

**UNIVERSITE DE LILLE**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

[Année de soutenance : 2020]

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 07 JUILLET 2020

Par Clotilde, LAUGA

Né(e) le 22/01/1992 à Muret – France

IMPLICATION DES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENESE DANS LA SURVENUE  
DE L'OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES

**JURY**

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame la Docteur Cécile OLEJNIK

Madame la Docteur Coraline BENARD

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	A. de BROUCKER
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	Professeur Émérite Parodontologie
<b>C. DELFOSSE</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

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

### ***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 Caroline DELFOSSE**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Développement, Croissance et Prévention*

*Département Odontologie Pédiatrique*

Docteur en Chirurgie Dentaire Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Diplôme d'Etudes Approfondies Génie Biologie & Médical – option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires » (Strasbourg I)

Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique

*Vous me faites le grand honneur de présider ce jury de thèse, j'espère que ce travail saura retenir votre intérêt.*

*J'ai eu le plaisir de travailler à vos côtés durant les vacances MEOPA au cours de mes premiers semestres d'internat, vous m'avez transmis votre enseignement avec rigueur, et bienveillance, et je vous en suis grandement reconnaissante pour tout ce que vous m'avez appris.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.*

**Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI**

**Maître de Conférence des Universités –Praticien Hospitalier des  
CSERD**

*Sous-Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

Maîtrise en Biologie Humaine

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie Chirurgicale

Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale

Vice-Doyen Relations Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Chef du Service d'Odontologie du CHRU de LILLE

Coordonnateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Chirurgie Orale (Odontologie)

Responsable du Département de Chirurgie Orale

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de participer mon jury  
de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance, et veuillez trouver ici  
l'expression de mon respect.*

**Madame le Docteur Cécile OLEJNIK :**

**Maitre de conférences des Universités – Patricien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie orale*

*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie dentaire Docteur en odontologie de l'université de Lille 2

Responsable du département de Biologie Orale

Assesseur PACES

*Je suis très honorée que tu aies accepté de diriger ce travail, qui plus est à distance.*

*Ce fut toujours un plaisir de travailler avec toi, que ce soit aux urgences ou en consultation bisphosphonates. Je suis très reconnaissante pour tes conseils, ta disponibilité, ta bonne humeur et ta gentillesse constantes.*

*Trouve ici mes remerciements les plus sincères et l'expression de tout mon respect.*



**Madame le Docteur Coraline BENARD**

**Assistante Hospitalo-Universitaire des CSERD**

*Sous-Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département de chirurgie orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire Docteur en Odontologie de l'Université de Lille

Certificat d'Etudes Supérieures d'Odontologie chirurgicale de l'Université de Lille

*C'est avec spontanéité et enthousiasme que tu as accepté de siéger au sein de ce jury.*

*Reçois ici l'expression de ma gratitude.*

*Je dédie cette thèse...*

## Tables des matières

Table des abbréviations .....	13
Introduction.....	14
<b>PARTIE 1 : HISTOPHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Tumorogénèse.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. Mécanismes généraux .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2. Le rôle clé de la vascularisation tumorale .....</b>	<b>15</b>
<b>2. Les thérapies antiangiogéniques.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1. Mécanisme d'action.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. Principaux effets secondaire .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. Les molécules antiangiogéniques.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3.1. Anticorps monoclonal inhibiteur de l'angiogénèse.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3.2. Inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.3. Inhibiteur de la rapamycine chez les mammifères.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1. Définitions et caractéristiques .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2. Physiopathologie.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.1. Première hypothèse : nécrose avasculaire de l'os.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.2. Deuxième hypothèse : retard de cicatrisation et surinfection.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.3. Troisième hypothèse : altération du remodelage osseux.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3. Histopathologie .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>26</b>
<b>1. Objectifs .....</b>	<b>26</b>
<b>2. Matériels et méthode .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1. Stratégie de recherche.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2. Sélection des études .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.1. Critères d'inclusion des articles.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.2. Critères d'exclusion .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.3. Population cible .....</b>	<b>27</b>
<b>2.3. Critères d'évaluation des études sélectionnées et des résultats obtenus .....</b>	<b>27</b>
<b>3. Résultats.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1. Sélection des articles.....</b>	<b>28</b>
<b>3.2. Présentation des résultats .....</b>	<b>28</b>
<b>4. Discussion.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1. Survenue d'une ONM avec un inhibiteur de l'angiogénèse .....</b>	<b>37</b>
<b>4.2. Association avec un inhibiteur de la résorption osseuse .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3. Durée du traitement .....</b>	<b>39</b>

4.4. Délai entre le début du traitement et la survenue d'une ONM .....	39
5. Limites de la revue .....	41
6. Perspectives.....	42
<b>PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE.....</b>	<b>43</b>
1. Avant mise en place des traitements .....	43
1.1. Bilan bucco-dentaire .....	43
1.2. Réalisation des soins.....	43
2. Pendant la phase thérapeutique .....	44
2.1. Suivi des patients .....	44
2.2. Recommandations générales .....	45
2.3. Arrêt des traitements et fenêtre thérapeutique .....	45
2.4. Réalisation des soins.....	46
2.4.1. <i>Chirurgie</i> .....	46
2.4.2. <i>Soins parodontaux</i> .....	46
2.4.3. <i>Traitements conservateurs et endodontiques</i> .....	47
3. Après la phase thérapeutique .....	47
3.1. Suivi bucco-dentaire.....	47
3.2. Recommandations .....	48
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>49</b>
<b>Table des figures.....</b>	<b>50</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>51</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>52</b>

## **Table des abréviations**

**AA : anti-angiogénique**

**AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgery**

**AFSOS : Association Française des Soins Oncologiques de Support**

**ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament**

**BP : Bisphosphonate**

**FDA : Food and Drug Administration**

**FIBD : Foyer Infectieux Bucco-Dentaire**

**HAS : Haute Autorité de Santé**

**ITK : Inhibiteur Tyrosine-Kinase**

**IV : intra-veineux**

**IRO : Inhibiteur de la Résorption Osseuse**

**mTOR : inhibiteur de la rapamycine chez les mammifères**

**ONM : ostéonécrose des maxillaires**

**SFCO : Société Française de Chirurgie Orale**

**VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor**

**ZA : acide zolédronique**

## **Introduction**

Ces dernières années ont vu le développement croissant de nouveaux traitements pour le cancer. Parmi ces traitements, les thérapies ciblées telles que sont les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs tyrosine-kinase ou les inhibiteurs de la rapamycine, ont pour objectif de bloquer la néovascularisation et ainsi empêcher la croissance de la tumeur et sa dissémination dans l'organisme. Ces molécules sont particulièrement indiquées dans le traitement des tumeurs solides, en prévention ou traitement des évènements liés aux squelettes parmi lesquels on peut citer les métastases osseuses. Ces traitements ont nettement amélioré la survie des patients. Toutefois, un des effets indésirables rapportés est la survenue d'ostéonécrose des maxillaires.

L'ostéonécrose des maxillaires d'origine médicamenteuse est une complication rare mais morbide, encore mal connue, classiquement attribuée aux anti-résorbeurs osseux tels que les bisphosphonates. L'impact des inhibiteurs de l'angiogenèse dans cette pathologie est encore peu connu, d'autant plus qu'ils sont souvent prescrits en concomitance avec des anti-résorbeurs osseux. Les quelques études sur le sujet suggèrent que les antiangiogéniques seraient associés à une incidence plus élevée d'ostéonécrose.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier le lien entre antiangiogénique et survenue d'ostéonécrose des maxillaires.

Dans une première partie, seront rappelés brièvement les mécanismes de la tumorigenèse et ceux des antiangiogéniques.

La seconde partie sera consacrée à une revue de la littérature dont l'objectif est d'étudier le lien entre les antiangiogéniques et l'ostéonécrose des maxillaires, que ces traitements soient associés ou non à des anti-résorbeurs osseux. Pour cela, une revue de littérature a été menée via PubMed. Le critère d'analyse principal était la survenue d'une ostéonécrose des mâchoires, et les critères d'analyse secondaires étaient l'association avec un inhibiteur de la résorption osseuse, la durée du traitement, le délai entre le début du traitement et la survenue de l'ostéonécrose et les caractéristiques des lésions (facteurs déclenchants, localisation, traitement et évolution

Enfin, la troisième partie de ce travail sera consacrée aux recommandations actuelles concernant la prise en charge en odontologie de ces patients exposés aux inhibiteurs de l'angiogenèse.

## **PARTIE 1 : HISTOPHYSIOPATHOLOGIE**

### **1. Tumorigenèse**

#### **1.1. Mécanismes généraux**

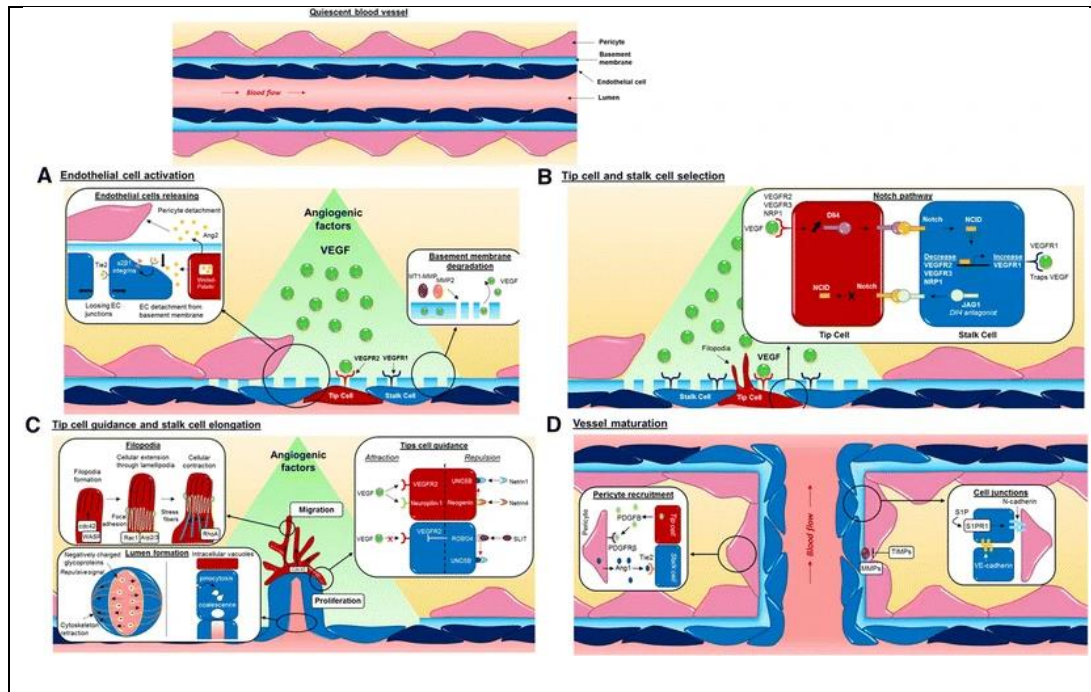
La tumorigenèse est un ensemble de mécanismes cellulaires anormaux, conduisant à la formation d'une tumeur. Elle se fait en plusieurs grandes étapes :

- L'initiation : une série d'altérations va entraîner une modification du cycle cellulaire normal avec une insensibilité aux signaux de régulation de l'organisme, les cellules deviennent cancéreuses.
- La promotion, ou prolifération : le nombre de cellules cancéreuses augmente
- La progression, ou l'angiogenèse : à ce stade, la tumeur entre en communication avec le stroma, ce qui active les cellules endothéliales. C'est en créant son réseau vasculaire que la tumeur va pouvoir croître.
- La formation de métastases : elles ont pour origine une diffusion dans la circulation sanguine de cellules cancéreuses primitives, en raison de la grande perméabilité du réseau vasculaire tumoral.

#### **1.2. Le rôle clé de la vascularisation tumorale**

La vascularisation conditionne la prolifération des tumeurs malignes. Folkman a démontré en 1971 que la tumeur ne peut croître qu'en développant son réseau vasculaire, à partir de la micro-vascularisation de l'hôte (1).

Dans un premier temps, les cellules cancéreuses vont exprimer un facteur de croissance endovasculaire (VEGF). Ce facteur est un des plus puissants et des plus spécifiques de l'angiogenèse (2). Il va permettre à la tumeur de grandir, mais cette croissance va entraîner une hypoxie en son centre. Elle va alors exprimer, dans un second temps, d'autres facteurs pour continuer de se développer, notamment le PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes). Sécrété par un certain type cellulaire du capillaire en formation (cellules de la pointe), le PDGF joue un rôle essentiel dans le recrutement des péricytes – les cellules murales situées en périphérie des capillaires et en contact avec la lame basale de l'endothélium. Ces péricytes vont ensuite produire elles aussi du VEGF, et ainsi stimuler de plus en plus la néoangiogenèse (3). (figure 1).



- A. Déstabilisation des vaisseaux sanguins : les péricytes se détachent de la membrane basale et la matrice extracellulaire est fragilisée par les signaux angiogéniques, tels que VEGF.
- B. Hiérarchisation des cellules activées avec une cellule de pointe qui oriente la prolifération du néo-capillaire, puis les cellules de tige qui assurent les divisions cellulaires pour son élongation.
- C. Elongation et prolifération cellulaires (cellule de tige) pour permettre l'orientation et la formation de lumière vasculaire. Des signaux attractifs et répulsifs contrôlent le guidage des cellules de la pointe et la lumière du vaisseau est générée pour initier la circulation sanguine.
- D. Maturation des vaisseaux sanguins : cette étape permet la formation de la lame basale, entourée de péricytes, qui sont recrutés par le facteur de signalisation PDGF- $\beta$ .

**Figure 1 : Etapes du processus angiogénique physiologique** : construction d'un nouveau capillaire sanguin à partir d'un réseau vasculaire préexistant (4)

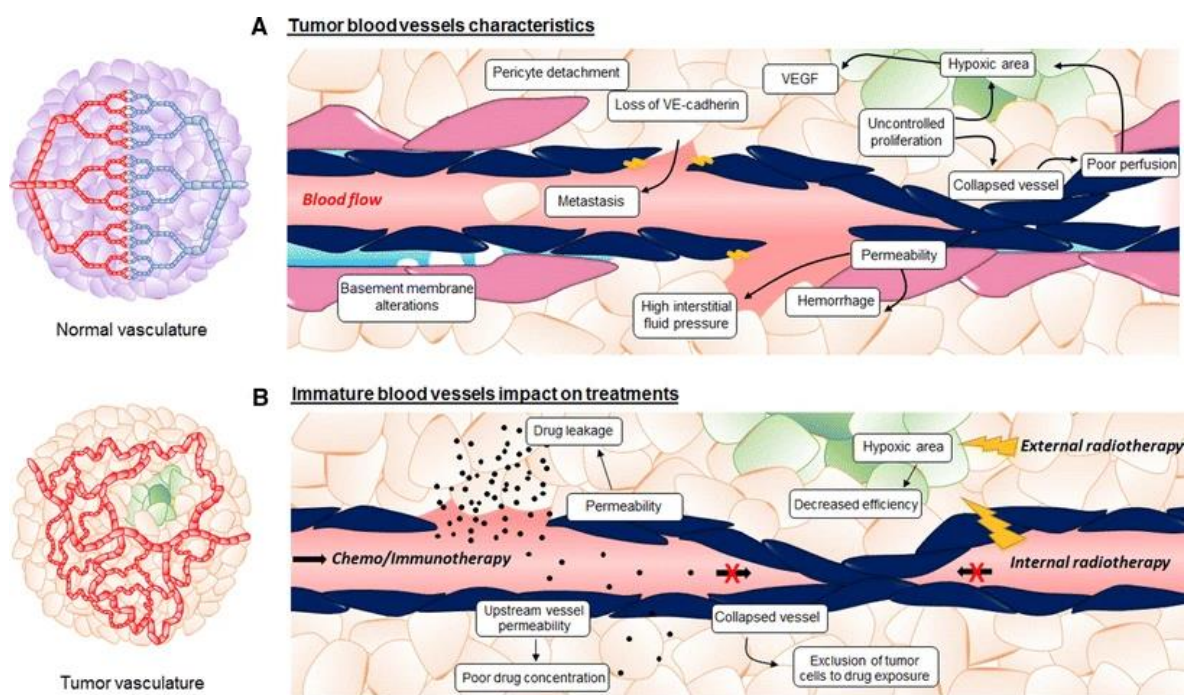
Le réseau vasculaire tumoral néoformé présente de nombreuses caractéristiques qui vont avoir une importance dans les thérapeutiques : les vaisseaux sanguins sont dilatés et désorganisés, immatures, et les cellules murales manquent d'association entre elles. Tout



ceci est à l'origine d'une perméabilité vasculaire importante, d'une mauvaise perfusion et d'une hypoxie augmentée (figure 2)

L'immaturation des vaisseaux a pour conséquence de faciliter la diffusion des cellules tumorales dans l'organisme et donc la formation de métastases à distance, et de diminuer l'efficacité du traitement anti-cancéreux.

De plus, les tumeurs présentent un réseau vasculaire particulièrement hétérogène avec des densités vasculaires variables d'une région à l'autre. Les agents chimiothérapeutiques peuvent ne pas atteindre les parties de la tumeur hypoperfusée, et la radiothérapie est moins efficace en zone hypoxique. (4), (5)



**Figure 2** : Caractéristiques du réseau vasculaire tumoral (4)

## 2. Les thérapies antiangiogéniques

Après la découverte du rôle clé du VEGF dans la régulation de la croissance des vaisseaux sanguins, il a été suggéré que ce facteur pourrait être une cible intéressante pour contrôler la néovascularisation tumorale. L'anticorps monoclonal humanisé anti VEGF a ainsi été développé, puis des inhibiteurs des récepteurs VEGF. Toutefois, les succès du blocage du VEGF semblent dépendre étroitement du type de tumeur et certains cancers sont réfractaires à ces thérapies antiangiogéniques (AA), dont le but principal est de prévenir la propagation métastatique (5).

## **2.1. Mécanisme d'action**

La théorie de la normalisation vasculaire suggère que les thérapies AA pourraient corriger les défauts structurels et fonctionnels des vaisseaux sanguins, en favorisant leur maturation. Ceci permet d'une part l'amélioration des traitements de chimiothérapie et radiothérapie, par une meilleure perfusion sanguine de la lésion tumorale, et d'autre part, cela empêche les cellules cancéreuses d'acquérir un phénotype agressif associé à un micro-environnement hypoxique, donc limite sa croissance et sa diffusion métastatique.(5)

Les inhibiteurs de l'angiogenèse n'ont pas d'action directe sur la tumeur, et doivent être associés à une chimiothérapie adjuvante.

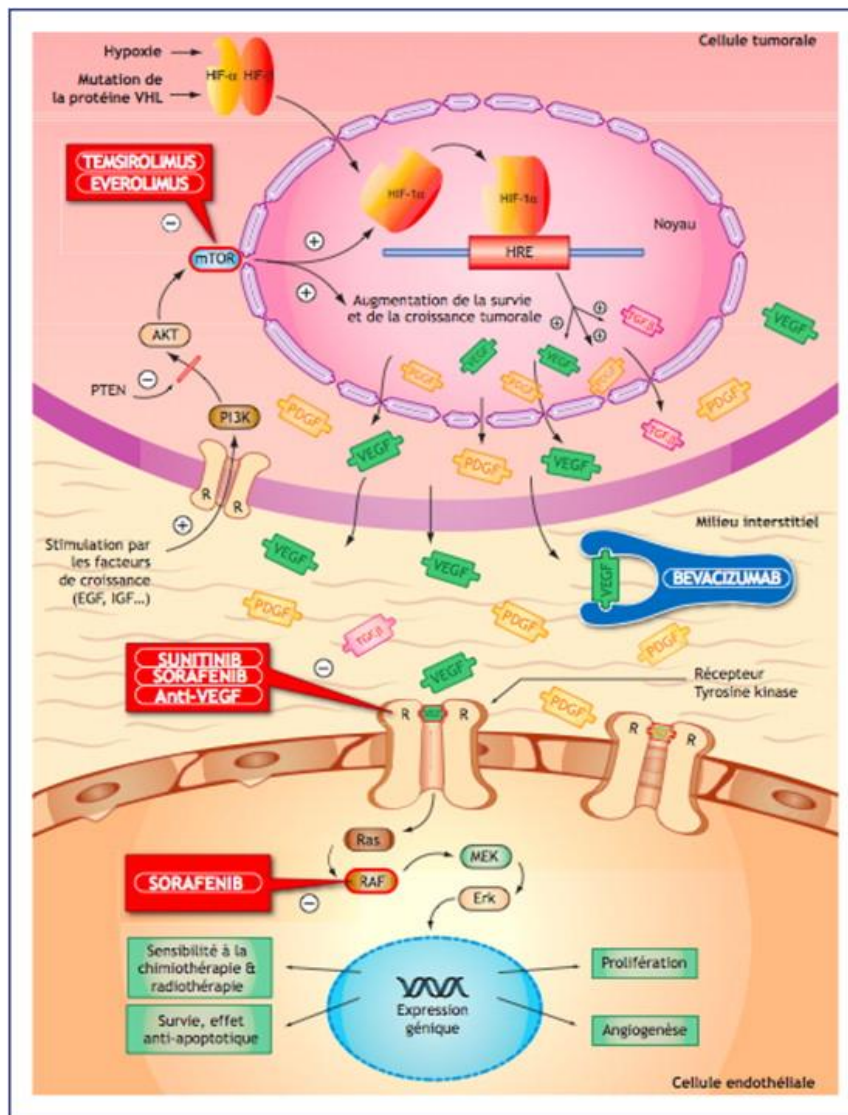
Certaines molécules ont une action directement antiangiogénique, comme les anticorps monoclonaux anti-VEGF qui vont cibler les facteurs circulants, ou les inhibiteurs tyrosine-kinase qui vont inhiber les récepteurs, tandis que d'autres ont une action indirecte en inhibant des récepteurs présents sur la voie de signalisation du VEGF.

## **2.2. Principaux effets secondaires**

Bien que ces traitements soient efficaces et augmentent significativement la survie globale, et la survie sans événements liés au squelette (métastases osseuses, hypercalcémie, compression médullaire et fracture pathologique), ils présentent de nombreux effets indésirables, dont certains peuvent avoir directement une répercussion sur la prise en charge bucco-dentaire de ces patients. Parmi ces effets, on retrouve (6) :

- Des effets sur le système hématologique : neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie. Les patients sont donc à risque d'immunodépression.
- Un risque infectieux augmenté : abcès dentaire ou gingivaux, cellulite, infection fongique
- Une altération de la cicatrisation des plaies, avec notamment infection des plaies opératoires et retard de fermeture muqueuse
- Des lésions des muqueuses : inflammation, stomatite, mucite, gingivite
- Un risque hémorragique accru
- Un risque d'ostéonécroses des maxillaires

## 2.3. Les molécules antiangiogéniques



**Figure 3** : les molécules antiangiogéniques et leur cible d'action (7)

### 2.3.1. Anticorps monoclonal inhibiteur de l'angiogenèse

Les anticorps monoclonaux anti-VEGF se lient au VEGF circulant, et inhibent de ce fait sa liaison à ses récepteurs, VEGFR-1 et VEGFR-2, qui sont situés à la surface des cellules endothéliales (Figure 3). La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux (8).

### **2.3.2. Inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK)**

Ces molécules inhibent plusieurs récepteurs à tyrosine kinase (Figure 3), notamment des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), ainsi que des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR $\alpha$  et PDGFR $\beta$ ). D'autres effets indésirables concernent spécifiquement cette classe moléculaire, comme l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. Ces molécules sont aussi plus à risque de favoriser des mucites et ulcérations de la muqueuse buccale (8).

### **2.3.3. Inhibiteur de la rapamycine chez les mammifères**

Ces molécules vont se lier à une protéine intracellulaire FKBP-12 (Figure 3), formant ainsi un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). Or, le mTORC1 intervient en amont dans la voie d'activation du VEGF. Ainsi, en bloquant l'activité de ce complexe, ces molécules réduisent les taux de VEGF libérés par la cellule cancéreuse (8).

**Tableau 1 : les molécules antiangiogéniques impliquées dans l'ostéonécrose (6)**

Molécule	Indication	Voie d'administration	Posologie	Schéma thérapeutique
<b>Anticorps monoclonal anti-VEGF</b>				
<i>Bevacizumab</i> (AVASTIN®)	carcinomes métastatiques : colorectal, sein, bronchique, rein, col de l'utérus	Intra-veineuse	5 à 15 mg/kg	1 injection toutes les 2 ou 3 semaines
<i>Aflibercept</i> (ZALTRAP®)	cancer colorectal métastatique, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI®	Intra-veineuse	4 mg/kg	1 injection toutes les 2 semaines
<b>Inhibiteur tyrosine-kinase</b>				
<i>Sunitinib</i> (SUTENT®)	tumeurs stromales gastro-intestinales non opérables et/ou métastatique cancer du rein métastatique tumeurs neuroendocrines du pancréas	Orale	50mg/j	1 prise quotidienne pendant 4 semaines suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines
<i>Sorafenib</i> (NEVAXAR®)	carcinome hépatocellulaire, carcinome rénal et carcinome thyroïdien	Orale	800 mg/j	2 comprimés par jour
<i>Pazopanib</i> (VOTRIENT®)	cancer rénal avancé ; sarcome des tissus mous avancé en seconde intention	Orale	800 mg/j	1 comprimé par jour
<i>Axitinib</i> (INLYTA®)	cancer du rein avancé	Orale	10 mg/j	2 comprimés par jour
<i>Dasatinib</i> (SPRYCEL®)	leucémie	Orale	100 mg	1 comprimé par jour
<i>Erlotinib</i> (TARCEVA®)	Cancer bronchique ; cancer du pancréas	Orale	100 à 450 mg/j	1 prise par jour
<i>Imatinib</i> (GLIVEC®)	leucémies ; tumeurs stromales gastro-intestinales	Orale	400 à 600mg/j	1 prise par jour
<i>Cabozantinib</i> (CABOMETYX®)	Cancer du rein	orale	60mg/j	1 comprimé par jour
<b>Inhibiteur de la rapamycine chez les mammifères</b>				
<i>Everolimus</i> (AFINITOR®)	cancer du sein avancé ; tumeur neuroendocrine du pancréas non opérables ou métastatiques	Orale	10 mg	1 prise par jour
<i>Temsirolimus</i> (TORISEL®)	cancer du rein ; Certains types de lymphomes en rechute et/ou réfractaire	Intra-veineuse	25mg	1 perfusion par semaine

### **3. Ostéonécrose de la mâchoire liée aux médicaments**

#### **3.1. Définitions et caractéristiques**

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est une affection rare, qui peut survenir après traitement inhibiteur de la résorption osseuse (IRO) pour prévenir les complications osseuses, tels que les bisphosphonates (BP) ou le dénosumab, et/ou après traitement par AA.

L'ostéonécrose induite par les médicaments se définit comme (9):

- un os exposé, ou pouvant être sondé à travers une fistule intra-orale ou extra-orale,
- localisé dans la région maxillo-faciale,
- qui ne guérit pas après plus de huit semaines d'exposition,
- chez des patients traités par IRO ou AA,
- en l'absence d'antécédents de radiothérapie cervico-faciale, et en l'absence de localisation métastatique au niveau de la zone nécrosée. (Définition de l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgery, AAOMS).

Les facteurs de risques sont la chirurgie orale (avulsions, chirurgie parodontale, implantaire, péri-apicale), la présence d'une infection bucco-dentaire (abcès dentaire, maladie parodontale). D'autres facteurs comme le diabète, la prise de corticoïdes, l'hypocalcémie, une carence en vitamine D, l'alcool et le tabac, l'obésité, augmentent le risque de survenue d'une ONM. La mauvaise hygiène bucco-dentaire engendre de multiples pathologies de la dent et de ses tissus de soutien, elle est donc un facteur de risque prépondérant (10).

L'apparition d'une ONM est fréquemment consécutive à une avulsion dentaire (61.7%), un acte de chirurgie orale (7.8%), un trauma prothétique (7.4%), une infection parodontale (5%) ou un traitement implantaire (3.9%). Toutefois, 14.8% des lésions apparaissent spontanément (11).

Environ 65% de ces lésions sont localisées à la mandibule, dans les zones postérieures préférentiellement, sur les zones à muqueuses fines, la ligne mylohyoïdienne, les tori et les exostoses (12).

### **3.2. Physiopathologie**

Le mécanisme des ONM n'est pas encore bien défini. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le lien spécifique entre l'angiogenèse et le risque de survenue d'une ostéonécrose.

#### **3.2.1. Première hypothèse : nécrose avasculaire de l'os**

Suite à l'inhibition de l'angiogenèse dans l'organisme, les os de la mâchoire, et à fortiori la mandibule qui est un os dense et vascularisé par des artères terminales, pourraient être moins irrigués. Cette hypovascularisation provoquerait une nécrose avasculaire de l'os. Cette hypothèse est confortée par le fait que de nombreuses études ont montré une diminution de l'angiogenèse avec certains IRO et en particulier le zolédronate. Il est dès lors plausible de suggérer que les AA entraîneraient des ostéonécroses. Toutefois, les études n'ont pas rapporté de modification de l'angiogenèse induite par le dénosumab, donc l'étiologie semble multiple. (13)

#### **3.2.2. Deuxième hypothèse : retard de cicatrisation et surinfection**

Les AA provoquent des dégradations de la muqueuse buccale, avec notamment des mucites qui peuvent se compliquer en ulcération voire en nécrose. Cette altération entraîne l'exposition du osseux sous-jacent qui est hypovascularisé. L'os entre en contact avec le milieu buccal septique, ce qui entraîne la survenue d'une surinfection du tissu osseux puis sa nécrose.

En outre, le VEGF intervient dans le processus de cicatrisation, en favorisant la formation du tissu de granulation par augmentation de la perméabilité vasculaire. En inhibant ce facteur, les AA empêchent la réparation des muqueuses lésées et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, et entraînent une diminution de la migration des cellules inflammatoires vers la plaie et des éléments essentiels à la cicatrisation, qui s'en trouve ainsi altérée (14).

### **3.2.3. Troisième hypothèse : altération du remodelage osseux**

La troisième hypothèse est liée à l'intervention du facteur VEGF dans le remodelage osseux. Il permet de réguler la différenciation des ostéoclastes et stimule directement la résorption osseuse. Ainsi, en inhibant l'angiogenèse, les AA empêchent aussi le remodelage osseux, qui est plus susceptible de se nécroser (15).

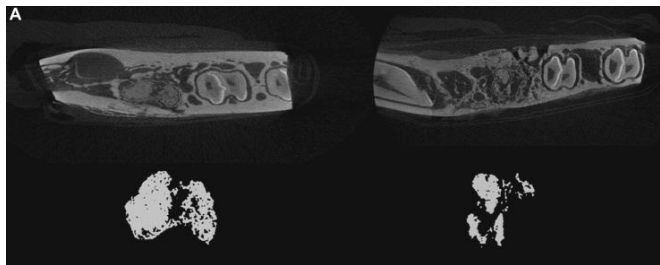
### **3.3. Histopathologie**

Les biopsies de lésions induites par les AA montrent que leur aspect macroscopique est similaire à celles provoquées par les IRO, avec notamment un faible taux de cellules de l'inflammation, une néoangiogenèse diminuée, et une infiltration importante d'*Actinomyces*, qui serait une infection opportuniste fréquente dans la pathogénie des ONM.

Dans le rapport de cas de Bettini (16) décrivant la survenue d'une ONM dans le cadre d'un traitement par AVASTIN®, une biopsie de la lésion a été faite au moment du diagnostic puis à 8 et 12 semaines. Le traitement par AVASTIN® a été stoppé dès lors que le diagnostic d'ostéonécrose a été confirmé. Au moment du diagnostic, la muqueuse buccale était majoritairement exempte de vaisseaux sanguins, avec un infiltrat inflammatoire peu présent. A 2 mois, une néoangiogenèse altérée avec une réponse inflammatoire ponctuelle étaient observées. Puis à 3 mois, un redémarrage de l'angiogenèse et une réponse inflammatoire ont été mis en évidence, ce qui a favorisé l'individualisation spontanée du séquestre osseux.

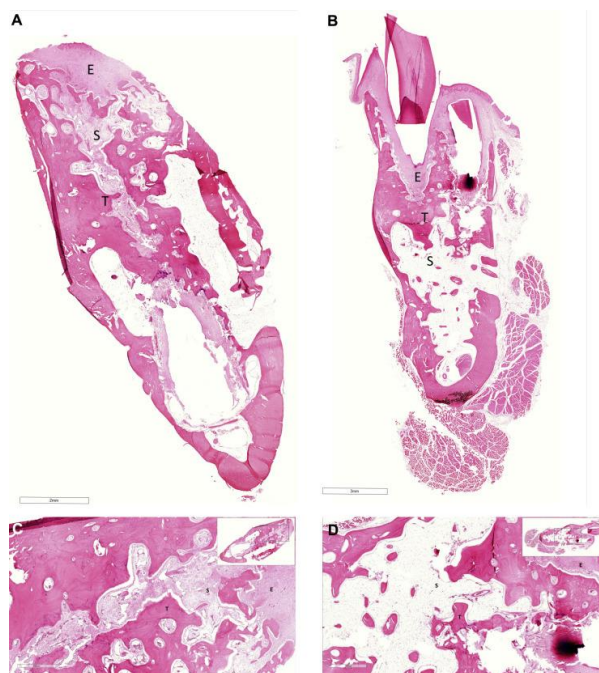
Des études sur modèles animaux (17) ont caractérisé la cicatrisation alvéolaire à la suite d'extractions réalisées après injection d'AVASTIN®. L'analyse morphométrique montre dans le groupe AVASTIN une cicatrisation ralentie à 6 semaines avec réduction du volume osseux total, de la surface osseuse, du rapport surface/volume osseuses (Figure 4). De plus, le groupe AVASTIN® présentait une augmentation morphométrique du motif trabéculaire (Figure 4) avec des trabécules osseuses moins nombreuses, plus fines, et des espaces intertrabéculaires augmentés (Figure 5) en comparaison au groupe témoin.





**Figure 4 :** Analyse histomorphométrique d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction. Groupe témoin à gauche. Groupe AVASTIN à droite (17).

Dans le groupe AVASTIN®, l'observation d'images histologique à faible puis fort grossissement montre, comme dans le groupe témoin, des trabécules osseuses nouvellement générées. Toutefois, dans le groupe AVASTIN®, le remplissage osseux des alvéoles d'extraction est significativement diminué, les trabécules osseuses sont moins nombreuses, plus minces, et les espaces entre les nouvelles trabécules sont plus larges.



**Figure 5 :** Photomicrographies des coupes histologiques d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction

A, Groupe témoin à faible grossissement (*barre d'échelle, 2 mm*). B, groupe AVASTIN® à faible grossissement (*barre d'échelle, 3 mm*). C, groupe témoin à fort grossissement (*barre d'échelle, 700  $\mu$ m*). D, groupe AVASTIN® à fort grossissement (*barre d'échelle, 900  $\mu$ m*). E, couvrant l'épithélium; S, espaces médullaires; T, trabécules osseuses nouvellement formées (17).

## **PARTIE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

### **1. Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est d'établir un lien entre la prise d'un AA et la survenue d'une ONM, que ces traitements soient associés ou non un traitement par inhibiteur de la résorption osseuse, et de définir ainsi une population à risque. Le deuxième objectif est de définir les spécificités des lésions ONM induites par les AA en fonction de leur localisation, leur mode d'apparition et leur évolution dans le temps, afin de mieux les connaître et donc d'améliorer la prise en charge des patients.

### **2. Matériels et méthode**

#### **2.1. Stratégie de recherche**

Une recherche sur la base de données PubMed et Cochrane a été effectuée, en utilisant l'équation de recherche suivante : (angiogenesis inhibitors [MeSH] OR « antiangiogenic ») AND (osteonecrosis [MeSH]) AND (jaw OR maxillary)

#### **2.2. Sélection des études**

##### **2.2.1. Critères d'inclusion des articles**

Les critères d'inclusion étaient les suivants : études en français ou en anglais, publiées il y a moins de 10 ans, traitant à la fois des inhibiteurs de l'angiogénèse et de l'ostéonécrose des maxillaires. Le diagnostic de l'ostéonécrose devait répondre à la définition de l'AAOMS.

##### **2.2.2. Critères d'exclusion**

Ont été exclues les revues de littérature, lettres à l'éditeur, les articles didactiques, les études in vitro et animales, les articles publiés en d'autres langues que le français et l'anglais, les études ne traitant pas directement des antiangiogéniques, celles traitant d'autres localisations que les mâchoires.

### **2.2.3. Population cible**

La population cible correspond à l'ensemble des patients pour lesquels avait été posé le diagnostic d'ostéonécrose des maxillaires selon la définition de l'AAOMS, et qui avaient reçu antérieurement ou recevaient actuellement un inhibiteur de l'angiogenèse.

### **2.3. Critères d'évaluation des études sélectionnées et des résultats obtenus**

Le critère de jugement principal était la survenue d'une ostéonécrose chez un patient traité par AA.

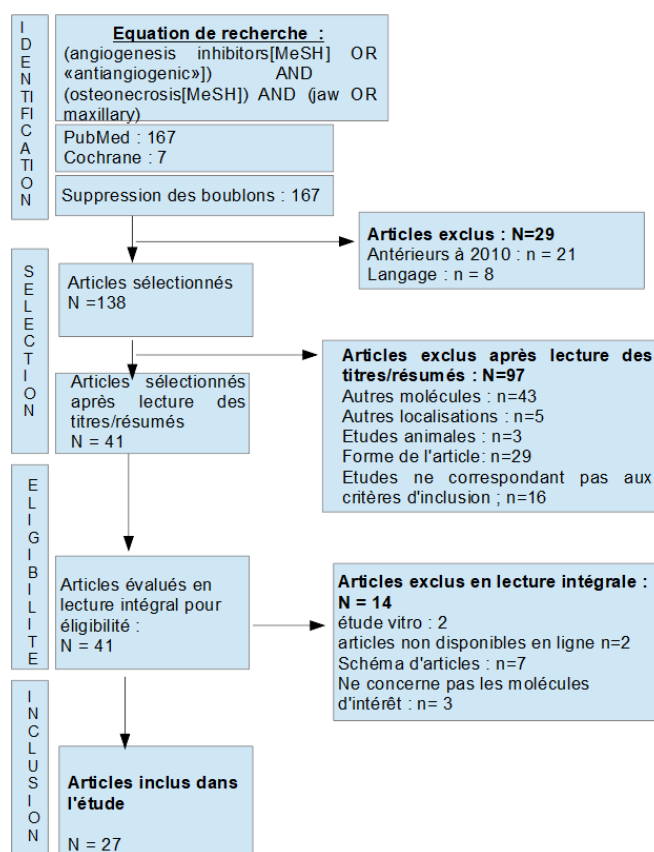
Les critères de jugements secondaires étaient :

- L'association avec un IRO,
- Le délai du traitement,
- Le délai entre le début du traitement et la survenue d'une ostéonécrose,
- Les caractéristiques de l'ostéonécrose : localisation, facteurs déclenchants, traitement et évolution.

### 3. Résultats

#### 3.1. Sélection des articles

La recherche sur la base de données a permis d'identifier 167 références. Seules 27 ont été incluses dans la revue de littérature.



**Figure 6 :** inclusion des études concernant la survenue d'ostéonécroses des mâchoires relatives à la prise d'un AA

#### 3.2. Présentation des résultats

Parmi les cas recensés dans la littérature, présentés dans le tableau suivant, au moins sept patients ont été décrits comme fumeurs, trois avec une mauvaise hygiène dentaire, dix ont reçus des corticostéroïdes et un était diabétique.

Afin d'uniformiser les résultats, la durée du traitement par AA a été prise en compte jusqu'au diagnostic d'ostéonécrose.

La guérison a été définie comme étant :

- Totale lorsqu'une cicatrisation muqueuse complète avec disparition de l'os nécrosé était cliniquement et radiologiquement observée ;
- Partielle lorsque la fermeture muqueuse de la lésion était incomplète, mais avec disparition des symptômes cliniques ;
- L'absence de guérison correspond à une persistance de la symptomatologie clinique, sans amélioration de la lésion et/ou avec une aggravation des symptômes.

Le traitement conservateur consiste en une antibiothérapie au long cours associée à des antiseptiques locaux et avec une hygiène orale renforcée.

Le traitement chirurgical consiste en un débridement de la lésion, une alvéoplastie, séquestrectomie ou une résection osseuse.

Le traitement conservateur et chirurgical consiste en une antibiothérapie et une chirurgie mineure associée.

**Tableau 2 : Revue de la littérature des cas d'ostéonécrose des maxillaires associés à un traitement inhibiteur de l'angiogenèse (n=70) CR :**  
Case Report ; ER : étude rétrospective ; Md : mandibulaire ; Mx : maxillaire ; bvz : bevacizumab ; ZA : acide zolédronique ; dmab : denosumab ;  
BP : bisphosphonate ; mRCC : carcinome rénal métastaté ; NSLCL : cancer bronchique non à petites cellules ; GBM : glioblastome multiforme,  
MM : myélome multiple ; CLL : leucémie lymphoïde chronique ; mCCS Carcinome métastatique du colon sigmoïde ; LLA : leucémie lymphatique  
aiguë ; mCS : cancer du sein métastatique

Etude	Type d'étude	Caractéristiques des patients				Caractéristique du traitement			Caractéristiques de l'ONM				
		Nb de cas	Sexe	Age (ans)	pathologie	Molécule	Association avec BP	Durée du traitement lors du diagnostic d'ONM (mois)	Délai entre début du ttt et survenue de l'ONM (mois)	localisation	Facteurs déclenchant	Traitement	Evolution
<b>Bozas, 2010(18)</b>	CR	1	H	51	mRCC	Sunitinib	ZA (injection unique)	5	5	Md post	Spontanée	Conservateur	Guérison
<b>Koch et al (2011) (19)</b>	CR	1	H	59	mRCC	Sorafenib puis sunitinib	aucune	29 puis 8	49 (1 an après la fin du traitement)	Md post	Avulsion	Chirurgical	guérison
<b>Disel, 2012(20)</b>	CR	1	H	57	mCCS	bvz	aucune	3	3	Md	Aucun	Chirurgical	Pas de récurrence
<b>Bettini G., 2012(16)</b>	CR	1	F	57	mNSLCL	bvz	Aucune	2	2	Md post	Infection parodontale (perte spontanée de 2 dents)	Conservateur	Guérison en 7 mois. Pas de récurrence en 2 ans
<b>Brunamonti P. 2012(21)</b>	CR	1	H	47	Adénocarcinome de la glande parotide	Bvz	Aucune	6	16	Md post	Péricoronarite	Conservateur et chirurgie mineure	Guérison partielle
<b>Katsenos, 2012 (22)</b>	CR	1	H	57	mNSLCL	bvz	Zometa commencé 2 mois avant	3	3	Md post	Trauma prothétique	Conservateur	Guérison partielle
<b>Hopp 2012(23)</b>	CR	1	H	57	Thrombose vasculaire de la rétine	bvz (injection intravitréenne)	Aucune	24	24	Md post	Spontanée	Chirurgical et conservateur	Guérison

Etude	Type d'étude	Caractéristiques des patients				Caractéristique du traitement			Caractéristiques de l'ONM				
		Nb de cas	Sexe	Age (ans)	pathologie	Molécule	Association avec BP	Durée du traitement lors du diagnostic d'ONM (mois)	Délai entre initiation du ttt et survenue de l'ONM (mois)	Localisation	Facteurs déclenchant	Traitement	Evolution
Nicolatou, 2012 (24)	CR	1	F	64	mRCC	Sunitinib	Aucune	48	48	Md post	Trauma prothétique	conservateur	Guérison complète
Kim DW, 2013 (25)	CR	1	H	52	Cancer de la thyroïde métastaté	Everolimus	ZA (pendant 5 ans avant évérolimus)	36	36	Md post	Spontanée	Conservateur	Pas d'amélioration
Santos-Silva AR, 2013(26)	CR	1	H	61	mRCC	bvz et temsirolimus	Aucun	12	12	Md post	Spontanée	Conservateur	Guérison en 3 mois Pas de récidence
Pakosh D., 2017 (27)	CR	1	F	53	Cancer du pancréas	bvz sorafenib	Aucune	4	4	Md post	Port d'une prothèse	Chirurgie avec arrêt de traitement	Guérison 2 mois après
Zarringham P. (28)	CR	1	H	47	Cancer métastaté de l'intestin	Aflibercept	Aucune	1	1	Md post	Spontanée	Conservateur	Pas d'évolution en 3 mois
Agrillo(29)	CR	1	H	65	mRCC	Sunitinib	ZA	12	12	Mx	Mucite	Chirurgical	Récidive
Fleissig, 2012(30)	CR	1	F	58	RCC	Sunitinib	Aucune	10	10	Md post	Avulsion 8 mois auparavant	Conservateur	Guérison en 18 semaine
Marino R. 2014 (31)	CR	1	F	51 ans	Cancer de la thyroïde métastaté	Cabozantinib	Aucun	6	6	Md post	Avulsion 3 mois avant	Chirurgical	Guérison totale
Garuti F. 2015(32)	CR	1	H	74 ans	Carcinome hépatocellulaire	Sorafenib	Aucune	3	3	Md post	spontané	Conservateur	Patient décédé
Ponzetti A. 2016(33)	CR	1	F	64 ans	mCCS	aflibercept	Aucune	4.5	4.5	Multiple localisations	Parodontite non traitée et avulsion	Chirurgie (laser)	Guérison partielle
Yamamoto (34)	CR	1	F	80	mCS	Everolimus	Aucune	2	2	Mandibule	Spontanée	Conservateur	Guérison partielle à 2 mois

Etude	Type d'étude	Caractéristiques des patients				Caractéristique du traitement			Caractéristiques de l'ONM				
		Nb de cas	Sexe	Age (ans)	pathologie	Molécule	Association avec BP	Durée du traitement lors du diagnostic d'ONM (mois)	Délai entre début du ttt et survenue de l'ONM (mois)	localisation	Facteurs déclenchant	Traitement	Evolution
Patel (2017)(35)	CR	1	H	67	mRCC	Pazopanib puis axitinib	Aucune	4 mois puis 1 mois	6	Maxillaire postérieur	Spontanée	Conservateur	Sans précision
Jung (2017)(36)	CR	1	F	62	mRCC	Pazopanib puis Everolimus	Aucune	6 puis 2 mois	8	Md post	Spontanée	Chirurgical	Partielle
Christodoulou 2009 (37)	ER	4	F	44	mCS	bvz	Ibandronate	1	1	Md	Infection	Conservateur	Amélioration
			H	59	mCCS	bvz	ZA	24	24	Md	Avulsion	Conservateur	Aucune
			F	47	mCS	bvz	ZA	8	8	Md	Spontanée	Conservateur	Partielle
			H	48	mRCC	sunitinib	ZA	15	15	Md	Spontanée	Conservateur	Partielle
Ngamphaiboon 2011(38)	ER	7	F	57 (40 à 68)	Cancer du sein métastasé	bvz	Zometa	ZA : 18 mois Bvz : 5,7	5,7 (3,3-15,2)	Md : 5 Mx : 1 Les deux : 1	Spontanée : 5 Avulsion : 2	Chirurgie : 4 Conservateur : 6	Guérison 2 Partielle 3 Progression 2
Smidt-Hansen T., 2013(39)	ER	7		63 (32-76).	mRCC	Sunitinib (6) (sans BBD)	ZA	ZA : 4,8 en moyenne	10,3 de sunitinib (3,7-17,7)	Non précisé	Spontanée *(5) Trauma prothétique (1) Avulsion (1)	Conservateur, chirurgie mineure	1 guérison 5 stabilisée
						Sunitinib (1)		8,2	8,2				Non précisé
Lescaille G. 2014(40)	ER	10	9F 1H	56,3 [+8,3]	mCS mRCC	bvz	ZA	Bvz : 6,4 ZA : 12,4	6,4 (1-9)	Md post : 5 mx post : 1 lésions combinées : 4	Spontanée : 7 Avulsion : 3	Conservateur : 7 Chirurgical : 3	NA
Abel Mahedi Mohamed, 2016(41)	ER	7 ayant reçu une thérapie ciblé	H	70	RCC	Sunitinib	Aucune	9	10	Md post	Avulsion	Conservateur	Partielle
			F	53	NSLCL	Erlotinib	ZA (13 mois) puis Dmab (15)	16, repris depuis 1m	22	Mx	Avulsion	chirurgical	Partielle
			F	55	NSLCL	bvz	Aucune	1,5	2	Mx	Avulsion	Conservateur	Totale
			H	66	GBM	bvz,	Pamidronate (arrêté depuis 20 mois)	1,5	1,5	Md	Avulsion	Chirurgical	Totale
			F	74	MM	bvz	Aucune	21,5, repris depuis 3m	5	5	Md	Ulcération	Chirurgical
	F	73	LLA	Dasatinib (6.5),	Fosamax (119 mois)	5	13	Md	Avulsion	Conservateur	Totale		
	F	81	CLL	imatinib	dmab (5 mois)	13							



Etude	Type d'étude	Caractéristiques des patients				Caractéristique du traitement			Caractéristiques de l'ONM				
		Nb de cas	Sexe	Age (ans)	pathologie	Molécule	Association avec BP	Durée du traitement lors du diagnostic d'ONM (mois)	Délai entre début du ttt et survenue de l'ONM (mois)	localisation	Facteurs déclenchant	Traitement	Evolution
Guarneri V. (2010) (42)	ER	AVADAO : essai clinique randomisé avec placebo 3 cas				bvz	Aucune ZA	2 et 7 6	2 et 7 6	Md post Md post	Spontané (2) avulsion	Chirurgical (2) conservateur	Guérison (2) récidive
		RIBBON 1 cas				bvz	Za (1 injection)	3	3	np	spontané	conservateur	guérison
		ATHENA : essai non randomisé 10 cas De 45 à 73 ans				bvz	ZA (5) Autre BP(5)	9 (5-15)	9 (5-15)	Mx : 1 Md : 9	Spontané (6) Trauma(1) Avulsion(3)		Guérison (3) En cours (7)
Guillot A. 2019(43)	ER	7		62	mRCC	<i>1<sup>ère</sup> intention</i> Sunitinib (6) Everolimus (1)	dmab pdt 12 mois	11.8 mois en 1 <sup>ere</sup> intention			4 : extraction 3 : spontanée	Totale : 3 Partielle : 4	

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients au moment de la survenue de l'ONM**

		<b>Avec BP Associé</b>	<b>sans BP Associé</b>
<i>Age moyen (ans)</i>		57,9 [+/-6,9]	61,1 (+/-9,4]
<i>Sexe</i>	<b>Homme</b>	33,3%	52%
	<b>Femme</b>	66,7%	48%
<i>Traitements</i>		<b>54 (66,7%)</b>	<b>27 (33,3%)</b>
Bevacizumab (n=44)		34 (63%)	10 (23%)
Aflibercept (n=2)		0	2 (7%)
Sunitinib (n=20)		16 (29,6%)	4 (15%)
Sorafenib (n=3)		0	3 (11%)
Everolimus (n=4)		2 (3,7%)	2 (7%)
Temsirrolimus (n=1)		0	1 (4%)
Pazopanib (n=2)		0	2 (7%)
Cabozantinib (n=1)		0	1 (4%)
Axitinib (n=1)		0	1 (4%)
Dasatinib (n=1)		0	1 (4%)
Erlotinib (n=1)		1(1,9%)	0
Imatinib (n=1)		1(1,9%)	0

**Tableau 4 : Caractéristiques du traitement lors de la survenue de l'ONM**

	<b>Avec BP</b>	<b>Sans BP associé</b>	<b>Total</b>
<b><i>Durée moyenne du traitement (mois)</i></b>	<b>9,6</b>	<b>8.4</b>	<b>9,2</b>
Bevacizumab (n=44)	7,7 (1 – 24)	6,4 (1.5 – 24)	7,4 (1.5 – 24)
Aflibercept (n=2)	/	2.75 (1 – 4,5)	2,75 (1 – 4,5)
Sunitinib (n=20)	10,9 (3,7 – 17,7)	18,8 (9 – 48)	12,5 (3,7 – 48)
Sorafenib (n=3)	/	12 (3 – 29)	12 (3 – 29)
Everolimus (n=4)	24 (12-36)	5,5 (2 – 9)	14,8 (2-36)
Temsirolimus (n=1)	/	12	12-++
Pazopanib (n=2)	/	5 (4 – 6)	5 (4-6)
Cabozantinib (n=1)	/	6	6
Axitinib (n=1)	/	1	1
Dasatinib (n=1)	/	5	5
Erlotinib (n=1)	16	/	16
Imatinib (n=1)	13	/	13
<b><i>Délai moyen d'apparition avant ONM (mois)</i></b>	<b>9.8</b>	<b>10.2</b>	<b>9,9</b>
Bevacizumab (n=44)	7,8 (1 – 25)	7,4 (1.5 – 24)	7,4, (1.5 – 24)
Aflibercept (n=2)	/	2.75 (1 – 4,5)	2,75 (1 – 4,5)
Sunitinib (n=20)	10,9 (3,7 – 17,7)	22 (10 – 48)	13,1 (8 – 48)
Sorafenib (n=3)	/	27 (3 – 51)	27 (3 – 51)
Everolimus (n=4)	24 (12 – 36)	5,5 (2 – 9)	15,2 (2 – 36)
Temsirolimus (n=1)	/	12	12
Pazopanib (n=2)	/	7 (4 – 6)	7 (4 – 6)
Cabozantinib (n=1)	/	6	6
Axitinib (n=1)	/	1	1
Dasatinib (n=1)	/	6	6
Erlotinib (n=1)	16	/	16
Imatinib (n=1)	22	/	22

**Tableau 5 : caractéristiques des ONM**

	Avec BP associés	Sans BP associés	Total
<b>Facteurs déclenchants</b>			
Spontanée	33 (61,1%)	11 (50%)	44 (57,9%)
Avulsion	16 (29,6%)	7 (31,8%)	23 (30,2%)
Traumatisme	4 (7,4%)	2 (9,1%)	6 (7,9%)
Infection	1 (1,9%)	2 (9,1%)	3 (3,9%)
<b>Localisation</b>			
Mandibule	29 (53,7%)	19 (86,4%)	48 (63,2%)
Maxillaire	5 (9,2%)	2 (9,1%)	7 (9,2%)
Les deux	5 (9,2%)	1(4,5%)	6 (7,9%)
Sans précision	15 (27,8%)	0	15 (19,7%)
<b>Evolution</b>			
Guérison totale	12 (22,2%)	14 (63,6%)	26 (34,2%)
Guérison partielle	23 (42,6%)	5 (22,7%)	28 (36,8%)
Pas d'évolution	6 (11,1%)	2 (9,1%)	8 (10,5%)
Sans précision	13 (24,1%)	1 (4,5%)	14 (18,4%)
<b>Traitement</b>			
Chirurgical	15 (27,8%)	10 (45,5%)	25 (32,9%)
Conservateur	19 (35,2%)	10 (45,5%)	29 (38,2%)
Chirurgical ET conservateur	10 (18,5%)	2 (9,1%)	12 (15,8%)
Sans précision	10 (18,5%)	0	10 (13,2%)

Les données collectées dans chaque article analysé ont été rassemblées dans ces tableaux afin de déterminer les caractéristiques concernant les patients, leur traitement et les ONM dont ils ont souffert.

Le ratio Homme/Femme est de 4/6, pour une moyenne d'âge de 57,9 ans (+/- 6,9) dans les traitements AA et IRO, et de 1/1 pour une moyenne d'âge de 61,1 ans(+/- 9,4) dans les traitements par AA seuls

Les molécules les plus fréquemment impliquées sont le bevacizumab et le sunitinib, qui sont les premiers AA découverts, donc ceux qui ont été le plus utilisés. Il est intéressant de constater que ces deux molécules sont majoritairement associées à un IRO quand elles sont incriminées dans l'ONM, ce qui n'est pas le cas des autres AA de découverte plus récente (tableau 3).

Le délai moyen de traitement et d'apparition d'ONM semble identique que l'AA soit associé à un IRO ou non (tableau 4). Ces délais sont d'ailleurs assez disparates. L'ONM peut se déclencher dès la première prise, tout comme elle peut survenir plus d'un an après la fin des traitements. Toutefois, on peut noter que le délai d'apparition est plus rapide quand l'AA est prescrit par voie intraveineuse (bevacizumab, aflibercept et

temsirolimus) par rapport aux AA prescrit par voie orale os (sunitinib, sorafenib, évérolimus, pazopanib, axitinib, imatinib, dasatinib) : respectivement 7,3 et 16,5 mois en moyenne.

Enfin, la majorité des cas d'ONM se sont déclenchés spontanément, majoritairement à la mandibule, que l'AA soit associé ou non à un IRO (tableau 5)

#### **4. Discussion**

##### **4.1. Survenue d'une ONM avec un inhibiteur de l'angiogénèse**

Les molécules les plus souvent impliquées sont le bevacizumab (54,3%) et le sunitinib (25%), qui sont les premiers AA découverts. Peu de cas d'ostéonécrose ont été décrits avec les autres traitements, mais dont la découverte est plus récente donc la prévalence d'utilisation à ce jour moindre.

Les travaux de Zhang et al. se sont intéressés aux cas d'ONM déclarés à la FAERS (déclaration des événements indésirables des médicaments de la Food and Drug Administration, FDA, aux Etats-Unis) et à la prévalence des prescriptions associées : parmi les ONM survenant chez des patients traités pour un cancer, 5,7% étaient attribuées au bevacizumab, 4,2% au sunitinib, 1% à l'évérolimus et 0,6% au sorafenib. Le taux d'ONM induites par d'autres AA (pazopanib, axitinib, temsirolimus) variait entre 0,1 et 0,3% (44).

Dans une autre cohorte de 120 patients atteints d'ONM et traités pour raison oncologique, 3,4% avaient été soignés par AA, dont la moitié n'avait pas reçu de bisphosphonate (38).

Dans une cohorte rétrospective de 3650 patientes traitées par bisphosphonates et/ou bevacizumab, l'incidence de l'ostéonécrose est comprise entre 0,3 et 2,4%, en étant plus faible quand le bevacizumab n'est pas associé à un bisphosphonate. Il s'agit à ce jour de la seule étude avec un nombre conséquent de patients inclus (42). En comparaison, chez les patients traités par IRO pour raisons oncologiques, l'incidence d'ONM varie entre 0 à 6,7 %, elle est estimée entre 0,7 et 1.7% avec le denosumab, et entre 1 à 2% pour l'acide zolédronique. Cette incidence augmente avec la durée du traitement. (45). Toutefois, dans une cohorte prospective de 59 patients suivis pour atteintes osseuses métastatiques secondaires et traités par une combinaison de bevacizumab et de ZA, aucun cas d'ONM

n'a été décrit, après une durée moyenne respective de 18,8 (3,1 – 28,9) et 16,6 (2,8 – 29,6) mois (46).

L'incidence d'ONM est cependant certainement sous-évaluée. En effet, il n'est pas impossible que des lésions se soient développées chez des patients après le suivi du cancer, lésions qui régressent rapidement à l'arrêt des traitements. Il se peut aussi que des lésions passent inaperçues : en 2014, l'AAOMS a modifié la définition de l'ONM pour inclure non seulement les expositions osseuses franches, mais aussi l'os pouvant être sondé à travers une fistule intra- ou extra-orale. Les lésions répondant à cette définition diagnostiquées avant 2014 n'ont donc pu être considérées comme des ONM. En outre, elles sont plus discrètes et donc plus délicates à repérer, et il n'y a pas assez de critères diagnostiques relatifs aux AA. (45) Enfin, les études étant rétrospectives, seules les formes avec une symptomatologie clinique amenant le patient à consulter ont pu faire l'objet d'une évaluation.

#### **4.2. Association avec un inhibiteur de la résorption osseuse**

La plupart des patients qui ont développé une ostéonécrose sous AA avaient aussi reçu un traitement concomitant par IRO (64%). Parmi les molécules les plus associées, on retrouve l'acide zolédronique et le denosumab.

L'incidence d'ONM chez les patients ayant reçu un traitement antiangiogénique et bisphosphonate varie entre 0,7 et 24%. Christodoulou en 2009 a notamment comparé rétrospectivement les données de patients traités par BP seuls ou par une combinaison de BP et AA. Parmi ces patients, respectivement 1 et 4 ont développé une ONM, soit une incidence de 1,1 et 16% (17)(33)(35)(37)(46). Il apparaît que l'incidence est plus élevée quand l'AA est prescrit en association avec des bisphosphonates. La toxicité cumulative du bevacizumab et de l'acide zolédronique multiplie par 6 le risque d'ONM par rapport au ZOMETA seul (40).

Beuselink et al. ont montré que l'utilisation concomitante de bisphosphonates et d'AA est associée à une absence d'incidents fracturaires délétères, en comparaison avec les patients traité par AA seul. En contrepartie, on observe chez ces patients une incidence plus élevée d'ONM. Ceci peut s'expliquer de deux façons : d'une part, l'association

augmente le risque d'ostéonécrose, et d'autre part, la survie étant plus longue, la probabilité d'en développer une dans le temps est plus grande. (48)

#### **4.3. Durée du traitement**

Le traitement par AA est en moyenne de 9,2 mois au moment du diagnostic. Quand cela était compatible avec le traitement du cancer, le traitement par AA a été suspendu lors du diagnostic, avant d'être repris une fois une guérison objectivée.

La durée du traitement par bisphosphonate avant l'ONM est en moyenne de 16,3 mois. Les modalités de prescription sont très variables d'un patient à l'autre. Certains ont reçu les BP bien avant de débiter la thérapie AA, d'autres ont reçu les deux médicaments en même temps.

Il a été observé que l'arrêt des AA avait une influence sur l'évolution des lésions. Les ITK sont fréquemment associés à des mucites, qui se développent pendant la phase de traitement, et semblent se résoudre spontanément dans la fenêtre thérapeutique, tandis que la reprise du traitement aggrave à nouveau ces lésions. Or, de nombreux patients ont relaté des épisodes de mucites précédant l'exposition osseuse. (49)

#### **4.4. Délai entre le début du traitement et la survenue d'une ONM**

Le délai d'apparition entre le début du traitement et la survenue d'une ostéonécrose varie entre 9,8 et 10,2 mois, selon qu'il est respectivement associé ou non à des BP. En comparaison, le délai entre le début du traitement et l'ONM concernant les BP seuls varie entre 1,8 et 3 ans (22 mois pour le zalendronate et 33,8 pour le pamidronate). (50)

Dans une revue de littérature qui a étudié la survenue d'ONM chez les patients non exposés aux BP, la durée moyenne du traitement AA par voie intraveineuse et orale était estimée 6,49 mois et 16,72 mois, respectivement (50). Ces délais sont proches de ceux présentés dans cette revue de littérature, tout traitement confondu : 7,3 mois pour le traitement en intra-veineux (bevacizumab, aflibercept et temsirolimus) et 16,5 mois pour les traitements per os (sunitinib, sorafenib, évérolimus, pazopanib, axitinib, imatinib, dasatinib). Le mode d'administration pourrait donc avoir un impact sur le risque.

Certains cas d'ostéonécrose se sont produits bien après que le traitement eut été terminé, parfois jusqu'à un an plus tard et sans BP associé, mais la plupart des cas décrits

surviennent au cours la phase thérapeutique, laquelle doit si possible être interrompue le temps de la cicatrisation.

Il a été observé que le délai entre le début du traitement par zolédronate et l'ONM semble plus court quand il est associé au bevacizumab (12,4 mois contre 22 mois) (50) (40). Il semble donc que les patients développent une ONM après une administration moindre de ZA par rapport à ceux qui n'ont pas reçu d'AA (40).

Les travaux de Beuslink montrent que 5% des ONM surviennent après 12 mois de traitement par association de ZA et d'AA, et 26% après 24 mois de traitement. Plus la durée du traitement est élevée, plus le risque de développer une ostéonécrose est grand. Le temps d'exposition moyen aux AA, avant le développement d'une ONM, quand ils sont associés à des BP, varie entre 5.4 et 11 mois (48)

#### **4.5. Caractéristiques des ONM liées aux inhibiteurs de l'angiogénèse**

Les résultats tendent à montrer que l'ONM induite par inhibiteur de l'angiogénèse ne présente pas les mêmes caractéristiques que celle causée par les bisphosphonates.

Près de deux tiers des lésions se sont développées à la mandibule, dans les secteurs postérieurs. Quand l'AA n'est pas associé à un IRO, ce sont 90% des lésions qui concernent la mandibule. Aucun cas n'a été décrit dans les secteurs antérieurs, et plus rarement au maxillaire. 8% des patients ont présenté des lésions multiples, apparues spontanément.

Parmi les facteurs déclenchants, on retrouve les avulsions dentaires (30,2%), les traumatismes liés au port d'une prothèse (7,9 %), les infections dentaires (4 %), mais plus de la moitié surviennent de manière spontanée (57,9 %). En comparaison, les ostéonécroses spontanées induites par les bisphosphonates ou le dénosumab ne concernent que 14% des cas.

De plus, les patients inclus dans les études après 2010 ont pu bénéficier d'un bilan bucco-dentaire avant la mise en place du traitement, il peut donc être supposé qu'il n'y avait plus de foyers infectieux bucco-dentaires (FIBD) lors des premières injections. L'hygiène dentaire a été décrite comme bonne dans la plupart des cas recensés. Le risque de survenue d'une ostéonécrose des maxillaires induite par AA est donc moins prévisible



que celle induite par des BP, qui sont en général la conséquence d'une avulsion, d'un traumatisme ou d'une infection buccale.

Concernant la guérison, celle-ci a été décrite comme totale à 34,2 %, partielle à 36,8 % et une absence de guérison pour 10,5 % des patients. Toutefois ces résultats sont à considérer avec prudence, le suivi n'ayant pas été fait sur une longue période, soit parce que le patient est décédé des suites de son cancer peu de temps après l'ostéonécrose soit apparue, soit parce que le suivi s'est arrêté avant de la résolution de la lésion ou à la fin du traitement pour la pathologie cancéreuse. Deux cas de récurrences ont été décrits, après une nouvelle phase de traitement par AA. Une amélioration rapide des signes cliniques a souvent été observée dans les premières semaines qui suivent l'arrêt des AA, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'un processus auto-limitant, qui tend à se remettre après l'arrêt du traitement. Les effets AA du bevacizumab sont dose-dépendants et temporels, les mucites induites par les ITK s'améliorent spontanément à l'arrêt des traitements, ce qui pourrait favoriser la cicatrisation des lésions (49).

## **5. Limites de la revue**

Cette revue de la littérature comporte plusieurs biais et limites. Tout d'abord, les articles sélectionnés ne comprennent quasiment que des études de faible niveau de preuve : études de cohorte rétrospective avec ou sans groupe témoin, et rapports de cas.

De plus, excepté l'étude de Guarneri qui a été réalisée sur une cohorte de 3560 cas, le nombre de patients inclus est assez faible.

Cependant, il est difficilement envisageable de réaliser des études de plus haut grade, notamment des essais randomisés contrôlés (en effet, il n'y a pas de traitement substitutif aussi efficace dans le traitement du cancer donc il est difficile de comparer deux groupes), ou des cohortes prospectives (les traitements sont modifiés au cours du temps selon l'évolution du cancer, plusieurs AA peuvent être prescrites en même temps, les modalités d'association avec des bisphosphonates sont très variables d'un patient à l'autre, donc les résultats sont difficilement reproductibles). Enfin, l'ONM étant une complication rare, un grand nombre de patient devraient être inclus dans les études.

## **6. Perspectives**

L'ONM causée par AA est un effet indésirable peu fréquent, mais qu'il ne faut pas minimiser pour autant, tant les conséquences sur la qualité de vie du patient peuvent être importantes (dysphagie, douleur, compromission immunologique, besoin de traitements antibiotiques fréquents) (51).

La prise en charge par le chirurgien-dentiste est plus complexe. D'une part les apparitions spontanées limitent les avantages des mesures de prévention appliquées actuellement pour les patients sous bisphosphonates, puisqu'une bonne hygiène et une absence de foyer infectieux ou de facteur irritatif ne semble pas exclure la survenue d'ONM. D'autre part par la localisation multiple des lésions rend leur prise en charge plus difficile et incertaine. Il n'y a pas, à ce jour, de moyen fiable pour prédire le risque d'ONM chez un patient traité par AA.

Afin de limiter les risques au maximum, il apparaît judicieux d'appliquer les mêmes recommandations de prophylaxie que pour les bisphosphonates, en ce qui concerne le suivi bucco-dentaire et la réalisation des soins (52).

Depuis la découverte de ces molécules, les taux de survie globale et les taux de survie sans événements liés au squelette chez les patients atteints de cancer ont été considérablement améliorés. Il faut donc, en toute logique, s'attendre à être confronté à une incidence croissante d'ONM associée à ces traitements. Ces dernières années, de nombreuses thérapies ciblant la néoangiogenèse ont été développées. Elles sont encore trop récentes pour avoir des retours fiables des agences de sûreté des médicaments, mais des mesures de surveillance doivent être appliquées car elles pourraient potentiellement être des facteurs de risques d'ONM.

De plus, avec l'augmentation de l'âge de la population, les professionnels de santé seront confrontés à une hausse du nombre de cancer et ces traitements risquent d'être de plus en plus prescrits, avec les risques qui leurs sont liés.

## **PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE**

### **1. Avant mise en place des traitements**

#### **1.1. Bilan bucco-dentaire**

Le bilan bucco-dentaire est un prérequis nécessaire pour l'instauration des traitements. Son objectif est de prévenir la survenue d'une infection pendant le traitement, de maintenir ou rétablir un bon état oral pour favoriser une alimentation correcte, limitant ainsi la perte de poids associé au cancer et à ses traitements, et de prévenir l'absence de douleur. Ceci permet d'assurer une qualité de vie correcte pendant la durée des soins.

#### **1.2. Réalisation des soins**

En l'absence de tout foyer infectieux, les traitements médicaux peuvent être initiés. Des mesures de prévention bucco-dentaire seront mises en place (conseils d'hygiène, détartrage, surveillance prothétique, élimination des traumatismes) et un suivi régulier, tous les quatre mois sera instauré. (47), (53)

En présence de foyers infectieux, deux cas de figures se présentent.

Les soins non invasifs, seront réalisés sans précautions particulières, et n'empêchent pas le début du traitement.

Les actes invasifs tels que les extractions devront être effectués le plus rapidement possible. Une cicatrisation muqueuse complète (14 à 21 jours) est recommandée avant la mise en place du traitement. Elle devra être évaluée par un contrôle clinique afin de vérifier la bonne fermeture muqueuse. Si toutefois le début de traitement pour le cancer ne peut être différé, il conviendra de considérer le patient comme étant déjà en phase de traitement, et les mesures de prophylaxie médicale et chirurgicale devront être appliquées (54).

Les prothèses dentaires amovibles, complète ou partielle, doivent être examinées, toutes les zones de traumatisme muqueux doivent être éliminées. (53)

Enfin, les patients doivent être informés de l'importance de maintenir une bonne hygiène dentaire, d'assurer un contrôle régulier chez leur dentiste, et de repérer les signes qui doivent amener à consulter (douleur, œdème, os exposé).

**Tableau 5 : Principaux traitement dentaires pouvant être réalisés avant instauration d'un traitement par un médicament lié à l'ONM (47)**

Soins dentaires avant la phase thérapeutique	Patients atteints d'un cancer	Patients non atteints d'un cancer
<b>Soins non invasif</b>		
Soins conservateurs	indiqué	Indiqué
Traitement endodontique	Indiqué	Indiqué
Traitement orthodontique	Possible	Possible
Traitement parodontaux non chirurgicaux	Indiqué	Indiqué
Traitement prothétique	possible	possible
<b>Soins invasif</b>		
Avulsion	Indiqué*	Indiqué
Chirurgie pré-implantaire	Contre-indiqué	Possible
Chirurgie implantaire	Contre-indiqué	Possible
Chirurgie parodontale / endodontique	Indiqué**	Indiqué**

\* il est préconisé d'attendre 4-6 semaines avant l'initiation du traitement IRO et/ou AA en cas de thérapie cancéreuse. Quand le traitement ne peut pas être différé, les avulsions sont indiquées. Il conviendra alors de considérer le patient comme étant déjà en phase de traitement. \*\* indiqué seulement si le processus infectieux ne peut pas être traité par un traitement non invasif.

## **2. Pendant la phase thérapeutique**

### **2.1. Suivi des patients**

Les patients qui présentent un risque accru de développer une ONM doivent être suivis régulièrement en contrôle, afin de maintenir une santé bucco-dentaire, et de repérer aux stades les plus précoces les lésions. Idéalement, ce suivi prophylactique a lieu tous les 3 ou 4 mois pour les patients dentés.

L'apparition de l'ONM peut être subtile. Les premiers signes incluent : des mucites ou des ulcérations muqueuses qui ne cicatrisent pas, des dents mobiles, des infections d'origine non odontogène (54). Le dentiste comme le patient doivent savoir repérer les signes d'alerte pour ne pas retarder la prise en charge.

## **2.2. Recommandations générales**

Il n'y a aucune contre-indication sur la réalisation des soins conservateurs, parodontaux et prothétiques pendant la phase de traitement.

En cas d'infection bucco-dentaire survenant chez un patient fragile (radiothérapie, chimiothérapie, risque infectieux valvulaire...), le contexte médical général ne doit jamais constituer un prétexte pour retarder la prise en charge de l'urgence infectieuse (en particulier, un abcès doit être drainé).

Si des actes invasifs doivent être réalisés pendant la phase thérapeutique, il conviendra de se mettre en relation avec l'oncologue pour planifier l'intervention dans la fenêtre thérapeutique adéquate. (54)

## **2.3. Arrêt des traitements et fenêtre thérapeutique**

L'AAOMS estime qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour conclure à un intérêt dans l'arrêt ou non des traitements en vue d'une avulsion. Toutefois, par mesure de précaution, de nombreux auteurs préconisent d'intervenir dans une fenêtre thérapeutique adéquate, mais pour lesquelles il n'y a pas de consensus (9).

Concernant les anticorps monoclonaux (bevacizumab et aflibercept), l'Association Française des Soins oncologiques de Support (AFSOS) recommande de les arrêter deux voire trois semaines avant le geste. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) recommande de les arrêter quatre à six semaines avant le geste, et de les reprendre seulement quatre semaines après. Le consensus de l'AAOMS préconise de les arrêter 6-8 semaines avant et de les reprendre 4-6 semaines après. Ceci s'explique par la longue demi-vie de l'AVASTIN, qui est de 20 jours, un délai de 40 jours minimum serait donc préconisé entre la dernière injection et la chirurgie (55).

Concernant les ITK et les mTOR, leur demi-vie est plus courte. Un arrêt 7 jours avant la chirurgie est préconisé. Mais ils ne seront idéalement repris que 4 à 6 semaines après.

Toutefois, en cas d'urgence chirurgicale, l'administration préalable d'un AA ne doit pas être un obstacle à la réalisation d'un geste qui est potentiellement le seul salvateur.

**Tableau 6 : fenêtres thérapeutiques conseillées chez les patients traités en oncologie**

(45)

<b>Traitement</b>	<b>Dernière administration du traitement</b>	<b>Reprise du traitement</b>
<b>IRO</b>	Au moins 1 semaine avant	4-6 semaines après
<b>Bevacizumab</b>	Au moins 6-7 semaines avant	4-6 semaines après
<b>Sunitinib</b>	Au moins 1 semaine avant	4-6 semaines après
<b>Everolimus</b>	Au moins 1 semaine avant	4-6 semaines après

## **2.4. Réalisation des soins**

### **2.4.1. Chirurgie**

Le geste doit être réalisé sous antibioprofylaxie, poursuivie jusqu'à la cicatrisation muqueuse du site, selon les recommandations de l'ANSM de 2011. La chirurgie doit être la moins invasive possible, tous les traumatismes osseux doivent être évités, les anesthésies intra-ligamentaires, intra-septales et intra-osseuses sont contre-indiquées. (55)

Un protocole d'hémostase locale sera mis en place (éponges hémostatiques, sutures étanches berges à berges.). Des antiseptiques locaux doivent être prescrits au patient. Enfin, un contrôle clinique sera instauré au cours de la première année de suivi.(45)

### **2.4.2. Soins parodontaux**

Pour les traitements parodontaux, il sera nécessaire d'appliquer les mêmes recommandations concernant les avulsion dentaires (prophylaxie médicale et manipulation osseuse a minima).

La thérapie parodontale non chirurgicale est recommandée, et doit être planifiée pour éliminer régulièrement le tartre, avec un suivi tous les 3 ou 4 mois. (45).

### **2.4.3. Traitements conservateurs et endodontiques**

L'ensemble des traitements dentaires non invasifs doivent être réalisés, afin d'éviter l'apparition de processus infectieux. Il sera toutefois prudent de réduire la charge bactérienne dans la cavité buccale par un bain de bouche antiseptique, utiliser un champ opératoire pour isoler au mieux la dent tout en évitant les traumatismes de la muqueuse.

Tous les moyens possibles doivent être pris pour éviter les interventions dentaires invasives, le traitement endodontique étant une alternative sûre à l'avulsion, car elle est moins à risque de causer une ONM. (45)

**Tableau 7 : principaux traitement dentaires chez les patients cancéreux pendant la phase de traitement avec des médicaments liés à l'ONM. (45)**

<b>Soins dentaires pendant la phase thérapeutique</b>	<b>Patients atteints d'un cancer</b>	<b>Patients non atteints d'un cancer</b>
<b>Soins non invasif</b>		
Soins conservateurs	indiqué	Indiqué
Traitement endodontique	Indiqué	Indiqué
Traitement orthodontique	Possible	Possible
Traitement parodontal non chirurgical	Indiqué, tous les 4 mois	Indiqué
Traitement prothétique	possible	possible
<b>Soins invasif</b>		
Avulsion	Indiqué	Indiqué
Chirurgie pré-implantaire	Contre-indiqué	Possible
Chirurgie implantaire	Contre-indiqué	Possible
Chirurgie parodontale / endodontique	Indiqué*	Indiqué*

\*la chirurgie parodontale ou endodontique ne sera réalisée que si le traitement non invasif ne permet pas l'élimination du FIBD

## **3. Après la phase thérapeutique**

### **3.1. Suivi bucco-dentaire**

Il est important que les dentistes soient formés pour reconnaître les signes et les symptômes de l'ONM induite par les médicaments. Les douleurs et signes d'infection sont les symptômes les plus souvent décrits par les patients, bien que dans certains cas, les débuts soient asymptomatiques. Les professionnels de santé bucco-dentaire ont un rôle essentiel à central à jouer dans la prise en charge de l'ONM, les études montrant une diminution du risque avec une évaluation régulière par un chirurgien-dentiste et des mesures préventives expliquées au patient (54).

Plus la thérapie est longue plus le risque d'événement indésirable est grand. Les soins dentaires après la thérapie avec ces molécules doivent impliquer des examens et des réévaluations dentaires, à la fois cliniques et radiologiques. Il n'y a pas de données actuelles sur la durée du risque d'ONM après la fin des traitements. Il semble plus prudent de considérer le risque comme indéfini, et de mettre en place un suivi dentaire régulier à raison de deux voire trois fois par an (53)

### **3.2. Recommandations**

Il n'existe pas de données actuellement sur le délai de risque d'ONM après la fin des traitements. Toutefois, certains cas se sont produits jusqu'à un an après la fin des traitements, alors que les AA ont des durées de vie variant de 30 heures (évérolimus) à 20 jours (bevacizumab). Par mesure de précaution, il conviendra de considérer tous les patients ayant reçu ces traitements de la même façon que les patients ayant été traité par IRO, et ceci d'autant plus lorsque les patients ont reçu en concomitance un traitement par AA associé à un IRO (56). Le chirurgien-dentiste a donc un devoir de pharmacovigilance dans l'évaluation du risque d'ONM lié aux AA.



## **CONCLUSION**

Les traitements par inhibiteurs de l'angiogenèse sont des traitements qui semblent très prometteurs dans le traitement de certains cancers, notamment les tumeurs solides, en prévention ou en traitement des métastases osseuses. Malgré le bénéfice apporté aux patients, ces molécules présentent de nombreux effets indésirables, parmi lesquels figure l'ONM.

Ces ONM semblent être une complication très rare, leur incidence étant plus faible que celles induites par les IRO seuls, mais elles sont plus imprévisibles, avec des apparitions spontanées plus fréquentes. Le risque de survenue d'une ONM est d'autant plus important quand l'AA est associé à un BP, dont il potentialise les effets. Mais elles peuvent aussi apparaître sans aucun autre facteur de risque supplémentaire. Ces résultats devront toutefois être confirmés par des études de plus haut de niveau de preuves.

Par mesure de précaution, les soins bucco-dentaires devront être réalisés avec les mêmes protocoles que ceux qui régissent actuellement les soins chez les patients traités par bisphosphonates, en apportant une attention particulière aux actes chirurgicaux. La prévention bucco-dentaire, le maintien d'une hygiène rigoureuse et le suivi régulier de ces patients sont donc essentiels pour prévenir au maximum l'apparition d'une ONM, et pour pouvoir la diagnostiquer et la traiter le plus tôt possible.

## **Table des figures**

Figure 1 : Etapes du processus angiogénique physiologique : construction d'un nouveau capillaire sanguin à partir d'un réseau vasculaire préexistant.....	17
Figure 2 : Caractéristiques du réseau vasculaire tumoral.....	18
Figure 3 : les molécules antiangiogéniques et leur cible d'action.....	20
Figure 4 : Analyse histomorphométrique d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction.....	26
Figure 5 : Photomicrographies des coupes histologiques d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction .....	26
Figure 6 : inclusion des études concernant la survenue d'ostéonécroses des mâchoires relatives à la prise d'un AA .....	29

## **Table des tableaux**

Tableau 1 : les molécules antiangiogéniques.....	22
Tableau 2 : Revue de la littérature des cas d'ostéonécrose des maxillaires associés à un traitement inhibiteur de l'angiogenèse (n=70) .....	31
Tableau 3 : Caractéristiques des patients au moment de la survenue de l'ONM..	36
Tableau 4 : Caractéristiques du traitement lors de la survenue de l'ONM.....	37
Tableau 5 : caractéristiques des ONM.....	38
Tableau 5 : Principaux traitement dentaires pouvant être réalisés avant instauration d'un traitement par un médicament lié à l'ONM.....	46
Tableau 6 : fenêtres thérapeutiques conseillées les patients traités en oncologie.....	48
Tableau 7 : principaux traitement dentaires chez les patients cancéreux pendant la phase de traitement avec des médicaments liés à l'ONM. ....	49

## Références bibliographiques

1. Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *N Engl J Med.* 18 nov 1971;285(21):1182-6.
2. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 8 déc 1989;246(4935):1306-9.
3. De Falco S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade. *Korean J Intern Med.* janv 2014;29(1):1-11.
4. Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis.* nov 2017;20(4):409-26.
5. Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited : from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer Cell.* 10 nov 2014;26(5):605-22.
6. Dictionnaire Vidal [internet]. Paris (France) ; 2020 [consulté le 15/03/2020]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr>
7. Guy L, Bay J-O, Bastide C, Mahammed H, Bruyere F, Karsenty G. Les médicaments du cancer du rein. *Prog En Urol.* 1 nov 2013;23(15):1225-37.
8. Fantasia JE. The Role of Antiangiogenic Therapy in the Development of Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* nov 2015;27(4):547-53.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* oct 2014;72(10):1938-56.
10. Schmouckovitch A, Remaud M, Simon H, Herry H, Le Toux G, Boisramé S. [Focus: Drug-related osteonecrosis of the jaw]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. janv 2018;47(1):19-33.
11. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 1 juin 2019;61(2):99-104.
12. 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.* 1 mai 2015;44(5):568-85.
13. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2010;122(1):189-91.
14. Bevacizumab et actes invasifs : recommandations pratiques - EMconsulte [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/203379>
15. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* mai 2015;41(5):455-64.
16. Bettini G, Blandamura S, Saia G, Bedogni A. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep.* 22 oct 2012;2012.
17. Abuohashish H, Al-Mahalawy H, Zakaria O, Marei H, Abdelhady A, AlKindi M, et al. Delayed Healing of Tooth Extraction Sockets After Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition by Bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* oct 2019;77(10):1975-81.

18. Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. *Onkologie*. 2010;33(6):321-3.
19. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. mars 2011;15(1):63-6.
20. Dişel U, Beşen AA, Özyılkan Ö, Er E, Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol*. févr 2012;48(2):e2-3.
21. Brunamonti Binello P, Bandelloni R, Labanca M, Buffoli B, Rezzani R, Rodella LF. Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol*. sept 2012;25(3):789-91.
22. Katsenos S, Christophylakis C, Psathakis K. Osteonecrosis of the jaw in a patient with advanced non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab. *Arch Bronconeumol*. juin 2012;48(6):218-9.
23. Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR, Jorge J. Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. mars 2012;70(3):632-5.
24. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. févr 2012;113(2):234-8.
25. Kim DW, Jung Y-S, Park H-S, Jung H-D. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg*. déc 2013;51(8):e302-304.
26. Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior G de, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. juin 2013;115(6):e32-36.
27. Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg*. déc 2013;17(4):303-6.
28. Zarringhalam P, Brizman E, Shakib K. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with aflibercept. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(3):314-5.
29. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. juill 2012;16(7):952-7.
30. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. mars 2012;113(3):e1-3.
31. Marino R, Orlandi F, Arecco F, Gandolfo S, Pentenero M. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J*. 2015;60(4):528-31.
32. Garuti F, Camelli V, Spinardi L, Bucci L, Trevisani F. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori*. 11 nov 2016;102(Suppl. 2).
33. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R, Mecca C, Fanchini L, Zanini M, et al. Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori*. 11 nov 2016;102(Suppl. 2).

34. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol*. févr 2017;6(2):255-7.
35. Patel V, Sproat C, Kwok J, Tanna N. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1 nov 2017;124(5):e257-60.
36. Jung T-Y. Osteonecrosis of jaw after antiangiogenic agent administration in a renal cell carcinoma patient. *Oral Maxillofac Surg Cases*. 1 juin 2017;3(2):27-33.
37. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of Bisphosphonates and Antiangiogenic Factors Induces Osteonecrosis of the Jaw More Frequently than Bisphosphonates Alone. *Oncology*. 2009;76(3):209-11.
38. Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clin Breast Cancer*. août 2011;11(4):252-7.
39. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. sept 2013;71(9):1532-40.
40. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot M-J, et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients☆. *Bone*. janv 2014;58:103-7.
41. Abel Mahedi Mohamed H, Nielsen CEN, Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. févr 2018;125(2):157-63.
42. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2010;122(1):181-8.
43. Guillot A, Joly C, Barthélémy P, Meriaux E, Negrier S, Pouessel D, et al. Denosumab Toxicity When Combined With Anti-angiogenic Therapies on Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A GETUG Study. *Clin Genitourin Cancer*. févr 2019;17(1):e38-43.
44. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langaee TY, et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. févr 2016;31(2):336-40.
45. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 1 nov 2015;27(4):509-16.
46. Francini F, Pascucci A, Francini E, Miano ST, Bargagli G, Ruggiero G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab. *J Am Dent Assoc* 1939. mai 2011;142(5):506-13.
47. 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 [Internet]*. 16 sept 2018 [cité 16 déc 2019];2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164200/>
48. Beuselinc B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer*. 6 nov 2012;107(10):1665-71.

49. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 2010;110(4):463-9.
50. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *BioMed Res Int.* 2018;2018:8071579.
50. Capocci M, Romeo U, Guerra F, Mannocci A, Tenore G, Annibali S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study. :5.
52. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and Pharmacology of Nonbisphosphonate Drugs Implicated in Osteonecrosis of the Jaw. *J Can Dent Assoc.* 2012;7.
53. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires [en ligne]. SFCO ; 2012. Disponible sur : [www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_foyers\\_infectieux\\_1.pdf](http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_1.pdf)
54. Hinchy 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.
55. Gordon CR, Rojavin Y, Patel M, Zins JE, Grana G, Kann B, et al. A Review on Bevacizumab and Surgical Wound Healing: An Important Warning to All Surgeons. *Ann Plast Surg.* juin 2009;62(6):707–709.
56. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf.* 13 avr 2016;15.

Implications des inhibiteurs de l'angiogenèse dans la survenue de l'ostéonécrose des maxillaires / **LAUGA Clotilde**.- p. (56) : ill. (6) ; 56 réf.

**Domaines** : Pathologie Générale ; Pathologie Buccale

**Mots clés Rameau** : Maxillaires - Ostéonécrose ; antiangiogéniques; Prise en charge personnalisée du patient

**Mots clés FMeSH**: Maxillaire-effets des médicaments et des substances chimiques ; inhibiteur de l'angiogenèse ; ostéonécrose ; Prise en charge personnalisée du patient

Résumé de la thèse :

Les inhibiteurs de l'angiogenèse (AA) sont des traitements utilisés dans la prévention et le traitement des cancers métastatiques solides, et souvent prescrit en association avec un inhibiteur de la résorption osseuse. Malgré leur efficacité, ils présentent de nombreux effets indésirables, dont l'ostéonécrose des mâchoires (ONM). L'objectif principal de ce travail est d'étudier le lien entre AA et ONM, que ces traitements soient associés ou non à des IRO. Pour cela, une revue de littérature a été menée via PubMed en utilisant les mots-clés suivants : *angiogenesis inhibitor, antiangiogenic, osteonecrosis, jaw, maxillary*. Les critères d'analyse étaient la survenue d'une ONM, l'association avec un IRO, la durée du traitement, et les caractéristiques des lésions (localisation, facteur déclenchant, évolution et traitement). Les résultats de cette revue de littérature indiquent que les AA utilisés en oncologie semblent être des facteurs de risque d'ONM, et ce d'autant plus quand ils sont associés à un IRO. Une meilleure connaissance de ces molécules par le chirurgien-dentiste est nécessaire pour mieux identifier les patients à risque et ainsi améliorer leur prise en charge. Des recommandations ont donc été proposées concernant la prise en charge de ces patients exposés aux inhibiteurs de l'angiogenèse.

**JURY :**

**Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE**

**Asseseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI**

**Madame la Docteur Cécile OLEJNIK**

**Madame la Docteur Coraline BENARD**

**Membres invités :**

**Adresse de l'auteur :**