protéine qui est sécrétée principalement par les ostéoblastes [13,16] ;
- l'ostéoprotégérine (OPG) : une protéine soluble produite par les ostéoblastes, qui se lie à RANKL et empêche l'interaction RANK/RANKL [13,16,37,72].

L'équilibre entre RANKL et OPG permet de réguler l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes, et donc la résorption et la formation osseuse [16].

Sous l'effet de différents facteurs (cytokines, hormones et facteurs de croissance), les ostéoblastes vont sécréter soit l'OPG soit le RANKL. OPG et RANKL rentrent alors en compétition [79] :

- la liaison RANK/RANKL stimule la différenciation, la prolifération et la survie des ostéoclastes [13,79]. Cette liaison active le phénomène de résorption osseuse ;
- la liaison RANKL/OPG, elle, empêche l'activation des ostéoclastes et de leurs précurseurs [72,85]. Cette liaison stoppe le processus de résorption osseuse.

L'alternance des phases de résorptions et d'appositions osseuses permet donc le remodelage osseux.

1.1.2 Le remodelage osseux physiologique

Le cycle du remodelage osseux s'opère en différentes phases (Fig. 1) :

- la phase d'activation :

Sous l'action de différents facteurs hormonaux ou mécaniques (comme les micro fractures), les ostéocytes contenus dans l'os vont rentrer en apoptose [22]. Cette apoptose va induire la production de RANKL. La liaison RANKL/RANK se fait alors, ce qui active les ostéoclastes [13,48].

- la phase de résorption :

Les ostéoclastes activés induisent une déminéralisation de la matrice minérale de l'os et une dégradation de la matrice organique [22].

Puis l'ostéoclaste rentre en apoptose.

- la phase d'inversion :

Les précurseurs ostéoblastiques remplacent alors les ostéoclastes, et deviennent des ostéoblastes matures [22].

- la phase de formation du tissu osseux :

Les ostéoblastes réalisent une apposition d'une nouvelle matrice osseuse qui sera minéralisée par la suite [22].

- la phase de quiescence :

Phase durant laquelle il n'y a ni apposition ni résorption osseuse.

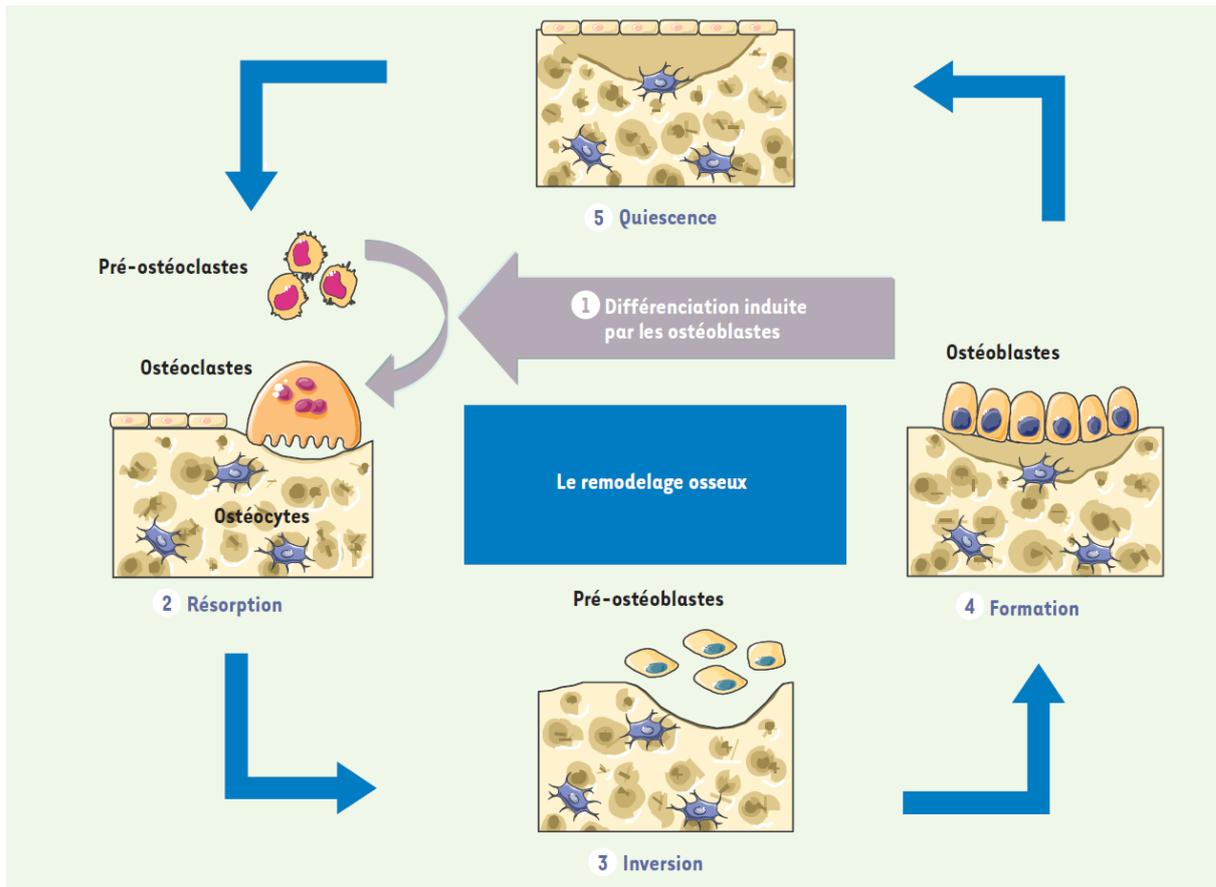


Figure 1. Cycle du remodelage osseux [70]

1.1.3 Déséquilibre de la balance résorption/apposition dans l'ostéoporose

Dans l'ostéoporose, on observe un déséquilibre de ce renouvellement osseux, qui engendrera une augmentation de la résorption osseuse et un ralentissement de l'apposition osseuse. La balance apposition/résorption est donc en faveur de la perte osseuse aboutissant à une diminution de la DMO [13,19]. Ce déséquilibre du renouvellement osseux survient avec le vieillissement et la ménopause [19].

En effet, avec le vieillissement, une carence en vitamine D s'installe. Or la vitamine D est un des facteurs modulant la résorption osseuse, car elle interagit sur le système RANK/RANKL/OPG [13,22].

De plus, avec la ménopause, un déficit en œstrogènes s'installe. Or ces hormones sexuelles agissent également sur le remodelage osseux en favorisant la production d'OPG. Un déséquilibre apparaît alors dans le système RANK/RANKL/OPG, favorisant la résorption osseuse [13,22].

Par conséquent, la prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge et sera plus retrouvée chez la femme [19].

1.2 Les différents traitements de l'ostéoporose

L'objectif du traitement de l'ostéoporose sera de prévenir le risque de fracture. Cela passera par différents moyens préventifs souvent associé à un traitement médicamenteux visant à augmenter la résistance osseuse [17].

Avant tout traitement médicamenteux, il sera en effet nécessaire de [41] :

- corriger les possibles carences en vitamines D et calcium,
- arrêter la consommation tabagique (qui participe à la diminution de la DMO) [27],
- favoriser l'exercice physique et prévenir le risque de chute.

La prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose peut se faire par différents traitements, les principaux étant les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO) et les ostéoformateurs.

1.2.1 Les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO).

Cette catégorie de médicaments est représentée par le dénosumab et les biphosphonates (BP). De tous les traitements de l'ostéoporose, ce sont les seuls qui auront un impact sur la prise en charge du chirurgien-dentiste.

1.2.1.1 Le dénosumab

Le dénosumab prescrit pour traiter l'ostéoporose est le Prolia® [41,125]. Il sera utilisé en 2^e intention ou en relai, chez le patient à risque élevé de fracture osseuse [41,47,125].

1.2.1.2 Les biphosphonates (BP)

Il en existe plusieurs, chacun ayant son indication selon le type d'ostéoporose : [41]

- alendronate, pour le traitement de l'ostéoporose masculine.
- risédronate, chez les femmes ménopausées sous corticothérapie ainsi que pour traiter l'ostéoporose masculine à haut risque de fracture.
- zolédronate, pour traiter l'ostéoporose à haut risque de fracture et l'ostéoporose sous corticothérapie.

Un bilan et un suivi dentaire régulier seront également nécessaires lors de la mise en place de BP [41].

1.2.2 Les autres traitements de l'ostéoporose

Les autres traitements de l'ostéoporose sont :

- la teriparatide (Forsteo®) : seul traitement ostéoformateur [41].
- les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) : Le Raloxifène dont les noms commerciaux sont Evista® et Optruma® [41].
- les THM (Traitements Hormonaux de la Ménopause) : C'est un traitement qui permet le maintien de la DMO lors de la ménopause [93].

Ces autres traitements de l'ostéoporose n'auront aucune conséquence sur la prise en charge du chirurgien-dentiste.

Il existe plusieurs traitements de l'ostéoporose, mais leurs stratégies de mise en place n'est pas clairement établie.

1.3 Utilisation du Prolia® dans le traitement de l'ostéoporose

Les stratégies thérapeutiques pour le traitement de l'ostéoporose peuvent reposer sur l'alternance de plusieurs phases de traitement avec des molécules différentes en cas d'échec de la 1^{ère} ligne thérapeutique [17,61].

La haute autorité de santé (HAS) ne recommande pas le dénosumab dans le traitement de l'ostéoporose en première intention [41]. Le Prolia® sera alors prescrit si les résultats du traitement de première intention ne sont pas suffisants ou si le traitement n'est pas toléré. Dans ce cas, une adaptation de la prise en charge par le chirurgien-dentiste au cabinet dentaire sera nécessaire.

L'association suisse contre l'ostéoporose (ASCO) a proposé des recommandations (Fig. 2) concernant l'utilisation du Prolia® dans cette pathologie.

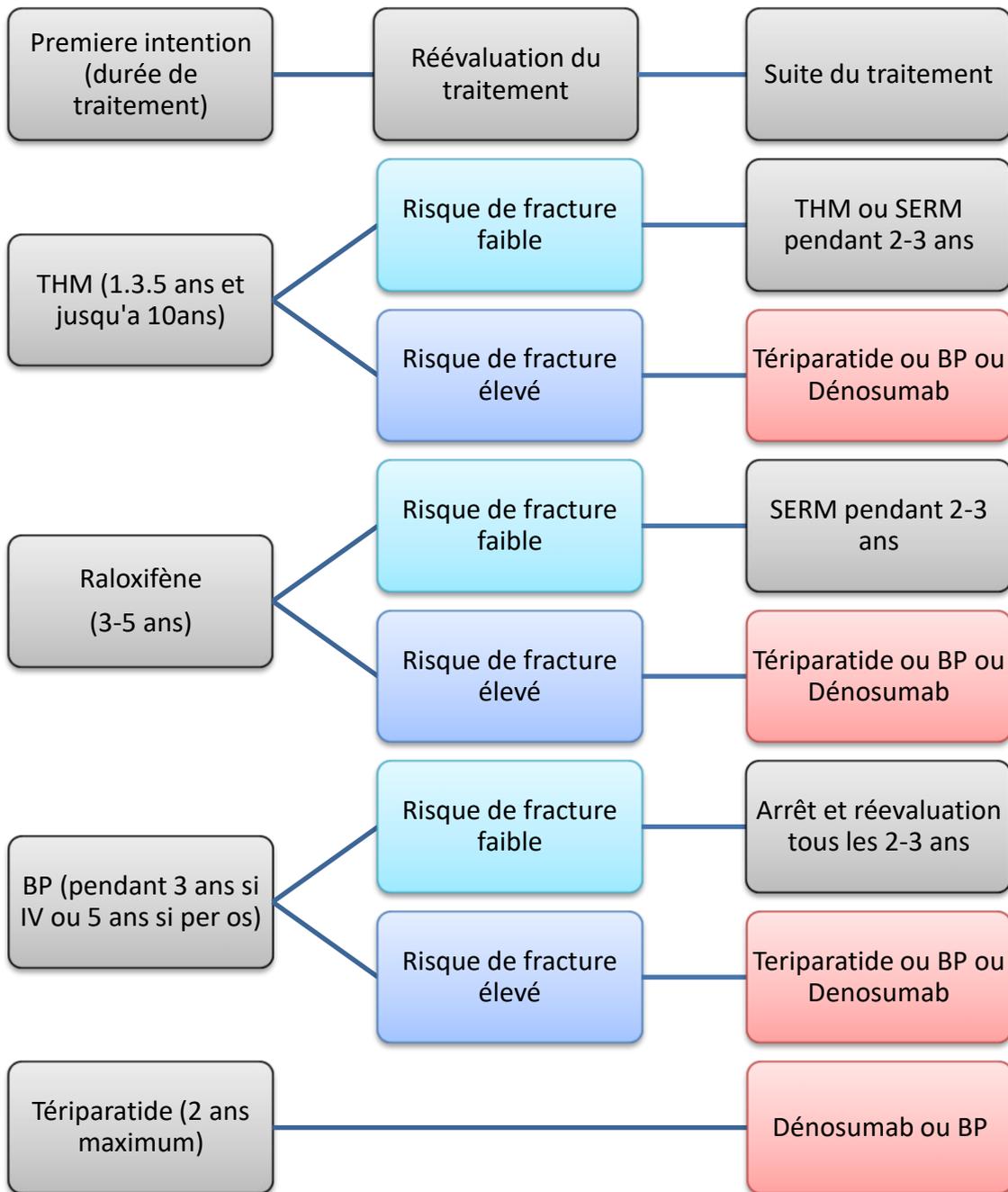


Figure 2. Recommandations sur les relais des différents traitements de l'ostéoporose, d'après l'ASCO [74].

2 Concepts généraux concernant le dénosumab

2.1 Qu'est-ce que le dénosumab ?

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain de la famille des immunoglobulines G (IgG2) anti-RANKL. Il se fixe sur le récepteur RANK de manière compétitive et permet ainsi de bloquer la maturation des ostéoclastes, inhibant de ce fait leur activité [85,125].

Le dénosumab est la substance active commercialisée en France dans 2 médicaments : le Prolia® et le Xgeva®. Tous deux se présentent sous forme injectable en sous cutané.

Le Prolia®, est utilisé en 2^e intention dans le cadre de pathologies osseuses bénignes (ostéoporose ou maladie de Paget). La posologie classique est d'une injection de 60 mg tous les 6 mois [120,125].

Le Xgeva®, est utilisé pour le traitement de pathologies osseuses malignes (métastases osseuses) secondaires à des tumeurs solides (cancers du sein, de la prostate ou des poumons) [122,125]. En oncologie, la posologie habituelle est de 120mg tous les mois [125].

2.2 Fonctionnement du dénosumab

Le dénosumab fonctionne sur le même schéma que l'OPG (Fig. 3). Grâce à sa forte affinité pour le récepteur RANK, le dénosumab empêche l'interaction RANK/RANKL, bloquant ainsi l'activation des ostéoclastes et donc la phase de résorption osseuse [13,72,85,120,125]. (Fig. 1)

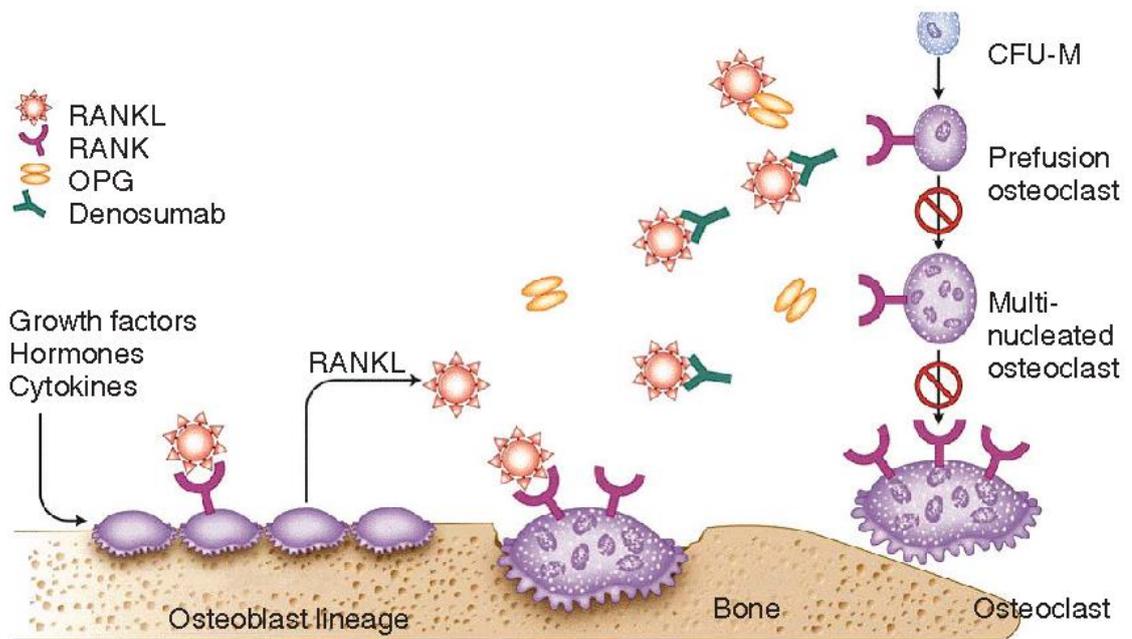


Figure 3. Fonctionnement du dénosumab sur l'activité ostéoclastique [76].

2.3 Indications et contre-indications du dénosumab dans le cadre des pathologies bénignes

Comme cité ci-dessus, dans le cadre du traitement par dénosumab des pathologies bénignes, le nom commercial du médicament est le Prolia®.

2.3.1 Indications du Prolia®

En France, ses indications sont [120,125] :

- le traitement de l'ostéoporose, en cas de risque fracturaire élevé ;
- le traitement de la perte osseuse concomitante à un traitement hormono-ablatif chez les hommes traités pour un cancer de la prostate, et ayant un risque fracturaire élevé ;
- le traitement de la perte osseuse liée au traitement par glucocorticoïde, chez les patients ayant un risque fracturaire élevé ;
- le traitement de la maladie de Paget. C'est une pathologie osseuse dans laquelle le remodelage osseux est excessif. Les BP sont prescrits en 1ere intention pour le traitement de cette pathologie. Néanmoins, si ces derniers ne sont pas tolérés par le patient ou contre indiqués (patient insuffisant rénal), un traitement au dénosumab sera alors instauré [57,94,103].

2.3.2 Contre-indications du Prolia®

Le Prolia® est contre-indiqué dans certaines situations :

- en cas d'hypocalcémie :

Le Prolia sera contre indiqué si une hypocalcémie est mise en évidence avant le début du traitement [120,125]. En effet, l'hypocalcémie peut être aggravée par le Prolia®.

Il faudra donc réaliser un dosage du calcium avant chaque administration de ce traitement [54,125].

- une lésion bucco-dentaire :

Une lésion bucco-dentaire non cicatrisée expose à un risque accru d'ONM (ostéonécrose du maxillaire), le traitement au Prolia® sera donc différé en attente de cette cicatrisation [125].

2.4 Les différents effets du Prolia® sur l'organisme

2.4.1 Hypocalcémie

Comme mentionné ci-dessus, le Prolia® va entraîner une hypocalcémie. Ce phénomène peut avoir des répercussions très néfastes sur l'organisme (notamment cardiaque : trouble du rythme voire arrêt cardiovasculaire). De ce fait, une supplémentation en calcium et vitamine D sera recommandée lors du traitement par Prolia® [25,120].

Une attention toute particulière sera portée aux patients insuffisants rénaux, qui présentent plus de risques de déclarer une hypocalcémie induite par le Prolia® [25,125].

Un suivi du taux de calcium sera donc nécessaire chez les patients traités par Prolia® [50,120,125].

2.4.2 Effet rebond

2.4.2.1 Arrêt du Prolia®

Le dénosumab est souvent prescrit sur une période de 8 à 10 ans. Si le risque de fracture est jugé faible, son indication ne sera plus justifiée et il sera possible de l'arrêter.

De plus, il arrive que le Prolia® soit arrêté si les effets secondaires sont trop importants (douleurs musculo-squelettique, infections urinaire ou respiratoire éruptions cutanée, constipations).

2.4.2.2 Demi-vie

Le dénosumab a une demi vie sérique de 26 jours, donc plutôt courte [4,36,85]. Il ne présente pas de stockage osseux, contrairement aux BP. Ainsi, 6 mois après la dernière administration, le dénosumab n'aura plus aucun effet sur le remodelage osseux [36,85].

2.4.2.3 Effet rebond

Avec la prise de dénosumab, l'activité ostéoclastique est supprimée. Une fois le dénosumab totalement éliminé (au bout de 6 mois), l'activité ostéoclastique reprend de manière plus prononcée, c'est ce que l'on appelle l'effet rebond. Ce phénomène provoque une perte osseuse rapide [6,72]. De nombreux cas de fracture ont été rapportés dans la littérature suite à l'arrêt du dénosumab [6,9].

En effet, lors de l'arrêt des traitements par dénosumab, une augmentation du taux de marqueurs du remodelage osseux a été mis en évidence [9,35]. Il a été décrit des augmentations transitoires de ce taux jusqu'à deux fois supérieur aux valeurs initialement présentes avant le début du traitement par dénosumab [9,120]. Cette augmentation reviendrait à la normale 12 mois après l'arrêt [120].

Pour pallier ce phénomène, un relai avec une autre molécule sera systématiquement mis en place afin d'amoindrir cet effet rebond et minimiser le risque de fracture [17,20].

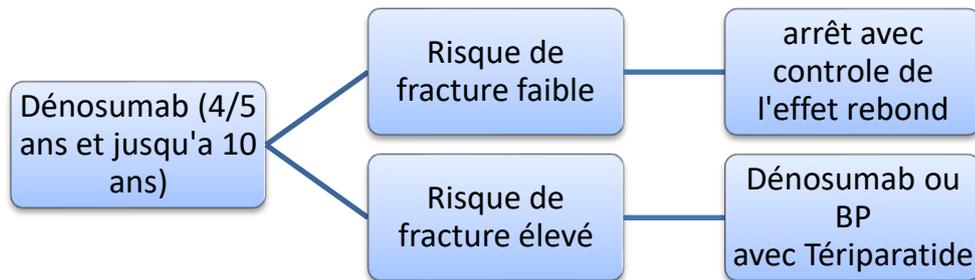


Figure 4. Arrêt et relai du dénosumab [74].

2.5 Dénosumab et risque d'ONM

2.5.1 Définitions de l'ONM

L'ONM (ostéonécrose du maxillaire) est un effet indésirable rare de certains médicaments utilisés dans le traitement du cancer et de l'ostéoporose.

Selon l'AAOMS (The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), l'ostéonécrose des maxillaires se définit par une exposition osseuse de plus de 8 semaines dans la région maxillo-faciale, chez un patient ayant déjà reçu un traitement inhibiteur de la résorption osseuse (IRO) et qui ne présente pas d'antécédents de radiothérapie ou de signes de métastases de la mâchoire [26,46,47,83,98].



Figure 5. Photo d'une ONM sous dénosumab chez une patiente suivie au CHU de Lille (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).

Le diagnostic de l'ostéonécrose se fera à partir de critères cliniques en fonction des antécédents médicaux du patient [60].

2.5.2 Risque d'ONM chez un patient sous Prolia®

Le risque d'ONM est le risque principal lors de la prise en charge de patients sous Prolia®.

En effet, une étude réalisée par Aljohani et coll. en 2018 a permis de mettre en évidence que la prise de dénosumab seul pouvait entraîner des ONM. Ce travail décrivait des patients traités par des IRO qui présentaient des ONM secondaires à ces traitements : [4]

- 24 cas d'ONM chez des patients traités par Xgeva® seul (sans antécédents de BP) pour des pathologies cancéreuses.
- 4 cas d'ONM chez des patients traités par Prolia® seul (ans antécédents de BP) pour de l'ostéoporose.

Cette étude confirme donc que le dénosumab seul est bien un facteur de risque d'ONM.

2.5.3 Pathogénèse de l'ONM

La pathogénèse des ONM est encore inconnue, mais plusieurs théories sont avancées afin de comprendre la physiopathologie des ONM.

2.5.3.1 Théorie de l'absence de remodelage osseux

Cette théorie repose sur le fait que les BP et le dénosumab inhibent le remodelage osseux [5,122]. L'utilisation des IRO entraverait donc le processus de cicatrisation osseuse et favoriserait l'apparition et l'installation des ONM (notamment au niveau des maxillaires, qui ont un fort potentiel de renouvellement osseux) [5,108].

2.5.3.2 Théorie mécanique

Cette théorie repose sur l'absence de réparation de micro-fractures, provoquées par les différentes contraintes masticatoires [4,26,45,47,60,113].

En effet, les contraintes masticatoires appliquées sur les mâchoires, entraîneraient l'apparition de micro-fractures. Dans un os sain, ces micro-fissures seraient réparées. Mais lorsque les patients sont traités par des IRO, ces micro-fractures s'accumuleraient et permettraient aux bactéries de pénétrer plus profondément dans l'os après une contamination [4,45].

2.5.3.3 Théorie infectieuse

Cette théorie se base sur le fait que des colonies bactériennes (Actinomyces), ont été retrouvées dans l'os nécrotique des ONM. Certains auteurs ont donc suggéré que les Actinomyces sont impliquées dans le développement des ONM [21,26,39,60,86].

Néanmoins, à ce jour, il n'est pas possible de déterminer si les Actinomyces sont un facteur causal ou s'il s'agit d'une contamination secondaire après exposition en bouche d'un séquestre osseux [39,86,115].

2.5.3.4 Théorie vasculaire

Cette théorie concerne les patients qui sont traités par des médicaments ayant des propriétés anti-angiogéniques, comme les BP. En effet, des études in vitro ont montré l'apparition de trouble de la vascularisation sous BP [29,47,52,60,86,118]. Cette activité anti-angiogénique altérerait alors la réaction inflammatoire provoquée par les avulsions, infections, micro-fractures et donc la réparation osseuse [29,47,60,86,124].

Cela pourrait également expliquer le fait que les ONM touchent plus la mandibule que le maxillaire (apport sanguin unique et moins anastomoses entre les vaisseaux) [4].

2.5.3.5 Théorie génétique

L'hypothèse de prédispositions génétiques a été émise par plusieurs études [11,26,38,51,52,101,123]. :

- Le polymorphisme du cytochrome P450 sur le gène CYP2C8 augmenterait statistiquement le risque d'ONM selon certains auteurs, même si cette théorie est controversée. En effet, le CYP450 joue un rôle dans la métabolisation des xénobiotiques (substances non produites de manière naturelle) [11,38,100,101,109].
- Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) régule l'angiogenèse et donc intervient dans l'ostéogenèse [42]. Le polymorphisme du gène du VEGF pourrait donc être avoir une incidence sur l'apparition des ONM [8,38].
- Le polymorphisme du gène du PPARG pourrait avoir un impact sur l'incidence des ONM [38]. En effet, le récepteur *gamma* activé par les proliférateurs de peroxydase (PPARG) est un récepteur nucléaire impliqué dans la régulation de l'homéostasie osseuse [42].

2.5.3.6 Explication multifactorielle

On ne connaît pas encore complètement les mécanismes mis en jeu dans le déclenchement des ONM mais différentes théories permettraient de les expliquer.

Ces différentes théories sont basées sur des fondements scientifiques, mais dans l'état actuel des connaissances, aucune de ces théories ne prend vraiment le dessus sur les autres. Il semblerait donc qu'une origine multifactorielle soit la plus probable [52,83,106,113].

2.5.4 Facteurs déclenchants des ONM

Selon la revue systématique de Fliefel et coll. les ONM surviennent [4,33,106] :

- à la suite d'avulsions dentaires pour 61,7%,
- suite à une chirurgie buccale pour 7,2% (tout autre chirurgie orale comme les chirurgies parodontales, apicales ou kystiques),
- lors de traumatismes prothétiques pour 7,4%,
- chez les patients atteints de parodontites pour 5%
- suite à une pose d'implants pour 3,9%.

Cependant, les ONM apparaîtraient de façon spontanée dans 14,8% des cas. Ces ONM sont dites « d'apparition spontanée » car les causes d'apparition ne sont pas évidentes et n'ont pas été clairement établies [78,93].

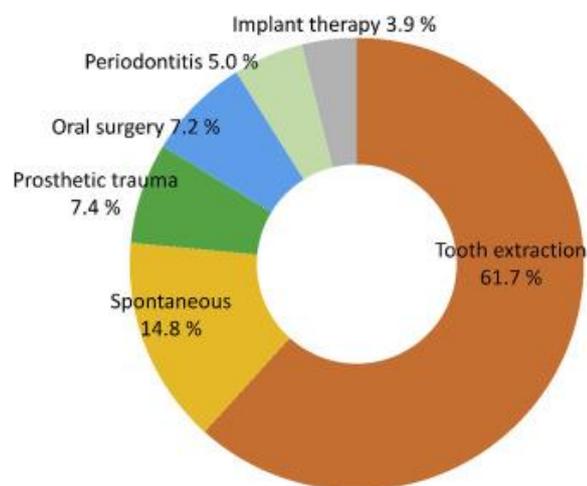


Figure 6. Proportion des facteurs déclenchants des ONM [58]

2.5.5 Épidémiologie des ONM

La fréquence d'apparition des ONM est complexe à évaluer car c'est une maladie plutôt rare, les études portent donc sur des échantillons de petite taille [98].

Le risque semble différent en fonction du type de molécule (BP ou dénosumab) et de la dose prescrite [60]. Ici nous nous intéressons aux données épidémiologiques qui concernent les patients traités pour de l'ostéoporose.

2.5.5.1 Prévalence chez les patients atteints d'ostéoporose prenant des biphosphonates par voie orale et du dénosumab sous-cutané

La prévalence des ONM chez les patients traités par voie orale (BP) pour de l'ostéoporose est entre 0% et 0.04% (la majorité des études montrent une prévalence inférieure à 0.001%) [4,52,58].

La prévalence des ONM chez les patients traités par dénosumab pour de l'ostéoporose est aux alentours de 0.04% [98].

Selon les données issues de l'essai clinique de phase III du Prolia®, l'incidence de l'ONM serait de 0,04 % à 3 ans, 0,06 % à 5 ans et 0,44 % à 10 ans de traitement par Prolia®. Le risque d'ONM augmenterait donc avec la durée de l'exposition au Prolia®. [126]

Il est cependant difficile de savoir si la survenue d'une ONM est imputable au dénosumab ou si un traitement aux biphosphonates antérieur est responsable de cette apparition. En effet, comme mentionné ci-dessus le Prolia® étant prescrit en seconde intention dans la majorité des cas, il est alors difficile de définir quel traitement (BP ou dénosumab) est responsable de la survenue de l'ONM.

On peut alors supposer que l'effet concomitant des 2 médicaments augmenterait le risque de survenue des ONM.

2.5.5.2 Répartition anatomique des ONM

Les ONM touchent préférentiellement la mandibule au maxillaire. Selon une revue systématique de la littérature de janvier 2003 à avril 2014, 65% des ONM surviennent à la mandibule [52].

3 Prise en charge d'un patient sous Prolia®

3.1 Avant début du traitement

3.1.1 Identifications des patients à risques d'ONM

La littérature décrit le dénosumab (Prolia® et Xgeva®) comme un facteur de risque majeur d'ONM [26,36,44,45,47]. De ce fait, chez un patient sous Prolia® le chirurgien-dentiste doit repérer et prévenir les différents facteurs pouvant déclencher des ONM (chirurgies buccales, parodontite, traumatisme sous prothétique, pose d'implant).

3.1.1.1 Co-facteurs de risques médicamenteux

Plusieurs traitements médicamenteux agissant sur le tissu osseux et sa cicatrisation, sont considérés comme des co-facteurs de risque d'ONM lors de la prise de Prolia®. On peut citer :

- Les biphosphonates :

Un antécédent de traitement par BP est un facteur de risque de survenue des ONM [12,36]. En effet, le risque d'apparition des ONM serait lié à la quantité de BP contenue dans les os. Par ailleurs, il semblerait que cette quantité de BP soit plus liée à la dose administrée, au taux d'absorption et à la puissance des BP utilisée qu'à la durée de traitement [33,106].

Comme il a été décrit précédemment, le Prolia® est souvent prescrit en 2^e intention pour le traitement de l'ostéoporose, chez des patients ne répondant pas aux traitements par BP. Ces patients sont donc doublement à risque de déclencher une ONM de par leur prise ancienne de BP (effet rémanent plusieurs années après) et par leur traitement actuel de Prolia®.

Tableau 1. Indications des principaux biphosphonates utilisés, document synthétique personnel

Classe de médicament	Substance active	Médicaments	Indications
Biphosphonates IV	Zolendronate	Zometa®	Hypercalcémie maligne Prévention des métastases osseuses dans les myélomes multiples
		Aclasta®	Ostéoporose Maladie de Paget
		Reclast®	Certaines ostéoporoses Maladie de Paget
	Pamidronate	Aredia®	Hypercalcémie maligne Prevention des métastases osseuses dans les myélomes multiples Maladie de Paget
Biphosphonates IV et oraux	Ibandronate	Boniva®	Ostéoporose
Biphosphonates oraux	Alendronate	Fosamax®, Fosavance®	Ostéoporose Maladie de Paget Ostéogenèse imparfaite
	Risédrone	Actonel®	Ostéoporose Maladie de Paget
	Etidronate	Didronel®	Maladie de Paget
	Tiludronate	Skelid®	Maladie de Paget

- Les antiangiogéniques/corticothérapies :

Les antiangiogéniques sont utilisés en oncologie essentiellement, tandis que les corticoïdes sont utilisés dans de nombreux domaines que ce soit pour traiter des pathologies malignes ou bénignes. La prise d'antiangiogéniques ou de corticothérapie empêche le développement de nouveaux vaisseaux lors de la cicatrisation. Ce trouble de la cicatrisation du site augmenterait donc le risque de survenue d'ONM lors de la prise de Prolia® [4,5,12,26,36,44,47,52,83,84,89].

Tableau 2. Principaux antiangiogéniques, document synthétique personnel

Classe de médicament	Substance active	Médicaments
Antiangiogéniques	Bevacizumab	Avastin®
	Sunitib	Sutent®
	Lenalidomide	Revlimid®
	Thalidomide	Thalidomid®

- La chimiothérapie :

Il arrive que les patients suivent un traitement de cancer par chimiothérapie associé à la prise de Prolia. La chimiothérapie provoque, elle aussi, un trouble de cicatrisation. En effet, elle entrainera une diminution des taux des éléments figurés du sang (globules blancs, globules rouges et plaquettes), indispensables à la bonne cicatrisation d'une lésion [12,26,36,44,89]. La chimiothérapie pourrait alors augmenter le risque de survenue d'ONM d'un patient ostéoporotique traité par du Prolia®.

3.1.1.2 Les facteurs de risques généraux

Les facteurs de risques généraux pouvant favoriser la survenue d'ONM sont :

- Le diabète :

Par ses effets sur les vaisseaux sanguins et les retards de cicatrisation qu'il entraîne, il est considéré comme un facteur de risque supplémentaire de survenue d'ONM [12,36,43,44,47,89,106].

- Le tabagisme :

Le tabac va provoquer une vasoconstriction locale et troubler la cicatrisation muqueuse et osseuse. Il représente donc un facteur de risque supplémentaire de développer une ONM [36,47,83,89,117].

- L'obésité :

Elle semble augmenter le risque d'ONM mais les mécanismes de cette association ne sont pas encore connus [43,47,83,117].

- L'âge :

Selon certaines études, un âge avancé semble être un facteur de risque supplémentaire, probablement dû aux troubles de cicatrisation qu'il engendre [10].

3.1.1.3 Les Facteurs de risque locaux

Les facteurs de risques locaux pouvant favoriser la survenue d'ONM sont :

- Les actes chirurgicaux :

Tous les actes chirurgicaux (avulsions, chirurgies implantaires, apicales et parodontales) sont considérés comme des facteurs de risque d'ONM. En effet, le traumatisme de ces chirurgies active le processus de cicatrisation. Or, ce dernier étant altéré chez les patients sous Prolia®, le développement d'un processus infectieux sera favorisé [4,36,44,45,47,64,83,84].

En effet, 52 à 61% des ONM seraient déclenchées après une avulsion. Elles semblent donc être le facteur de risque le plus important [31,99,110].

- Les lésions péri-apicales :

Elles augmenteraient le risque de développer des ONM chez un patient sous Prolia®. En effet, au niveau de la lésion un remaniement osseux se fait, impliquant lui ainsi une cicatrisation osseuse. Le risque serait alors le même que pour une avulsion [1,44,47,98].

En revanche, le traitement endodontique de dent vivante ne serait pas un facteur de risque, car l'inflammation serait localisée au ligament alvéolodentaire seul et non pas à l'os alvéolaire [4,44,47,98].

- L'hygiène bucco-dentaire et la maladie parodontale :

Les patients présentant une mauvaise hygiène et/ou une parodontite, seront plus sujets aux infections ou à une probable avulsion de dents. Ces derniers présenteront donc plus du risque de développer des ONM [2,4,36,44,47,64].

- Les prothèses amovibles et exostoses :

Les prothèses mal adaptées peuvent provoquer une blessure muqueuse sous prothétique créant ainsi une porte d'entrée bactérienne et une inflammation cicatricielle à l'origine de survenue d'ONM [4,44,45,47,64,84].

Pour les mêmes raisons, la présence d'exostose est également un facteur de risque d'ONM.

Points essentiels sur les facteurs de risques

Les facteurs de risque de développer une ONM chez le patient ostéoporotique doivent être identifiés clairement par le chirurgien-dentiste lors de la première consultation. Ils peuvent être résumés sur ce tableau (tableau. 2)

Tableau 3. Facteurs de risques d'ONM chez le patient ostéoporotique [26].

Facteurs de risques liés au médicament	BP/ dénosumab Antiangiogéniques/corticothérapie Chimiothérapie
Facteurs de risques généraux	Age Comorbidité (Diabète, Tabagisme, obésité, Cancer) Facteurs génétiques
Facteurs de risques locaux	Actes chirurgicaux invasif (avulsions et chirurgies) Lésions péri-apicale HBD Prothèses blessantes/exostoses

3.1.2 Prévention auprès du patient

La prévention est la mesure principale à mettre en place lorsqu'un traitement par dénosumab va être instauré. En effet, selon une étude de Dimopoulos et coll. des mesures de prévention permettraient de réduire l'incidence des ONM [24]. Malheureusement elle ne suffira pas à empêcher la survenue d'ONM chez certains patients [26].

Ainsi, avant le début du traitement il sera recommandé d'informer le patient :
[26,46,47,64,90,98]

- Sur la nécessité du maintien d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse afin d'éviter la survenue de processus infectieux (majorant le risque d'ONM).

- Sur la nécessité d'un suivi régulier, tous les 6 mois, durant le traitement. Ce dernier aura pour but de dépister la moindre lésion carieuse initiale ou récidivante afin d'intercepter le développement d'un processus infectieux.

3.1.3 Remise en état de la cavité buccale

Avant de débiter le traitement, il est impératif de réaliser un bilan dentaire associé à un examen radiologique complet. Un orthopantomogramme ainsi que des radiographies retro-alvéolaires (si nécessaire une imagerie tridimensionnelle par un bilan scannographique ou par CBCT) doivent être effectués. Ce bilan aura pour but de repérer les éventuels foyers infectieux bucco-dentaires ainsi que les soins dentaires défectueux [64,90,113].

Si cela est possible, il sera préférable de réaliser les différents soins avant le début traitement par Prolia® [69].

- Les actes chirurgicaux :

Ils seront à privilégier dans un premier temps, afin de permettre une meilleure cicatrisation avant la mise en place du Prolia® [64]. Selon la SFCO, un délai de 120 jours serait nécessaire pour obtenir une cicatrisation osseuse complète d'un site d'extraction [105]. Lorsque le début du traitement ne peut être différée en raison d'un risque de fracture trop élevé, cet intervalle de 120 jours peut être réduit à 1 semaine (temps nécessaire à la cicatrisation muqueuse). Le médecin prescripteur choisira de respecter ou non cet intervalle, après concertation avec le chirurgien-dentiste [47,105].

De plus, les actes chirurgicaux réalisés avant la mise en place du dénosumab devront se faire de la manière la plus atraumatique possible, en prenant certaines précautions, afin d'éviter la formation d'épines osseuses pouvant irriter les muqueuses après cicatrisation (surtout si une prothèse amovible est prévue par la suite) [44].

- Les pathologies parodontales :

Les séances thérapeutiques seront effectuées de préférence avant la mise en place du Prolia®. Chez les patients ne souffrant pas de pathologie parodontale, une motivation à l'hygiène et un assainissement parodontal seront systématiquement réalisés en préventif [26,43].

- Les prothèses amovibles :

Elles seront vérifiées et si nécessaire rebasées, afin d'éviter toute blessure d'origine prothétique lors du traitement.

- Les soins carieux et endodontiques :

Si possible ils seront réalisés avant le début du traitement. Ils ne doivent pas retarder la mise en place du traitement par Prolia® car ils peuvent être réalisés pendant le traitement [95].

3.2 Pendant le traitement

3.2.1 Suivi régulier

Durant le traitement par dénosumab, il sera demandé au patient de consulter régulièrement leur chirurgien-dentiste pour contrôler leur santé bucco-dentaire et identifier les signes de nécrose au plus vite [44]. La recommandation est donnée aux patients de consulter tous les 6 mois [26,64].

Durant ces visites de contrôle, les tests cliniques (test de vitalité, percussions, palpations) et des contrôles radiologiques (retro-alvéolaires) seront réalisés systématiquement en cas de doute (symptomatologie débutante, restaurations défectueuses, changements de teinte de la couronne dentaire). Dans tous les cas, un bilan radiographique panoramique devra être réalisé de manière annuelle.

3.2.2 Soins conservateurs

Si des soins sont nécessaires, tout devra être fait pour éviter l'avulsion des dents durant la phase de traitement par Prolia®. Il faudra donc privilégier les soins conservateurs et les traitements endodontiques aux traitements chirurgicaux.

- Les soins conservateurs se feront de la manière habituelle, aucune précaution particulière n'est nécessaire.
- Les traitements endodontiques des dents nécrosées devront être réalisés de manière habituelle tout en respectant le foramen apical lors d'un traitement orthograde. Une surveillance accrue devra cependant être mise en place [43,44].
- Si une dent n'est plus reconstituable, il sera envisageable de réaliser le traitement radiculaire et de sectionner la couronne dans le but d'éviter au maximum tout acte chirurgical [43,68].
- Les soins prothétiques peuvent être réalisés, en respectant l'intégrité des muqueuses buccales.
- Pour les pathologies parodontales, les séances thérapeutiques ayant normalement été réalisées avant la mise en place du Prolia®, des séances de maintenance non chirurgicales seront effectuées pendant la phase de traitement [43]. En cas de mobilités modérées, il sera possible de réaliser une attelle de contention [68].

En prenant les précautions nécessaires, tous les soins pourront être réalisés en ville, quel que soit les facteurs de risque d'ostéonécrose [88,124].

Pour ces soins non invasifs, l'antibioprophylaxie sera inutile [68].

3.2.1 Implantologie

Concernant l'implantologie, elle est possible, mais on préférera différer les traitements ou proposer une alternative thérapeutique. La manipulation de l'os lors de cette chirurgie, augmenterait en effet, le risque d'ONM [97,98].

Points essentiels concernant la prise en charge pendant le traitement

Tableau 4. Précautions à prendre pendant le traitement par Prolia®, document synthétique personnel.

Type de soins	Précautions
Soins conservateurs	Aucune
Soins prothétiques	Éviter blessures sous prothétique
Soins endodontiques	Préserver l'apex lors des traitements Surveillance accrue des dents non traitées endodontiquement
Soins parodontaux	Maintenances régulières réalisées à distance de la prise de Prolia®
Implantologie	Envisageable mais pas recommandée
Chirurgies	A éviter, préférer les soins conservateurs

3.2.2 En cas de nécessité chirurgicale

Dans certaines situations les actes chirurgicaux ne pourront être évités, dans ce cas il faudrait prendre certaines précautions.

3.2.2.1 Contacter le médecin prescripteur

Tout d'abord, Il sera nécessaire de contacter le médecin prescripteur afin qu'il évalue le rapport bénéfice/risque de l'intervention et qu'il adapte ou non le traitement de manière temporaire.

L'arrêt ou la poursuite du dénosumab est un sujet controversé notamment lorsqu'il s'agit de pathologie tumorale [47]. En effet, l'arrêt du traitement expose le patient au phénomène de rebond, pouvant avoir des répercussions importantes.

Cependant dans le cadre de l'ostéoporose, compte tenu de la courte demi-vie du Prolia®, l'arrêt de ce dernier ne semble pas pertinent [47].

De plus, aucune étude ne montre que l'arrêt du dénosumab avant une chirurgie osseuse prévient l'apparition des ONM [95,98]

La décision d'une suspension ou modification du traitement est la responsabilité du médecin prescripteur. Il faudra donc informer ce dernier quant à la nécessité de réaliser une chirurgie.

3.2.2.1 Fenêtre thérapeutique avant opération chirurgicale

La recherche d'une fenêtre thérapeutique chez les patients sous dénosumab a intéressé plusieurs auteurs.

Selon Hinchy, la fenêtre thérapeutique du dénosumab pour limiter le risque d'ONM n'est pas connue [44].

Mais selon Di Fede et coll., une fenêtre thérapeutique pourrait être envisagée. Dans le cadre de traitement de l'ostéoporose, le Prolia® est administré tous les 6 mois. D'après ces auteurs, il serait alors plus judicieux de réaliser les actes chirurgicaux au minimum 4 semaines après la dernière dose de Prolia® et au maximum 6 semaines avant la prochaine dose pour permettre la cicatrisation muqueuse de la zone [23].

Le Prolia®, grâce à sa courte demi-vie, est totalement éliminé 6 mois après la dernière prise. Les ostéoclastes retrouvent alors une activité normale [4,88,124,126]. Il semble donc préférable d'effectuer les soins chirurgicaux à distance de la prise de Prolia® en attendant de préférence la cicatrisation muqueuse avant la nouvelle prise.

3.2.2.2 Avant l'acte chirurgical

Avant l'intervention, différents traitements seront mis en place afin d'enrayer le processus infectieux :

- Un antiseptique local à base de Chlorhexidine sera prescrit avant l'intervention. Il sera utilisé après chaque brossage, 2 fois par jour, pendant la semaine précédant l'intervention [52,65,124].
- Un traitement antalgique, si nécessaire,
- Un détartrage prophylactique pourra également être réalisé [65,124].
- Un traitement par antibioprofylaxie, à commencer la veille de l'intervention et jusqu'à cicatrisation muqueuse, sera mis en place [43,65,124] L'antibioprofylaxie se fera avec un antibiotique à large spectre comme l'amoxicilline (à raison de 2g/jour). En cas d'allergie, il faudra utiliser la clindamycine (à raison de 1200mg/jour) [26,43,44,52,65,124].

3.2.2.3 Avulsion atraumatique

L'avulsion dentaire chez un patient traité par dénosumab, doit se faire de la façon la plus atraumatique possible pour éviter la survenue des ONM [65].

Il existe différentes techniques d'avulsions atraumatiques :

- La séparation de racine, pour les dents pluriradiculées
- L'utilisation de périotomes, [104]
- L'utilisation de piézotomes [102]
- Certains systèmes d'avulsions dites verticales

Les épines osseuses résiduelles doivent être éliminées afin d'éviter un retard de cicatrisation qui favoriserait la survenue d'une ONM. Il faudra donc réaliser une régularisation osseuse, à minima, dans le but de limiter le traumatisme osseux.

L'obtention d'une fermeture muqueuse hermétique est également indispensable. L'utilisation de lambeau et de membrane résorbable peut être nécessaire lorsque la fermeture hermétique des différentes berges du site chirurgical ne peut être obtenue [43].

3.2.2.1 Suivi post opératoire

En plus d'un traitement antalgique, un rinçage doux du site opératoire à l'aide de Chlorhexidine devra être réalisé par le patient après chaque brossage. Il est conseillé de commencer ce traitement 48h après l'intervention et de le poursuivre jusqu'à la complète cicatrisation muqueuse du site [43,124].

L'antibioprophylaxie mise en place la veille de l'intervention sera elle aussi à continuer jusqu'à cicatrisation muqueuse [88,124].

Afin de contrôler cette dernière, un contrôle hebdomadaire se fera chez le chirurgien-dentiste.

Points essentiels en cas de nécessité chirurgicale

Tableau 5. Précautions à prendre en cas de nécessité chirurgicale, document synthétique personnel.

Marche à suivre si l'avulsion est nécessaire	
Contacteur le médecin prescripteur	Il décidera de l'arrêt ou de la poursuite du traitement.
Planifier la chirurgie à distance de la prise de Prolia®	De préférence 5 mois après la prise de Prolia®.
Avant la chirurgie	Antiseptise Antibioprophylaxie (amoxicilline ou clindamycine)
Pendant l'acte chirurgical	Avulsion la plus atraumatique possible Éviter la formation d'épines osseuses Obtention d'une fermeture muqueuse
Après l'acte chirurgical	Antibioprophylaxie jusqu'à cicatrisation muqueuse Antiseptise jusqu'à cicatrisation

4 Stratégies thérapeutiques des ONM

4.1 Mise en évidence d'une ONM

Lors d'une ONM, l'os exposé apparaît de couleur blanc-jaune ou jaunâtre. La gencive périphérique est inflammée la plupart du temps [36,60]. Une surinfection osseuse ne sera pas systématiquement retrouvée dans les premiers stades de la maladie [60].

Les ONM débutantes sont le plus souvent asymptomatiques et peuvent passer inaperçues par le patient. Les ONM plus évoluées, elles, seront plus algiques [26].

Différents signes peuvent être retrouvés chez les patients :

- une exposition osseuse,
- des douleurs,
- une inflammation,
- un écoulement purulent et/ou fistules,
- des ulcérations,
- des mobilités dentaires,
- un trismus,
- une paresthésie (comme des pertes de sensibilités au niveau de l'aire d'innervation du nerf alvéolaire inférieur),
- une halitose,
- une sinusite maxillaire voire une perforation de sinus dans les cas avancés.

Lorsque qu'un patient sous Prolia® se présente avec un ou plusieurs de ces symptômes, une radiographie panoramique, associé à une imagerie tridimensionnelle de la zone présentant le séquestre devront être réalisés. Ils aideront au diagnostic et permettront le suivi de l'ONM [26,91].

Dans les premiers stades de l'ONM, on n'observe pas forcément de séquestre osseux [60].

Les principaux signes qui devront alerter le chirurgien-dentiste sont :

- un retard de cicatrisation suite à une avulsion,
- une exposition osseuse spontanée (ou sous prothétique),
- une mobilité dentaire inexplicquée,
- une fistule sans nécrose dentaire associée.

Si un de ces signes cliniques apparaît chez un patient sous agent anti-résorptif, le diagnostic d'ONM doit alors être envisagé.

L'ONM est un effet indésirable des IRO. A ce titre, il doit faire l'objet d'une déclaration au centre de pharmacovigilance le plus proche. Le chirurgien-dentiste de ville peut s'il le souhaite réaliser le traitement et le suivi de l'ONM. Néanmoins, ce dernier ne doit pas hésiter à adresser en milieu hospitalier si la prise en charge du patient présentant une ONM sort de son champ de compétence.

4.2 Classification des ONM

La classification des ONM la plus pertinente semble être celle proposée par Ruggiero et l'AAOMS, car elle propose une stratégie thérapeutique associée à chaque stade de l'ONM [91,93,98]. Seront détaillées dans la suite de ce travail les différentes stratégies qui peuvent être mises en place.

Tableau 6. Stadification et stratégies thérapeutiques des ONM [98]

Stade de l'ONM	Description	Stratégie thérapeutique
A risque	Pas d'os nécrotique apparent chez un patient sous IRO	Aucun traitement Éducation du patient
Stade 0	Pas de signe clinique de nécrose osseuse mais présence de symptômes, de signes cliniques et radiographiques non spécifiques	Antalgique et antibiothérapie
Stade 1	Nécrose osseuse asymptomatique sans infection associée	Bains de bouche antiseptiques Suivi rapproché Éducation du patient et révision des indications de poursuite du traitement par le médecin prescripteur.
Stade 2	Nécrose osseuse symptomatique associée à une infection et un érythème.	Antalgique Bains de bouche antiseptiques Antibiothérapie Débridement superficiel
Stade 3	Nécrose osseuse symptomatique associée à un ou plusieurs des signes suivants : - Fracture pathologique, - Fistule cutanée, - Atteinte des sinus maxillaire.	Antalgique Bains de bouche antiseptiques Antibiothérapie Chirurgie envisageable

4.3 Stratégie conservatrice

Cette approche est validée par de nombreuses associations dentaires comme l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), la CAOMS (Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), la RMS (Revue Médicale Suisse) et l'ADA (American Dental Association). Selon ces associations, ce serait le traitement de première intention pour les stades 0, 1 et 2 des ONM [52,53,73].

L'approche conservatrice chez des patients présentant des ONM passera par [47,52,53,67,71,93,98,114] :

- un suivi régulier rapproché

Il permettra de surveiller l'évolution de la lésion et d'adapter le traitement en cas d'évolution négative.

- l'utilisation quotidienne de bains de bouche antiseptiques

Des examens mycologiques réalisés à partir de prélèvements effectués au niveau de zone d'ONM ont permis de mettre en évidence la présence de colonies bactériennes (*candida spp*) [46,73]. De ce fait, les bains de bouches prescrits aux patients seront de préférence à base de Chlorhexidine (pour son action antifongique et antibactérienne).

- traitement antibiotique jusqu'à cicatrisation

D'après les résultats des analyses histologiques, il semblerait que les bactéries présentes dans les échantillons prélevés chez des patients présentant une ONM soient plus sensibles aux pénicillines. De ce fait, ce sera de ce fait la classe d'antibiotique à choisir en première intention. En cas d'allergie, les quinolones, le métronidazole, la clindamycine, la doxycycline et l'érythromycine peuvent également être utilisées et ont déjà prouvé leur efficacité dans ce type de traitement [46,73].

- traitement antalgique

Lorsque les ONM deviennent symptomatologiques un traitement antalgique devra bien évidemment être associé [73].

Dans les cas où la stratégie conservatrice a été choisie, le suivi de l'évolution de l'ONM est régulier, tous les 3 à 6 mois en fonction de la symptomatologie. La mobilité du séquestre osseux est ainsi régulièrement évaluée (fig. 7) et l'imagerie tridimensionnelle par CBCT est effectuée pour mettre en évidence l'individualisation du séquestre. En cas d'individualisation intégrale du séquestre par imagerie et d'une mobilité importante, ce dernier peut être réséqué (fig. 8). Le séquestre étant bien individualisé et mobile le retrait de ce fragment d'os nécrosé n'est pas considéré comme une chirurgie, car à ce stade, il pourrait être expulsé naturellement.



Figure 7. Photo d'une zone d'ONM chez Mme L. suivie au CHU de Lille (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).

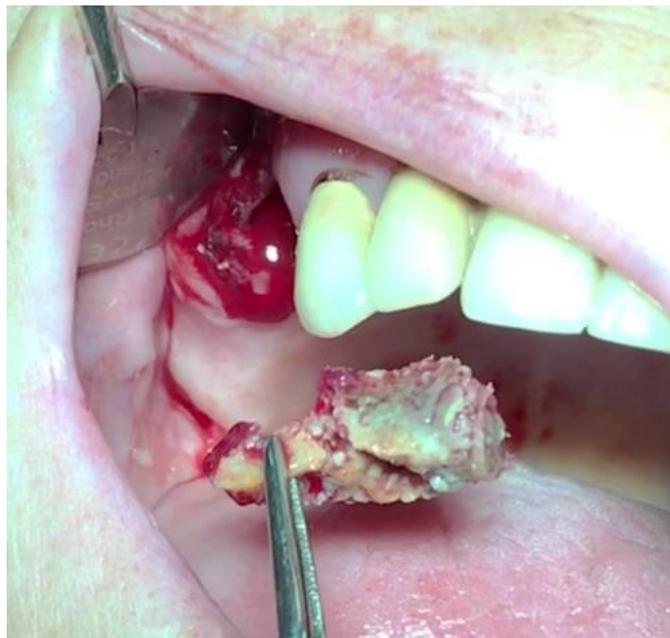


Figure 8. Photo du séquestre osseux reséqué chez Mme L. (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).

4.4 Stratégies chirurgicales

Les interventions chirurgicales seront réalisées après une première tentative de traitement de manière conservatrice [52,73]. Quelle que soit le type de chirurgie, elle sera associée à une antibiothérapie systémique, des bains de bouche antiseptiques et des antalgiques comme dans l'approche conservatrice [52,73].

La stratégie chirurgicale, consiste en un débridement chirurgical (suppression des tissus nécrotiques) et une résection des séquestres osseux [75]. Dans un premier temps, on préférera supprimer uniquement les arrêtes osseuses nécrotiques qui pourraient blesser les muqueuses et empêcher une cicatrisation optimale. Seulement après, si aucune amélioration n'est constatée, il pourra être envisagé une résection plus importante [73]. Le but sera d'être le moins invasif possible lors de ces chirurgies.

L'approche chirurgicale est une stratégie de traitement de l'ONM controversée. En effet, les taux de réussite de l'approche chirurgicale sont très différents d'une étude à l'autre. Certaines études énoncent des taux de réussite entre 85 et 100% (cicatrisation complète sans complication), quand d'autres obtiennent des taux de réussite en dessous de 30%. Les critères de réussite étant différents selon les études, les résultats de ces études sont à nuancer.

Cependant, la résection complète du tissu nécrotique associé à une fermeture hermétique des berges de la plaie semblent être les grands facteurs de réussite [4,18,47,73,114].

La réussite de la technique chirurgicale resterait néanmoins très praticien et patient dépendant [15].

Le risque d'ONM secondaire à la chirurgie et le faible niveau de preuve scientifique des résultats font que ce type d'approche n'est proposé qu'aux patients dont l'ONM est très étendue (stade 3). Certains auteurs relatent néanmoins des approches chirurgicales réalisées chez des patients souffrant d'ONM de stade II [47,71,73,75,114,119].

Mais l'efficacité réelle de ce type d'approche n'ayant toujours pas été démontrée, d'autres traitements alternatifs se sont développés et pourraient être proposés aux

patients présentant une ONM de stade 3 ou après échec du traitement conservateur [18,47,73,99,113,115].

4.5 Alternatives thérapeutiques en développement

4.5.1 Utilisation du teriparatide (Forsteo®)

La teriparatide est prescrite pour le traitement de l'ostéoporose à haut risque de fracture [41].

Cependant, l'utilisation de la teriparatide à faible dose et à court terme permettrait également d'améliorer la cicatrisation des ONM.

Une étude réalisée chez le rat a relevé que l'administration de teriparatide avant l'avulsion d'une dent réduirait l'incidence des ONM [121].

Malgré le peu d'études pour cette indication de la teriparatide, on retrouve de bons résultats cliniques [14,40,47,49,56,59,62,63,80,108].

Son utilisation est cependant sujet à controverse, car ces résultats sont majoritairement issus de rapport de cas et certains auteurs suggèrent même une absence d'efficacité de la teriparatide [47,49,81].

4.5.2 Ozone

Une étude propose de traiter les ONM avec de l'ozone en suspension dans de l'huile appliquée directement sur l'ONM [96].

De plus, selon certains auteurs, l'utilisation d'ozone associé à une antibiothérapie lors d'une chirurgie d'ONM aurait des effets bénéfiques sur la cicatrisation de cette dernière [3,33].

Grâce à son faible coût et à ses propriétés cicatrisantes et antimicrobiennes, l'ozone est un produit prometteur. Mais son application plutôt contraignante (environ 10 min tous les 3 jours sous aspiration après débridement) et le faible niveau de preuve de son utilisation ne jouent pas en sa faveur pour le traitement des ONM.

4.5.3 Transplantation de cellules souches de moelle osseuse

L'injection d'un mélange de cellules souches et de plasma pourrait être efficace pour traiter les ONM, selon Cella et coll. [19].

Selon Kikuri et coll., une perfusion de cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse, aiderait à la guérison des ONM induites par les BP [55].

La facilité de prélèvement de cellules souches (au niveau de la crête iliaque), ainsi que les différents résultats prometteurs des différentes études rendent cette technique très intéressante et prometteuse.

4.5.4 Ajout de pentoxifylline et de tocaphérol aux antibiotiques

L'ajout de pentoxifylline et d'alpha-tocophérol à une antibiothérapie aiderait à la cicatrisation des zones atteintes d'ONM [28,30,33,42].

Cette association de traitements semble être une nouvelle alternative aux traitements traditionnels de l'ONM. Des études supplémentaires seraient néanmoins nécessaires afin de préciser le protocole d'utilisation de ces traitements.

4.5.5 Oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie peut être utilisée dans le traitement des ostéoradionécroses et des ostéochimionécroses [33,34].

L'oxygénothérapie aurait pour avantages : un effet antibactérien, une activation du système de remodelage osseux et une neutralisation des effets antiangiogéniques [34,47,73,113]. Ce serait donc une thérapeutique à utiliser en complément des approches conservatrices et chirurgicales [34,73].

Cependant, certains auteurs ne lui confèrent qu'une efficacité incertaine et manquant de preuve pour l'instant [47,69,82].

Malgré qu'elle ne fasse pas l'unanimité concernant le traitement des ONM, cette thérapeutique a un effet sur la cicatrisation reconnu par la communauté scientifique.

Selon Fliefel et al, cette approche a entraîné une guérison complète des ONM chez 26.7% des patients traités [34].

4.5.6 Thérapie au laser à faible intensité

La thérapie au laser de faible intensité (LiLT), aurait des effets de stimulation sur la formation et la réparation du tissu osseux ainsi que des effets antimicrobiens et biostimulants sur les tissus buccaux [7,71,77,111–113,116].

Il n'y a pas beaucoup de résultats dans la littérature sur l'efficacité de ce traitement, mais cela reste un traitement prometteur en combinaison avec une approche conservatrice [77,116].

4.5.7 Laser Er-Yag

Le laser Er-YAG permettrait de réaliser une éviction du tissu nécrotique ainsi qu'une décontamination et une biostimulation des tissus [7,33,71,107,111,113].

Ce laser Er-Yag, pourrait de ce fait être une thérapeutique utilisable de manière systématique pour le traitement des ONM. En effet, les traitements chirurgicaux, visant à extirper le fragment d'os nécrotique peuvent engendrer une surinfection de l'os après l'intervention. Le laser, au contraire, permet de ne supprimer que l'os nécrotique et ainsi d'éviter la survenue d'ONM consécutive à la chirurgie. Mais son coût actuel, ainsi que l'absence de protocole précis, ne permettent pas son utilisation systématique lors du traitement des ONM

Des études relatent des cas d'ONM traitées avec succès à l'aide d'un laser Er-Yag [7,33,71,107,111]. Selon Fliefel et al, cette approche a entraîné une guérison complète chez 45.3% des patients traités [34]. Malgré des bons résultats, les études restent trop peu nombreuses pour proposer un protocole fiable [7,112]. Mais malgré ces bons résultats, les études restent trop peu nombreuses pour proposer un protocole fiable [7,107].

4.5.8 Injection de plasma riches en plaquette (PRP)

Les concentrés de plasma autologues, permettent de libérer une grande quantité de facteurs de croissances, accélérant ainsi la cicatrisation des tissus mous et la régénération osseuse (vascularisation augmentée) [71,92].

L'utilisation du PRP sur la cicatrisation des plaies est plutôt bien reconnue par la sphère scientifique, mais son implication dans la cicatrisation des ONM l'est moins prouvée. De nouvelles études randomisées cas-témoins permettraient d'étayer l'hypothèse de son efficacité sur la cicatrisation des ONM [47,66,93].

Selon Fliefel et coll., cette approche reste cependant prometteuse car elle entrainerait une guérison complète chez 81.5% des patients traités [34].

4.5.9 Débridement guidé par fluorescence

De la doxycycline est prescrite au patient pendant les 10 jours précédents la chirurgie. Lors de cette dernière, un système de visualisation par fluorescence est mis en place et permettra d'identifier l'os contenant l'agent antibiotique (os irrigué, donc non nécrotique). Cela permettra donc au chirurgien de procéder à l'éviction du tissu nécrotique seul [4,32,87].

L'éviction sélective cet os nécrotique via cette technique est très prometteuse car cela éviterait les ONM secondaires à une chirurgie. En effet, selon Fliefel et coll., cette approche aurait entraîné une guérison complète chez 48% des patients traités [33].

4.6 Conclusion sur les thérapeutiques envisageables

Il n'existe pas de protocole standardisé pour le traitement des ONM [93]. La plupart des traitements proposés sont plus basés sur des expériences personnelles et moins sur des preuves scientifiques [93].

Le tableau des recommandations en fonction du stade de l'ONM proposé par l'AAOMS, semble être admis par la communauté scientifique. Cependant, le type d'antibiotique, le type d'antiseptique et le type de chirurgie ne sont quant à eux pas précisés et sont libres d'interprétation par les chirurgiens-dentistes. Il n'existe donc pas de recommandations officielles sur le sujet.

Il semble être plus judicieux d'adapter la thérapeutique en fonction du patient et du stade de l'ONM. Une approche conservatrice devra être mise en place pendant quelques semaines (2 semaines) avant de passer à une approche chirurgicale chez les patients réfractaires, ce qui permettrait d'éviter des traitements chirurgicaux inutiles [93].

Les approches conservatrices seront préférées dans les stades les plus précoces de la maladie (0, 1 et 2), tandis que les approches chirurgicales seront privilégiées pour les stades plus avancées (2 et 3) [93].

La fermeture muqueuse hermétique et le respect de l'os sain lors des chirurgies semblent être deux facteurs importants de réussite [18,47,73,114]. Ces facteurs étant très chirurgiens dépendants, cela expliquerait les taux de succès variable d'une étude à l'autre.

Concernant l'arrêt des traitements par dénosumab pour la guérison des ONM, il n'existe pas de recommandations actuellement. L'arrêt du Prolia® (avec gestion de l'effet rebond) pourrait faciliter la guérison d'une ONM réfractaire en raison de sa demi-vie courte. Mais aucune étude n'a prouvé que l'arrêt du dénosumab améliorerait la cicatrisation des ONM [45].

5 Cas clinique d'un patient suivi au CHU de Lille

Ce cas clinique expose la prise en charge de Mme V. 54 ans, fumeuse (40 paquets-années), traitée depuis 7 ans pour son ostéoporose. Les 6 premières années la patiente a été traitée par BP, l'Aclasta® (1 injection annuelle de 5mg pendant 6 ans), puis un traitement par du Prolia® (1 injection de 60 mg tous les 6 mois depuis 1 an) a été mis en place en substitution.

Le chirurgien-dentiste de la patiente, n'ayant pas eu connaissance des antécédents de traitement par IRO de cette dernière, a réalisé l'avulsion de la dent 37 en janvier 2014. Le site d'avulsion a cicatrisé correctement dans un premier temps, mais en août 2014, les premiers symptômes d'ONM sont apparus (tuméfaction et exposition osseuse).

En décembre 2014, la patiente a été adressée au CHU de Lille dans le service de consultation pluridisciplinaire spécialisée de suivi des patients présentant une ONM. Cette consultation est réalisée conjointement par un chirurgien-dentiste (Pr Penel), un stomatologue (Dr Maes) et une rhumatologue (Dr Vieillard). Au cours de cette consultation une antibiothérapie par Birodogyl® (Spiramycine + Métronidazole) a été mise en place (fig.7) (fig. 8). Chez cette patiente, après discussion avec le rhumatologue, il a été décidé de poursuivre le traitement par Prolia®.



Figure 9. Photo d'une ONM sous dénosumab (associé à des antécédents de Biphosphonates) chez Mme V. âgée de 54 ans suivie au CHU de Lille (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).

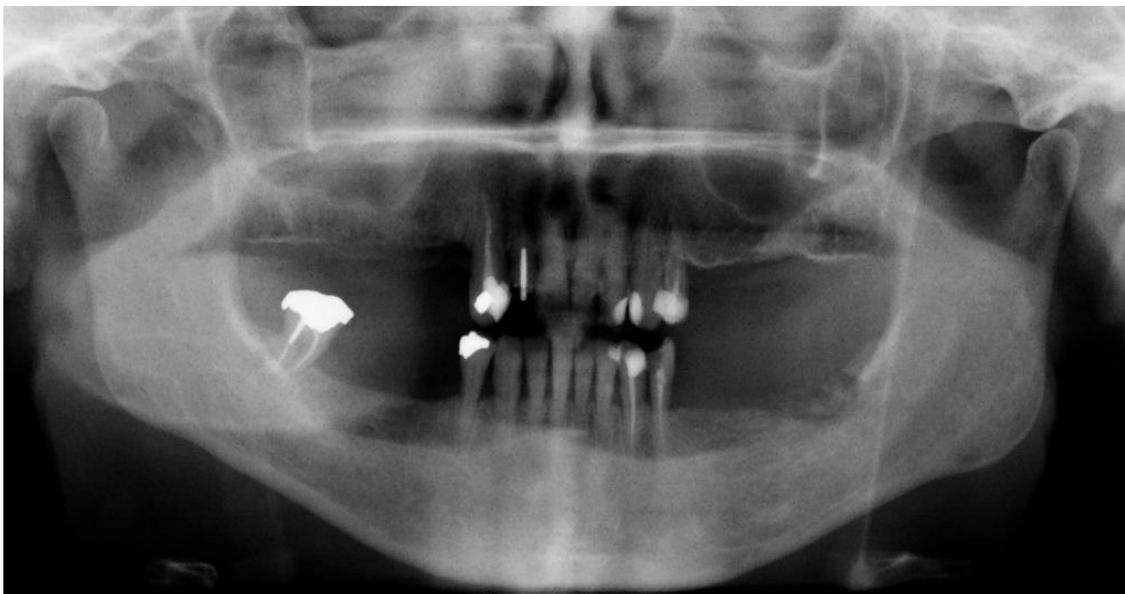


Figure 10. Orthopantomogramme de Mme V. mettant en évidence un séquestre osseux en place de la 37 (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).

Un suivi régulier avec une approche conservatrice et un traitement antibiotique au long court sont alors mis en place.

En mai 2015, la patiente a rapporté l'expulsion spontanée du séquestre osseux. Suite à cette expulsion la cicatrisation muqueuse s'est effectuée correctement. L'arrêt de l'antibiothérapie a donc été décidé en août 2015.

En avril 2016, après plusieurs rendez-vous de contrôle, aucun événement indésirable n'a été reporté et les examens clinique et radiologique montre une cicatrisation complète du site de l'ONM (fig. 9) (fig. 10).



Figure 11. Photo de la zone d'ONM cicatrisé de Mme V. (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).

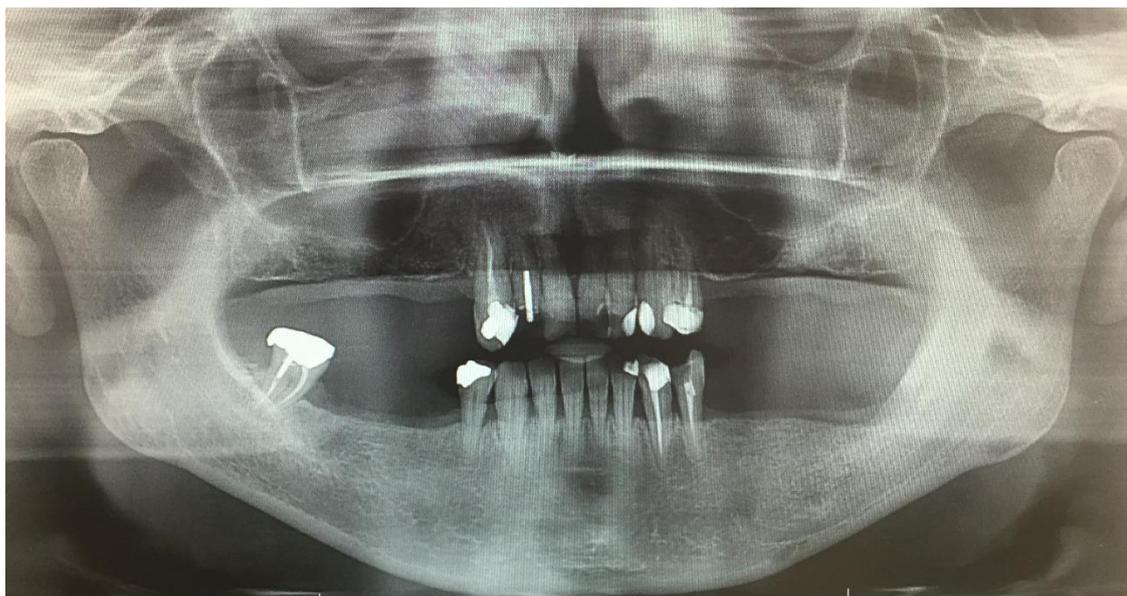


Figure 12. Orthopantomogramme de contrôle après cicatrisation de l'ONM chez Mme V. (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).

6 Conclusion

L'ostéoporose est une pathologie fréquente dans la population générale. Bien qu'il n'existe pas de consensus sur la stratégie de traitement idéal, ce dernier se fera très certainement par l'utilisation d'IRO (BP et dénosumab).

Le dénosumab a plusieurs effets secondaires sur l'organisme, notamment l'induction d'une hypocalcémie et d'un effet rebond très marqué après de son arrêt. Pour le chirurgien-dentiste, le risque d'ONM sera l'effet indésirable le plus redouté. La pathogénèse de cet effet indésirable rare, n'est pas totalement connue mais elle a très sûrement une origine multifactorielle.

Le chirurgien-dentiste devra prendre différentes précautions lors de la prise en charge du patient ostéoporotique sous Prolia® avant et pendant son traitement, afin de minimiser le risque de survenue d'une ONM (cf. annexe 1).

Avant le traitement, l'identification des facteurs de risques (liés au médicament, généraux et locaux), la prévention (par l'apprentissage d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse et l'instauration de suivi régulier) et la remise en état de la cavité buccale seront primordiales.

Pendant le traitement, les soins conservateurs seront favorisés et réalisés sans précautions particulières. Les avulsions dentaires seront évitées autant que possible. Mais en cas de nécessité chirurgicale, les avulsions seront effectuées à distance de la prise de Prolia®, de la manière la plus conservatrice possible et sous antibioprophylaxie prolongée jusqu'à la complète cicatrisation muqueuse.

Lors d'une ONM avérée, une approche conservatrice (antisepsie et antibiothérapie prolongée) sera privilégiée dans un premier temps. L'approche chirurgicale, elle, sera réservée aux ONM ne répondant pas à l'approche conservatrice, ou lors de l'échec de cette dernière. Désormais, de nombreuses alternatives thérapeutiques existent mais leur utilisation pour le traitement des ONM n'est pas encore généralisée et nécessiterait des études complémentaires afin de confirmer leur intérêt.

Table des illustrations

Figure 1. Cycle du remodelage osseux [70].....	16
Figure 2. Recommandations sur les relais des différents traitements de l'ostéoporose, d'après l'ASCO [74].....	20
Figure 3. Fonctionnement du dénosumab sur l'activité ostéoclastique [76].	22
Figure 4. Arrêt et relai du dénosumab [74].	25
Figure 5. Photo d'une ONM sous dénosumab chez une patiente suivie au CHU de Lille (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).	26
Figure 6. Proportion des facteurs déclenchants des ONM [58]	30
Figure 7. Photo d'une zone d'ONM chez Mme L. suivie au CHU de Lille (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).	48
Figure 8. Photo du séquestre osseux reséqué chez Mme L. (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).....	48
Figure 9. Photo d'une ONM sous dénosumab (associé à des antécédents de Biphosphonates) chez Mme V. âgée de 54 ans suivie au CHU de Lille (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).	56
Figure 10. Orthopantomogramme de Mme V. mettant en évidence un séquestre osseux en place de la 37 (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).	56
Figure 11. Photo de la zone d'ONM cicatrisé de Mme V. (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).....	57
Figure 12. Orthopantomogramme de contrôle après cicatrisation de l'ONM chez Mme V. (courtoisie CHU de Lille, Pr PENEL, Dr MAES, Dr VIELLARD).	57

Table des tableaux

Tableau 1. Indications des principaux biphosphonates utilisés, document synthétique personnel.....	33
Tableau 2. Principaux antiangiogéniques, document synthétique personnel	34
Tableau 3. Facteurs de risques d'ONM chez le patient ostéoporotique [26].....	36
Tableau 4. Précautions à prendre pendant le traitement par Prolia®, document synthétique personnel.....	40
Tableau 5. Précautions à prendre en cas de nécessité chirurgicale, document synthétique personnel.....	43
Tableau 6. Stadification et stratégies thérapeutiques des ONM [98].....	46

Références bibliographiques

1. Aghaloo TL, Cheong S, Bezouglaia O, Kostenuik P, Atti E, Dry SM, et al. RANKL inhibitors induce osteonecrosis of the jaw in mice with periapical disease. *J Bone Miner Res.* 2014;29(4):843-54.
2. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1871-82.
3. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007;18(5):1071-5.
4. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2018;46(9):1515-25.
5. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5, Supplement):61-70.
6. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1929-30.
7. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci.* 2009;24(6):849.
8. Arduino PG, Menegatti E, Scoletta M, Battaglio C, Mozzati M, Chiecchio A, et al. Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in female patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2011;40(6):510-5.
9. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1923-5.
10. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):945-52.
11. Balla B, Vaszilko M, Kósa JP, Podani J, Takács I, Tóbiás B, et al. New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis.* 2012;18(6):580-5.
12. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res.* 2011;90(4):439-44.

13. Bardet C, Buxeraud J, Cook-Moreau J. Indications des principaux anticorps monoclonaux à l'officine. *Actual Pharm.* 2013;52(530):23-32.
14. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2396-405.
15. 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(5):420-4.
16. Bras ML, Charbonnel B. Le blocage du système RANK-RANK ligand : une nouvelle stratégie thérapeutique dans les pathologies ostéopéniantes ? *Ann Endocrinol.* 2009;70(4):267-8.
17. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 2018;85(5):428-40.
18. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):85-95.
19. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
20. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190-8.
21. De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele SJ. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(11):1873-80.
22. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. *Rev Francoph Lab.* 2012;2012(446):33-42.
23. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. the dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *BioMed Res Int.* 16 sept 2018;2018: 2684924.
24. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2009;20(1):117-20.
25. Doboszewicz H, Masmoudi K, Gras V, Choukroun G. Hypocalcémie après dénosumab chez le patient insuffisant rénal, données des registres de pharmacovigilance. *Néphrologie Thérapeutique.* 2018;14(5):283.
26. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie,

- diagnostic et traitement. *Bull Cancer (Paris)*. 2015;102(12):1010-9.
27. Duthon VB, Ozturk M, El-Achachi S, Menetrey J. Deleterious effects of smoking on the musculoskeletal system. *Rev Med Suisse*. 2014;10(437):1466-71.
 28. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2010;110(5):593-6.
 29. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(24):4037-8.
 30. Fan H, Kim SM, Cho YJ, Eo MY, Lee SK, Woo KM. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomater Res*. 2014;18(1):13.
 31. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):605-9.
 32. Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(12):2646-53.
 33. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):568-85.
 34. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5, Supplement):96-106.
 35. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):4914-23.
 36. Gallois A. « Étude clinique rétrospective sur l'ostéochimionécrose des maxillaires induite par le DénoSumab », Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université de Lorraine, 2017.
 37. Goessl C, Katz L, Dougall WC, Kostenuik PJ, Zoog HB, Braun A, et al. The development of denosumab for the treatment of diseases of bone loss and cancer-induced bone destruction. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1263(1):29-40.
 38. Guo Z, Cui W, Que L, Li C, Tang X, Liu J. Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; S0901-5027 (19) 31267-6.
 39. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad*

Oral Pathol. mars 2006;35(3):155-60.

40. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mars 2007;65(3):573-80.
41. Haute Autorité de Santé HAS. Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2019 [consulté le 27 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose.
42. Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* déc 2015;35(6):268-71.
43. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 1939. nov 2011;142(11):1243-51.
44. Hinchey NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw – Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* 1 sept 2013;49(9):878-86.
45. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Cranio-Maxillofac Surg.* 1 avr 2017;45(4):570-8.
46. Jakiel J, Rahnama M, Szczerba-Gwózdź J. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – a report of seven cases. *Contemp Oncol.* 2016;20(6):486-90.
47. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: position paper 2017 of the Japanese allied committee on osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* janv 2017;35(1):6-19.
48. Jilka RL, Noble B, Weinstein RS. Osteocyte apoptosis. *Bone.* 1 juin 2013;54(2):264-71.
49. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H, et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 déc 2015;44(12):1558-64.
50. Kalayanamitra R, Yaghnani I, Patel R, Groff A, Jain R. The calcium culprit: a case of denosumab-induced hypocalcemia. *Cureus.* 2019 mai; 11 (5): e4768
51. Karol SE, Mattano LA, Yang W, Maloney KW, Smith C, Liu C, et al. Genetic risk factors for the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2016;127(5):558-64.
52. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al.

Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.

53. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* juill 2008;35(7):1391-7.
54. Khan M, Cheung AM, Khan AA. Drug-related adverse events of osteoporosis therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):181-92.
55. Kikuri T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, et al. Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res.* 2010;25(7):1668-79.
56. Kim KM, Park W, Oh SY, Kim H-J, Nam W, Lim S-K, et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2014;25(5):1625-32.
57. Kostine M, Mehsen-Cetre N, Bannwarth B. Denosumab-induced severe hypocalcemia in a patient with Paget's disease of bone and impaired renal function. *Thérapie.* 2017;72(3):383-5.
58. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104.
59. Kwon Y-D, Lee D-W, Choi B-J, Lee J-W, Kim D-Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2012;23(11):2721-5.
60. Laguilliez C. « Risque d'ostéonécrose des maxillaires chez le patient traité par bisphosphonates », Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Lille; 2014.
61. Laroche M. Dénosumab : traitement à vie de l'ostéoporose ? *Presse Médicale.* 2016;45(1):4-6.
62. Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1835-7.
63. Lee J-J, Cheng S-J, Jeng J-H, Chiang C-P, Lau H-P, Kok S-H. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck.* 2011;33(9):1366-71.
64. Lefevre É. « Les patients sous biphosphonates : conduites à tenir en chirurgie buccale », Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Nice; 2014
65. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth Extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(1):107-10.
66. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal

experience and review of the literature. *Int J Dent* . 2014;2014: 298945.

67. Madrid C, Jaques B, Bouferrache K, Broome M. [Management of complications of bisphosphonates in oncology patients: jaw osteonecrosis]. *Rev Med Suisse*. 2007;3(112):1322, 1324-6, 1329-31.
68. Maes J-M, Vieillard M-H, Penel G, Raoul G, Ferri J. Ostéonécroses des maxillaires sous bisphosphonates. *Chir Orale Maxillo-Faciale* 22-062--30. 2016.
69. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos 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(3):158-63.
70. Marie P, Halbout P. OPG/RANKL : Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. *Médecine/sciences*. 2008;24(1):105-10.
71. Mauceri R, Panzarella V, Maniscalco L, Bedogni A, Licata ME, Albanese A, et al. Conservative surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with Er,Cr:YSGG laser and platelet-rich plasma: a longitudinal study. *BioMed Res Int*. 2018;2018. : 3982540.
72. McClung MR. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(1):8-17.
73. McLeod NMH, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(5):335-42.
74. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVO/ASCO. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14484.
75. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53).
76. Miller PD. Denosumab: Anti-RANKL antibody. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7(1):18-22.
77. 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*. 2017;8(4):201-3.
78. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncol*. 1 mai 2012;48(5):469-74.
79. Nardone V, D'Asta F, Brandi ML, Nardone V, D'Asta F, Brandi ML. Pharmacological management of osteogenesis. *Clinics*. juin 2014;69(6):438-46.
80. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent*. avr 2010;30(2):77-82.

81. Narváez J, Narváez JA, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. févr 2013;24(2):731-3.
82. Nastro E, Musolino C, Allegra A, Oteri G, Cicciù M, Alonci A, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematol*. 2007;117(3):181-7.
83. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1 mai 2015;44(5):586-91.
84. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws – the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J*. 2014;59(4):516-9.
85. Owosho AA, Blanchard A, Levi L, Kadempour A, Rosenberg H, Yom SK, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 1 mars 2016;44(3):265-70.
86. Pabst AM, Krüger M, Blatt S, Ziebart T, Rahimi-Nedjat R, Goetze E, et al. Angiogenesis in the development of medication-related osteonecrosis of the jaws: An overview. *Dent J*. mars 2017;5(1):2.
87. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 1 mars 2009;67(3):471-6.
88. Pierre C. « Les règles de prescription des antibiotiques en chirurgie orale », Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Université de Lorraine, 2018
89. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol*. août 2017;13(4):266-76.
90. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol*. août 2017;13(4):266-76.
91. Polymenidi I, Trombetti A, Carballo S. [The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw]. *Rev Med Suisse*. 15 oct 2014;10(446):1930-4.
92. Prataap N, Sunil PM, Sudeep CB, Ninan VS, Tom A, Arjun MR. Platelet-rich plasma and incidence of alveolar osteitis in high-risk patients undergoing extractions of mandibular molars: a case-control study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017;9(Suppl 1):S173-9.
93. Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig*. 2018;22(2):597-615.
94. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Eagleton C. Treatment of Paget's disease of bone with

- Denosumab: case report and literature review. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(3):322-5.
95. Retornaz C. « Prise en charge des patients sous molécules ostéoclastiques (BP et DNS) en odonto-stomatologie : moyens thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir » Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Université de Lorraine. 2015
 96. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-90.
 97. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(2):97-104.
 98. 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.* 2014;72(10):1938-56.
 99. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-7.
 100. Sandro Pereira da Silva J, Pullano E, Raje NS, Troulis MJ, August M. Genetic predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019
 101. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 2008;112(7):2709-12.
 102. Schaeren S, Jaquiéry C, Heberer M, Tolnay M, Vercellotti T, Martin I. Assessment of nerve damage using a novel ultrasonic device for bone cutting. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(3):593-6.
 103. Schwarz P, Rasmussen AQ, Kvist TM, Andersen UB, Jørgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with Denosumab: A case report. *Bone.* 2012;50(5):1023-5.
 104. Sharma SD, Vidya B, Alexander M, Deshmukh S. Periotome as an Aid to Atraumatic Extraction: A comparative double blind randomized controlled trial. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(3):611-5.
 105. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2012;18(3):251-314.
 106. Son H-J, Kim J-W, Kim S-J. Pharmacoepidemiology and clinical characteristics of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2019;41(1).
 107. Stübinger S, Dissmann J-P, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG

- laser ablation. *Lasers Surg Med.* 2009;41(1):26-30.
108. Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(6):744-53.
 109. Such E, Cervera J, Terpos E, Bagán JV, Avaria A, Gómez I, et al. CYP2C8 gene polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2011;96(10):1557-9.
 110. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-62.
 111. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca J-P, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci.* 2009;25(1):101.
 112. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: A possible treatment? *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(9):1460-2.
 113. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2012;41(3):214-21.
 114. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Technical report and follow up of 21 patients. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2012;40(8):719-25.
 115. Wang Q, Liu J, Qi S, Liao X, Liu D, Pan J. Clinical analysis of medication related osteonecrosis of the jaws: A growing severe complication in China. *J Dent Sci.* 2018;13(3):190-7.
 116. 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.* 2016;31(6):1261-72.
 117. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, Smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: A Case-Control Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):625-31.
 118. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(3):1055-61.
 119. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2008;30(9):1224-30.
 120. Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(3):461-70.

121. Zandi M, Dehghan A, Mohammadi-Mofrad A, Amini P, Vahdatinia F. Short-term perioperative teriparatide therapy for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2017;45(2):275-80.
122. Zebic L, Patel V. Preventing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Br Med J.* 2019;365:11733.
123. Zhong D-N, Wu J-Z, Li G-J. Association between CYP2C8 (rs1934951) polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws in patients on bisphosphonate therapy: a meta-analysis. *Acta Haematol.* 2013;129(2):90-5.
124. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de bonne pratique de la Société française de stomatologie, chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale [Internet]. 2013 [consulté le 8 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-m%C3%A9dicaments-antir%C3%A9sorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>
125. Vidal 2019 : le dictionnaire. 95^e éd. édition du Vidal; 2019. 3867 p.
126. Caractéristiques du Prolia, Base de données publique des médicaments du ministère des solidarités et de la santé. [Internet]. [consulté le 18 oct 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64256891>

Annexes

Annexe 1 : Fiche récapitulative pour la prise en charge des patients sous Prolia®, document synthétique personnel.

Moment du traitement	Précautions		
Avant le traitement	1. Identification des patients à risques		
	<u>Facteurs de risques liés au médicament :</u>	<u>Facteurs de risques généraux :</u>	<u>Facteurs de risques locaux :</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - BP/ dénosumab - Antiangiogéniques - Corticothérapie - Chimiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Diabète - Tabagisme - Obésité - Cancer 	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsion - Lésions péri-apicales - HBD - Prothèses blessantes - Exostoses
	2. Prévention	<ul style="list-style-type: none"> - Révision de l'HBD - Mise en place d'un suivi régulier 	
3. Remise en état de la cavité buccale	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation un bilan dentaire - Avulsion à réaliser en premier - Ne pas retarder le début du traitement pour les soins carieux et endodontique. 		
Pendant le traitement	Soins conservateurs	Aucune	
	Soins prothétiques	Eviter blessures sous prothétique	
	Soins endodontiques	<ul style="list-style-type: none"> - Préserver l'apex lors des traitements orthogrades - Surveillance accrue des dents traitées endodontiquement 	
	Soins parodontaux	Maintenances régulières réalisées à distance de la prise de Prolia®	
	Implantologie	Envisageable mais pas recommandée	
	Chirurgies	A éviter, préférer les soins conservateurs	
Si nécessité chirurgicale pendant le traitement	1. Contacter le médecin prescripteur	Il décidera de l'arrêt ou de la poursuite du traitement.	
	2. Planifier la chirurgie à distance de la prise de Prolia®	De préférence 5 mois après la prise de Prolia®.	
	3. Avant la chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> - Antisepsie - Antibioprophylaxie (amoxicilline ou clindamycine) 	
	4. Pendant l'acte chirurgical	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsion la plus atraumatique possible - Éviter la formation d'épines osseuses - Obtention d'une fermeture muqueuse 	
	5. Après l'acte chirurgical	<ul style="list-style-type: none"> - Antibioprophylaxie jusqu'à cicatrisation muqueuse - Antisepsie jusqu'à cicatrisation 	

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille 2 : Année 2019 – N°:

Prise en charge au cabinet dentaire d'un patient ostéoporotique traité par dénosumab / **VACHER Victor**. - p.75 : ill. 18 ; réf. 126.

Domaines : Pathologie Générale ; Pathologie Buccale

Mots clés Rameau : Maxillaires-Nécrose ; Ostéoporose ; dénosumab ; Prise en charge personnalisée du patient

Mots clés FMeSH : Maxillaire-effets des médicaments et des substances chimiques ; Ostéoporose ; dénosumab ; Prise en charge personnalisée du patient

Résumé de la thèse :

L'ostéoporose est une pathologie provoquant une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) ainsi qu'une augmentation du risque de fracture osseuse. Pour pallier ce risque, de nombreux traitements médicamenteux existent.

Le dénosumab est un inhibiteur de de la résorption osseuse (IRO) qui peut être prescrit dans le traitement de seconde intention de l'ostéoporose (Prolia®). Ce dernier est très efficace, mais présente des effets indésirables et rares dont l'ostéonécrose des maxillaires (ONM). La prise en charge des patients traités par Prolia® au cabinet dentaire sera alors à adapter avant et pendant le traitement au Prolia afin de minimiser le risque de survenue d'une ONM.

Ce travail aura pour but d'aider les chirurgiens-dentistes sur les différentes précautions à prendre lors de la prise en charge de patients ostéoporotiques traités par dénosumab. Il sera également détaillé les différentes thérapeutiques de traitement d'une ONM lorsque cette dernière survient chez un patient sous Prolia®. Pour terminer, un cas clinique sera présenté, illustrant la prise en charge et le suivi d'un patient dans le cadre de la *consultation pluridisciplinaire spécialisée de suivi des patients présentant une ONM* au CHU de Lille.

JURY :

Président : **Madame la Professeure Élisabeth DELCOURT-DEBRUYNE**

Assesseurs : **Madame le Docteur Cécile OLEJNIK**

Madame le Docteur Amélie de BROUCKER

Monsieur le Docteur Fabien GRESSIER