

**UNIVERSITE DE LILLE**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

ANNEE 2022

N° :

THESE POUR LE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 9 décembre 2022

Par Bérénice FRYS

Née le 1<sup>er</sup> octobre 1998 à Lille, France

**Incidence des cofacteurs locaux et généraux favorisant  
le risque d'ostéonécroses des maxillaires dues aux  
bisphosphonates chez les patients atteints  
d'ostéoporose : une étude rétrospective**

**JURY**

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Asseseurs : Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Lidia ROMAN

Président de l'Université	: Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université	: M-D. SAVINA
Doyen UFR3S	: Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S	: G. PIERSON
Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S	: Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services	: M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité	: G. DUPONT

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

K.AGOSSA	Parodontologie
P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
<b>C. DELFOSSE</b>	<b>Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S</b> Odontologie Pédiatrique
E. DEVEAUX	Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice</b> <b>Endodontie</b>

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
<b>P. BOITELLE</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>
<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>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b>
X. COUDEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
C. LEFEVRE	Prothèses
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, Imagerie, Biomatériaux</b>
<b>T. TRENTESAUX</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
J. VANDOMME	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 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 la Professeure Caroline DELFOSSE**

**Professeure 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)

Habilitation à Diriger des Recherches (Université Clermont Auvergne)

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 »

Diplôme d'Université « Gestion du stress et de l'anxiété »

Diplôme d'Université « Compétences cliniques en sédation pour les soins dentaires »

Diplôme Inter Universitaire « Pédagogie en sciences de la santé »

Formation Certifiante en Education Thérapeutique du Patient

Doyen du Département « faculté d'odontologie » de l'UFR3S - Lille

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement, votre investissement et pour le temps que vous passez à nous permettre de découvrir notre discipline. Veuillez recevoir, par le biais de cette thèse, l'expression de toute ma gratitude et le témoignage de mon profond respect.*

**Madame le Docteur Cécile OLEJNIK**

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

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille2

Responsable du Département de Biologie Orale

Chargée de mission PASS-LAS

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Tout le long de ce cursus universitaire, en particulier cette année, ce fut un réel plaisir de découvrir votre discipline et la vacation IRO à vos côtés. Je vous remercie pour votre patience, votre bienveillance et vos précieux conseils. C'est votre gentillesse et l'empathie que vous m'avez naturellement enseignée tout le long de l'année que je souhaite appliquer dans ma pratique. Vous m'avez énormément appris et je vous en suis très reconnaissante. Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage de mes sincères remerciements ainsi que mon profond respect.*

**Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**

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

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale  
Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire – UFR d’Odontologie de Lille  
Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé - Université de Lille

Master Recherche « Sciences, Technologies, Santé (STS), mention « Biologie Cellulaire, Physiologie et Pathologies (BCPP) », Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio-ingénierie du squelette (B3) », Université Paris Descartes

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire des CSERD de Lille  
Lauréat de l’Académie Nationale de Chirurgie Dentaire.

*Vous avez spontanément accepté de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie pour votre pédagogie, votre gentillesse et votre enseignement tout le long de mon cursus hospitalo-universitaire. Veuillez trouver l’expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*



**Madame le Docteur Lidia ROMAN**

**Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale  
Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

*Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse. J'ai pu vous accompagner cette année lors de la vacation IRO et apprécier votre disponibilité et votre qualité d'enseignant. Recevez ici l'expression de mes plus sincères remerciements.*

***À mes proches,***

## Table des matières

<b>PRÉFACE</b> .....	<b>16</b>
<b>1. RÉSUMÉ</b> .....	<b>17</b>
<b>2. INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
<b>3. MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>25</b>
3.1. TYPE D'ETUDE.....	25
3.2. POPULATION ETUDIEE.....	25
3.3. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION.....	25
3.3.1. CRITERES D'INCLUSION.....	25
3.3.2. CRITERES DE NON-INCLUSION.....	26
3.4. RECUEIL DES DONNEES.....	26
3.5. CRITERES D'EVALUATION.....	27
3.5.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL.....	27
3.5.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES.....	28
3.6. ANALYSE STATISTIQUE.....	29
3.7. ÉTHIQUE ET CONSENTEMENT.....	30
<b>4. RESULTATS</b> .....	<b>32</b>
4.1. ORGANIGRAMME D'INCLUSION DES PATIENTS.....	32
4.2. INCIDENCE DES FACTEURS GENERAUX ET LOCAUX DANS LA POPULATION ETUDIEE.....	33
4.2.1. FACTEURS GENERAUX.....	33
4.2.1.1. FACTEURS DEMOGRAPHIQUES.....	33
4.2.1.2. MODALITES D'ADMINISTRATION DES BP.....	34
4.2.1.3. ANTECEDENTS MEDICAUX ET PRINCIPAUX TRAITEMENTS.....	36
4.2.2. FACTEURS LOCAUX.....	38
4.2.2.1. SITUATION A RISQUE INFECTIEUX POTENTIEL.....	38
4.2.2.2. FOYER INFECTIEUX.....	40
4.2.2.3. ALVEOLYSE RADIOGRAPHIQUE.....	41
4.2.2.4. ÉDENTEMENT ET PROTHESE.....	41
4.2.2.5. ANTECEDENT D'AVULSION.....	43
4.3. CARACTERISATION DE L'ONM.....	43
4.3.1. LOCALISATION.....	43
4.3.2. ATTEINTE CLINIQUE.....	44
4.3.3. ATTEINTE RADIOLOGIQUE.....	45
4.3.4. SYMPTOMATOLOGIE ET EVOLUTION CLINIQUE.....	46
4.4. INFLUENCE DES FACTEURS GENERAUX ET LOCAUX SUR LA GRAVITE DE L'ATTEINTE CLINIQUE INITIALE.....	47
4.4.1. FACTEURS GENERAUX.....	47
4.4.2. FACTEURS LOCAUX.....	50

4.5. INFLUENCE DES FACTEURS GENERAUX ET LOCAUX SUR LA GRAVITE DE L'ATTEINTE RADIOLOGIQUE INITIALE .....	51
4.5.1. INFLUENCE SUR LA PRESENCE RADIOLOGIQUE D'UN SEQUESTRE OSSEUX .....	51
4.5.1.1. FACTEURS GENERAUX .....	51
4.5.2. INFLUENCE SUR LA PRESENCE RADIOLOGIQUE D'UN DOUBLE CONTOUR CORTICAL .....	52
4.5.2.1. FACTEURS GENERAUX .....	53
4.5.2.2. CARACTERISATION DE L'ONM .....	53
4.6. INFLUENCE DES FACTEURS GENERAUX ET LOCAUX SUR LA SYMPTOMATOLOGIE DOULOUREUSE .....	54
4.6.1. FACTEURS GENERAUX .....	54
4.6.2. FACTEURS LOCAUX .....	55
4.7. INFLUENCE DES FACTEURS LOCAUX ET GENERAUX SUR L'EVOLUTION CLINIQUE .....	57
4.7.1. FACTEURS GENERAUX .....	57
4.7.2. FACTEURS LOCAUX .....	58
4.8. DONNEES DE L'ETUDE NON EXPLOITEES .....	58
4.8.1. FACTEURS GENERAUX .....	59
4.8.2. FACTEURS LOCAUX .....	59
4.8.3. CARACTERISATION DE L'ONM .....	59
<b>5. DISCUSSION .....</b>	<b>60</b>
5.1. FACTEURS GENERAUX .....	60
5.1.1. FACTEURS DEMOGRAPHIQUES .....	60
5.1.2. MODALITES D'ADMINISTRATION DES BP .....	62
5.1.3. ANTECEDENTS MEDICAUX .....	63
5.1.4. TRAITEMENTS REÇUS .....	70
5.2. LES FACTEURS LOCAUX .....	77
5.2.1. SITUATION A RISQUE INFECTIEUX POTENTIEL .....	77
5.2.2. FOYERS INFECTIEUX .....	79
5.2.3. ALVEOLYSE RADIOGRAPHIQUE .....	79
5.2.4. PROTHESE .....	80
5.2.5. ANTECEDENTS D'AVULSION .....	81
5.2.6. LOCALISATION .....	82
5.3. FORCES ET LIMITES .....	84
<b>6. CONCLUSION .....</b>	<b>85</b>
<b>7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>86</b>
<b>8. ANNEXES .....</b>	<b>91</b>
8.1. ANNEXE 1 : ATTESTATION DE DECLARATION D'UN TRAITEMENT INFORMATIQUE .....	91
8.2. ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION .....	92
8.3. ANNEXE 3 : TABLEAUX STATISTIQUES FACTEURS GENERAUX .....	95
8.4. ANNEXE 4 : TABLEAUX STATISTIQUES FACTEURS LOCAUX .....	103
8.5. ANNEXE 5 : TABLEAUX STATISTIQUES CARACTERISATION DES ONM .....	105

## Table des abréviations

<b>AVC</b>	Accident vasculo-cérébral
<b>AAOMS</b>	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
<b>AINS</b>	Anti inflammatoire non stéroïdien
<b>BP</b>	Bisphosphonates
<b>F</b>	Fracturaire
<b>HBD</b>	Hygiène bucco-dentaire
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IRO</b>	Inhibiteur de résorption osseuse
<b>NF</b>	Non fracturaire
<b>NS</b>	Non significatif
<b>ONM</b>	Ostéonécrose des maxillaires
<b>RGO</b>	Reflux gastro-œsophagien

## PRÉFACE

La réalisation de cette thèse a été effectuée en binôme avec Valentin STIEGER. Ce travail a été initié suite à notre participation conjointe à la consultation de suivi des patients sous inhibiteurs de résorption osseuse menée par le Dr Olejnik.

Nous avons à cœur de comprendre quels étaient les cofacteurs de risque pouvant mener à la survenue d'une ostéonécrose. Ainsi, après avoir eu l'opportunité de participer à la consultation multidisciplinaire pour les patients ayant déclaré une ostéonécrose des maxillaires, accompagnés du Dr Marie-Hélène Vieillard et du Dr Olejnik, nous avons eu l'idée de reprendre et d'analyser les données de la collecte d'informations réalisée lors du suivi.

L'ensemble du travail, incluant notamment l'examen des dossiers de l'ensemble des patients reçus en consultation, le recensement des patients éligibles pour l'étude, la recherche et le relevé des facteurs d'intérêt, les analyses statistiques, l'interprétation des résultats et la rédaction du manuscrit (liste non exhaustive), a été réalisé avec une contribution égale de Valentin STIEGER et moi-même.

## 1. RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'ostéonécrose des maxillaires (ONM) est un effet indésirable rare des inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que les bisphosphonates (BP), pouvant être administrés pour traiter une ostéoporose.

Le risque de développer une ONM parmi la population ostéoporotique traitée par BP serait compris entre 0,001 et 0,1%. La grande hétérogénéité des incidences d'ONM retrouvée dans la littérature pourrait être expliquée par la variabilité des cofacteurs généraux ou dits locaux (bucco-dentaires). Ainsi le but de cette étude est d'évaluer au sein d'une population de patients ostéoporotiques traités par BP et ayant présenté une ONM, l'incidence de ses différents cofacteurs généraux et locaux ainsi que leur impact sur la gravité d'atteinte clinique et radiologique, sur la symptomatologie et sur l'évolution clinique de l'ONM.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique a été menée sur l'ensemble des patients vus en consultation multidisciplinaire de suivi des ONM réalisée au CHU de Lille entre juin 2005 et septembre 2022. L'incidence des facteurs généraux et locaux a été évaluée au sein de cette population et en fonction de la gravité d'atteinte clinique et radiologique, de la symptomatologie et de l'évolution clinique de l'ONM.

RÉSULTATS : Une population de 50 patients présentait une ONM à la suite d'un traitement par BP pour ostéoporose, dont 96% étaient des femmes. L'âge moyen au moment de la première consultation était 74,2 ans. Les cofacteurs retrouvés incluaient une mauvaise hygiène bucco-dentaire (89,4%), la présence de carie (69,4%), l'alvéolyse radiographique supérieure à 50 (60,4%). La durée moyenne de traitement par BP était de 7,8 années. L'ONM survenait à la suite d'une avulsion dentaire dans 68% des cas et se situait majoritairement à la mandibule (75,5%). Une consommation de corticoïdes et une hormonothérapie a été retrouvée pour respectivement 46% et 30% des patients.

CONCLUSION : L'étude confirme les principaux facteurs généraux connus et déjà décrits dans la littérature et les recommandations professionnelles tout en insistant sur

d'autres facteurs locaux intéressants comme la survenue de carie ou la présence d'une perte osseuse alvéolaire. L'ensemble de ces données conforte l'idée de la nécessité d'une prise en charge et d'un suivi régulier chez le chirurgien-dentiste pour la prévention et la réalisation des soins carieux et parodontaux dès que nécessaire chez la population ostéoporotique traitée par bisphosphonates.



## 2. INTRODUCTION

L'os est en permanence soumis à un processus de renouvellement et de réparation : le remodelage osseux. L'objet de ce processus, essentiel à la solidité de l'os, est de remplacer l'os ancien et endommagé (microtraumatismes notamment) par un nouvel os néoformé sain.

L'ostéoporose correspond à une accélération pathologique du remodelage osseux avec une balance de remodelage déséquilibré en faveur de la résorption par rapport à l'apposition osseuse. Elle conduit à une perte excessive de la masse osseuse et à des modifications de son architecture. Elle aboutit à une diminution de la résistance osseuse et donc à une augmentation du risque de fractures (1).

En France, selon une étude réalisée en population générale en 2009, la prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée était de 9,7% et augmentait de façon linéaire avec l'âge (2).

Afin de diminuer ce risque, il existe des traitements médicamenteux efficaces : les médicaments anti-résorptifs ou inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO), tels que les bisphosphonates (BP).

Les BP peuvent augmenter efficacement la densité osseuse pour réduire l'incidence des fractures en inhibant l'activité et par conséquent la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes (3). Il existe différentes voies différentes d'administration des BP. Depuis 2006, les bisphosphonates administrés par voie orale les plus utilisés sont l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate<sup>1</sup>. L'administration par voie intraveineuse implique l'ibandronate, le pamidronate ou l'acide zolédronique (4).

Cependant, ce type de traitement peut présenter des effets indésirables, notamment l'ostéonécrose des maxillaires (ONM).

L'altération du remodelage osseux, l'inhibition de l'angiogenèse, la toxicité des tissus mous, l'inflammation, l'infection et l'immunité altérée sont les principales hypothèses étiologiques impliquées dans l'ONM. (5) Des premiers cas ont été décrits au début des années 2000 (6,7).

---

<sup>1</sup> Non remboursé

En 2014, l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) a proposé une définition pour l'ONM : elle repose sur la présence d'une exposition osseuse ou d'une voie d'accès osseuse par une fistule intra-buccale depuis plus de 8 semaines chez un patient ayant reçu ou recevant un traitement IRO et/ou un anti-angiogénique, en l'absence d'antécédent de radiothérapie ou de localisation métastatique osseuse en regard des maxillaires (8).

En 2022, l'AAOMS a aussi proposé une mise à jour quant aux stratégies de diagnostic et de gestion d'une ONM (4).

Par ailleurs, l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) a défini différents stades de la pathologie, en fonction de la clinique, afin d'établir des stratégies thérapeutiques :

- Stade 0, "suspicion d'ONM" : où les symptômes retrouvés sont une douleur dentaire sans cause identifiée, une lourdeur mandibulaire irradiant la jonction temporo-mandibulaire, une douleur du sinus, éventuellement associée à une inflammation locorégionale, une paresthésie ou une dyesthésie (Figure 1) ;



*Figure 1: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 0 de la région antérieure mandibulaire, le patient ne présente pas d'anomalie ou de pathologie endobuccale particulières mais décrit une dyesthésie mandibulaire gauche, iconographie personnelle issus de la consultation pluridisciplinaire de suivi des ONM, CHU de Lille.*

- Stade 1, "ONM focale" : défini par la présence d'os exposé ou nécrotique ou par la présence d'une fistule endobuccale chez des patients par ailleurs asymptomatiques (Figure 2) ;



Figure 2: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 1 avec une suppuration sur le rebord alvéolaire de la zone de la 26, Iconographie personnelle issus de la consultation pluridisciplinaire de suivi des ONM, CHU de Lille

- Stade 2, "ONM diffuse" : défini par la présence d'os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleur et ayant des signes cliniques d'infection (Figure 3) ;

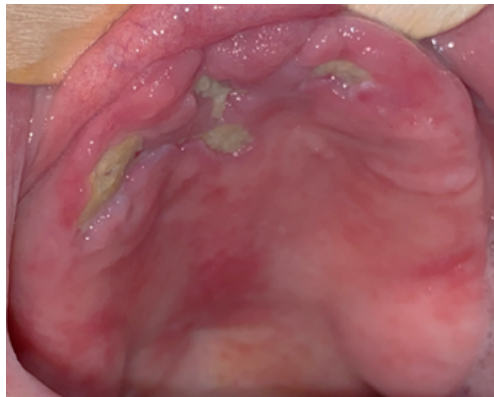
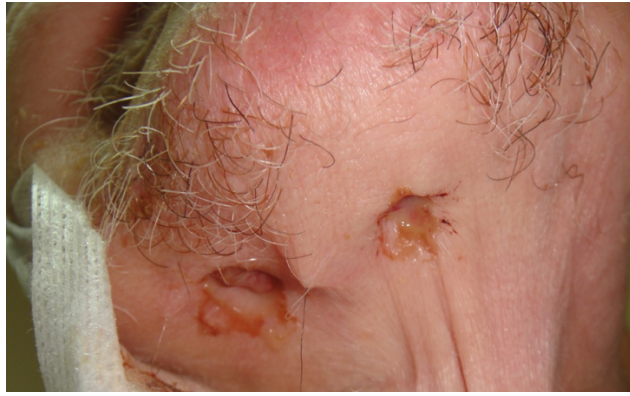


Figure 3: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 2, avec exposition d'os nécrotique au niveau du maxillaire, Iconographie personnelle issus de la consultation pluridisciplinaire de suivi des ONM, CHU de Lille.

- Stade 3, "ONM complexe" : défini par la présence d'os exposé ou nécrotique chez des patients souffrant de douleur, d'infection et d'au moins un élément parmi la liste suivante : fracture pathologique, fistule extra-orale ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule (9) (Figure 4).



*Figure 4: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 3 avec fistulisation cutanée  
Iconographie personnelle issus de la consultation pluridisciplinaire de suivi des ONM, CHU de Lille.*

Le risque de développer une ONM chez les patients atteints de maladies osseuses, telle que l'ostéoporose est très faible, avec une prévalence comprise entre 0,001 et 0,1%.

En comparaison, pour les patients atteints de pathologies tumorales (myélomes, métastases osseuses) exposés à un traitement IRO, la prévalence est comprise entre 0,7% et 6,7% (4). Le risque est plus important pour les patients ayant reçu des IRO à doses oncologiques et exposés à un plus grand nombre de facteurs de risque d'ONM. Cependant, en raison du grand nombre de patients dans le monde atteints de maladies osseuses telle que l'ostéoporose, environ 40% des patients touchés par une ONM sont des patients non atteints de pathologie tumorale (10).

Une ONM pouvant avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie du patient (notamment douleurs, troubles fonctionnels avec altération de la mastication et de la mastication), il est important de repérer les cofacteurs pouvant agir comme facteurs de risque de développer une ONM dans la population ostéoporotique traitée par bisphosphonates.

L'étude menée dans ce manuscrit va s'intéresser dans un premier temps à l'incidence de facteurs de risque parmi ceux déjà décrits dans la littérature, mais aussi d'autres qu'il semblait intéressant de développer.

On retrouve parmi les facteurs de risques généraux des facteurs démographiques, tels que l'âge (11), le sexe (4), la consommation de tabac (12) et l'obésité.

La voie d'administration des BP et la durée de traitement sont également à prendre en compte puisque le risque d'ONM n'est pas le même par voie orale ou intraveineuse (11). Sont également retrouvés les antécédents médicaux (hypertension artérielle, diabète (11), dyslipidémie, dysthyroïdie, maladie cardio-vasculaire (13) , anémie (12), antécédent d'accident vasculo-cérébral (AVC), hypercholestérolémie, reflux gastro-œsophagien (RGO), insuffisance rénale, myélome, néoplasme mammaire, métastases osseuses, pathologie rhumatologique inflammatoire, contexte inflammatoire concomitant) ainsi que les traitements reçus (corticothérapie (14), chimiothérapie (13), radiothérapie (13), hormonothérapie(13), anti-angiogéniques (15), immunosuppresseurs, antiagrégant plaquettaire (12), anticoagulant (12), antihypertenseur, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) antiarythmique, anti-inflammatoire, antalgique, psychotropes).

Puis, parmi les facteurs locaux sont retrouvés l'hygiène bucco-dentaire (16), la présence de foyer infectieux, le port de prothèse (17), l'édentement, les antécédents d'avulsion (4,17), ou encore la localisation de l'ONM (18).

Ainsi, la variabilité de ces cofacteurs explique la grande hétérogénéité des prévalences sur le risque de développer une ONM.

Parmi les facteurs additionnels, nous chercherons à évaluer l'impact de l'alvéolyse radiographique, à défaut de pouvoir évaluer directement le facteur parodontite et sa caractérisation clinique, difficile à étudier ici par le caractère rétrospectif de l'étude (la parodontite étant connue comme facteur aggravant mais finalement peu évaluée dans la littérature).

L'alvéolyse radiographique a été déterminé à l'aide des radiographies à notre disposition et divisée en 2 groupes : les patients dont l'alvéolyse était inférieure à 50% et les patients dont l'alvéolyse était supérieure ou égale à 50%.

En outre, le facteur présence de carie semblait intéressant à étudier. Pour cela, nous avons utilisé des scores d'atteinte carieuse se basant sur la radiographie et précédemment décrit dans la littérature (19) (Tableau 1).

Tableau 1: Score carie dentaire (19)

SCORE CARIE DENTAIRE	
score 0	tissus sains (pas de radioclarité)
score 1	radioclarité touchant la moitié externe de l'émail
score 2	radioclarité s'étendant à la moitié interne de l'émail
score 3	radioclarité atteignant le tiers externe de la dentine
score 4	radioclarité s'étendant aux deux tiers interne de la dentine.

Ainsi, pour évaluer l'impact de ces facteurs généraux et locaux, une étude rétrospective a été menée sur une population bénéficiant d'un traitement par bisphosphonates dans un contexte ostéoporotique et suivis en consultation multidisciplinaire au CHU de Lille pour une ostéonécrose des maxillaires.

La mise en place de cette consultation ayant débuté avant l'apparition de la classification de l'ONM proposée par l'AAOMS, la consultation multidisciplinaire se base sur une autre classification décrite en 2007 par les premiers instigateurs de la consultation pluridisciplinaire du CHU de Lille (13), où l'atteinte clinique mais aussi l'atteinte radiologique sont répertoriées.

Le but de cette étude sera donc d'évaluer au sein d'une population de patients ostéoporotiques traités par BP et ayant présenté une ONM, l'incidence et l'impact de différents cofacteurs généraux et locaux.

### 3. MATÉRIELS ET MÉTHODES

#### 3.1.Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique incluant des patients atteints d'ostéoporose et ayant développé une ostéonécrose des maxillaires induite par les inhibiteurs de la résorption osseuse.

Les données cliniques et radiologiques ont été recueillies lors du suivi en consultation multidisciplinaire au CHU de Lille.

#### 3.2.Population étudiée

Les patients inclus étaient suivis en consultation multidisciplinaire des ostéonécroses des maxillaires au CHU de Lille et devaient avoir pris des bisphosphonates pour une ostéoporose.

Composée d'un rhumatologue, d'un chirurgien-dentiste et d'un chirurgien maxillo-facial, la consultation multidisciplinaire permet de recevoir les patients adressés par leur oncologue, leur rhumatologue, leur dentiste ou leur médecin traitant dès lors qu'il existe une suspicion d'ostéonécrose des maxillaires.

Les patients sont vus tous les 6 mois ou annuellement, en fonction de la sévérité de l'ONM, afin de réaliser un examen clinique avec photographie endo-buccale ainsi qu'un examen radiologique. Les données nominatives ainsi que les stades cliniques et radiologiques sont ensuite consignées dans un fichier sécurisé, à accès restreint aux 3 spécialistes de la consultation et à la responsable de la pharmacovigilance du CHU de Lille pour déclaration au registre. Toutes les données ont été collectées dans un fichier Excel indépendant protégé.

#### 3.3.Critères d'inclusion et de non-inclusion

##### 3.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient suivi en consultation multidisciplinaire au CHU de Lille ;
- Patient ayant bénéficié d'un traitement par bisphosphonates dans un contexte ostéoporotique ;
- Patient atteint d'une ostéonécrose des maxillaires.

### 3.3.2. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Patient sous bisphosphonates pour une indication autre qu'ostéoporotique soit pour une pathologie bénigne (dysplasie fibreuse, ostéogénèse imparfaite) ou maligne (myélome, métastases osseuses) ;
- Patient ayant reçu du Dénosumab<sup>2</sup> ;
- Patient atteint d'ostéonécrose et ne prenant pas de bisphosphonates ;
- Patient opposé à l'utilisation de ses données ;
- Patient mineur.

### 3.4. Recueil des données

Le recueil des données porte sur les patients vu en consultation multidisciplinaire de janvier 2005 à février 2022, et ayant une ostéonécrose des maxillaires avérée, soit un total de 329 dossiers.

Les données recueillies au cours de la consultation étaient les suivantes :

- Caractéristiques démographiques : âge lors de la première consultation, sexe ;
- Consommation éthylo-tabagique ;
- Type d'ostéoporose ;
- Traitement par bisphosphonates : type de molécule reçue, voie d'administration, dose cumulée ;
- La caractérisation de l'ONM : le stade clinique et radiologique initial, la localisation (mandibulaire ou maxillaire), l'évolution des signes cliniques ainsi que la symptomatologie ;
- Extraction dentaire avant l'apparition de l'ONM, acte chirurgical local, antibiotiques pour acte ;

---

<sup>2</sup> Ce traitement est également un IRO mais avec un mode d'action différent, notamment par un effet non rémanent et une absence de séquestration osseuse (comme retrouvée avec les BP).



- L'état dentaire lors de la consultation : édentement, hygiène bucco-dentaire, le score de carie, la présence de foyers infectieux, le port d'une prothèse amovible inadaptée, la présence d'implant ;
- L'alvéolyse radiographique ;
- Antécédents médicaux : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, dysthyroïdie, insuffisance rénale, myélome, néoplasme mammaire, métastases osseuses ... ;
- Traitements par corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie, anti-angiogéniques, immunosuppresseurs, antiagrégant plaquettaire, anticoagulant....

### 3.5. Critères d'évaluation

#### 3.5.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est l'incidence des facteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ostéonécroses des maxillaires liées spécifiquement à la prise de bisphosphonates pour ostéoporose.

Initialement, lors de la consultation multidisciplinaire, chaque ostéonécrose était classée spécifiquement en fonction de l'atteinte clinique (tableau 2) et radiologique (tableau 3) :

*Tableau 2: Classification atteinte clinique initiale (13)*

<b>Atteinte clinique</b>	
<b>A</b>	Absence de dénudation osseuse ou fistule en bouche, absence de suppuration
<b>A bis</b>	Absence de dénudation osseuse, de fistulisation en bouche mais fistulisation à la peau et/ou suppuration
<b>B</b>	Dénudation osseuse ou fistule en bouche
<b>C</b>	Dénudation osseuse ou fistule en bouche + suppuration
<b>D</b>	Dénudation osseuse ou fistule en bouche + suppuration + fistulisation cutanée
<b>s</b>	Douleur, lourdeur, dysesthésies ou engourdissement de la mâchoire
<b>as</b>	Asymptomatique

Tableau 3: Classification atteinte radiologique initiale d'après (13)

<b>Atteinte Radiologique (scanographique)</b>		
<b>0</b>	Absence de condensation	Séquestre sans condensation
<b>I</b>	Ostéocondensation	
<b>II</b>	Ostéocondensation + double contour	
<b>III</b>	Ostéocondensation + séquestre sans double contour	
<b>IV</b>	Ostéocondensation + séquestre + double contour	

Pour les besoins de l'étude, ces classifications ont été regroupées en certaines catégories de la population étudiée, soit à cause d'un manque d'effectifs dans un groupe donné, soit pour tester un facteur en particulier.

Ainsi, concernant l'atteinte clinique, nous avons cherché à déterminer l'incidence des facteurs locaux et généraux sur le degré d'atteinte clinique initiale (Tableau 4).

Tableau 4: Classification selon le degré d'atteinte clinique initiale

<b>Suspicion d'ONM</b>	Ceux n'ayant ni dénudation osseuse, ni suppuration, ni fistule
<b>ONM simple</b>	Ceux ayant uniquement une dénudation osseuse ou une fistule endo-buccale sans dénudation osseuse
<b>ONM compliquée</b>	Ceux ayant une dénudation osseuse, une suppuration et/ou une fistulisation cutanée (exo-buccale)

### 3.5.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires sont la recherche de facteurs locaux et généraux qui influeraient sur la gravité de l'atteinte clinique et radiologique, mais aussi sur la symptomatologie et l'évolution clinique de l'ONM.

Pour la recherche de facteurs locaux et généraux qui influeraient la gravité de l'atteinte clinique initiale, nous avons utilisé la même classification que précédemment (Tableau 4).

Pour la recherche de facteurs locaux et généraux qui influeraient la gravité de l'atteinte radiologique, des regroupements ont été effectués par rapport à la classification initiale (Tableau 3) pour effectuer 2 évaluations :

- Analyse de l'incidence des facteurs locaux et généraux sur la survenue d'un séquestre osseux : comparaison d'un groupe "**absence de séquestre**" avec ostéocondensation seule (groupe I) ou avec double contour (groupe II) versus un groupe "**présence de séquestre**" avec ou sans double contour (groupes IV et III respectivement) ;
- Analyse de l'incidence des facteurs locaux et généraux sur la survenue d'un double contour : comparaison d'un groupe "**sans double contour**" avec ostéocondensation seule (groupe I) ou avec séquestre (groupe III) versus un groupe "**avec double contour**" avec ou sans séquestre (groupes IV et II respectivement).

Pour la recherche de facteurs locaux et généraux qui influeraient sur la symptomatologie, la population a été séparée 2 groupes :

- Patients ayant des symptômes ;
- Patients asymptomatiques.

Pour la recherche de facteurs locaux et généraux qui influeraient l'évolution clinique, la population de l'étude a été séparée en 3 catégories en fonction de l'évolution clinique :

- Évolution favorable ;
- Évolution non favorable ;
- État clinique stable.

L'évolution clinique se base sur le grade d'atteinte clinique lors d'une consultation de suivi à 6 mois afin de savoir s'il y a une amélioration ou une détérioration de l'état clinique par rapport à l'atteinte clinique au moment de la consultation initiale.

### 3.6. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne.

La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. L'association entre les facteurs préexistants et la gravité de l'atteinte clinique initiale a été évaluée à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique <5) pour les variables qualitatives et à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance (ANOVA) pour les variables quantitatives. En cas de résultats significatifs, des tests post hoc 2 à 2 ont été réalisés en appliquant une correction par Bonferroni.

L'association entre les facteurs préexistants et l'évolution clinique a été évaluée à l'aide des mêmes méthodes que pour la gravité de l'atteinte clinique initiale.

L'association entre les facteurs préexistants et la gravité de l'atteinte radiologique initiale (stades I-II vs. III-IV et stades I-III vs. II-IV) a été évaluée à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student pour les variables quantitatives.

L'association entre les facteurs préexistants et la symptomatologie a été évaluée à l'aide des mêmes méthodes que pour la gravité de l'atteinte radiologique initiale.

Aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives avec un effectif <8. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Les taux de significativité compris entre 5% et 10% ont été considérés dans cette étude comme étant une tendance statistique.

### 3.7.Éthique et consentement

Notre étude respecte la méthodologie de référence en vigueur MR-004 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Pour le recueil rétrospectif, une déclaration a été déposée (numéro DEC22-088) (Annexe 1).

Les patients vivants lors de la réalisation de l'étude ont été informés de leur inclusion par courrier postal avec la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données. Celles-ci étaient considérées comme utilisables au-delà d'un mois après l'envoi du courrier et en l'absence d'opposition de la part du patient (Annexe 2).

Pour les patients décédés avant leur inclusion dans l'étude, s'ils n'avaient pas émis d'opposition à l'utilisation de leurs données de leur vivant, les données étaient considérées comme utilisables.

## 4. Résultats

### 4.1. Organigramme d'inclusion des patients

498 patients ont été vus en consultation multidisciplinaire entre juin 2005 et février 2022. Parmi ces patients, 169 ont été exclus de l'étude car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion, notamment s'il y avait un doute sur le diagnostic d'ONM ou si l'ONM n'était pas consécutive à la prise de BP uniquement (prise de Denosumab, autre IRO, ou antiangiogéniques).

Sur les 329 patients ayant une ostéonécrose des maxillaires avérée et ayant pris des bisphosphonates, 279 furent exclus en fonction des critères d'exclusion s'ils étaient sous bisphosphonates pour une autre pathologie que l'ostéoporose.

Finalement, 50 patients ont été retenus pour l'étude (Figure 5).

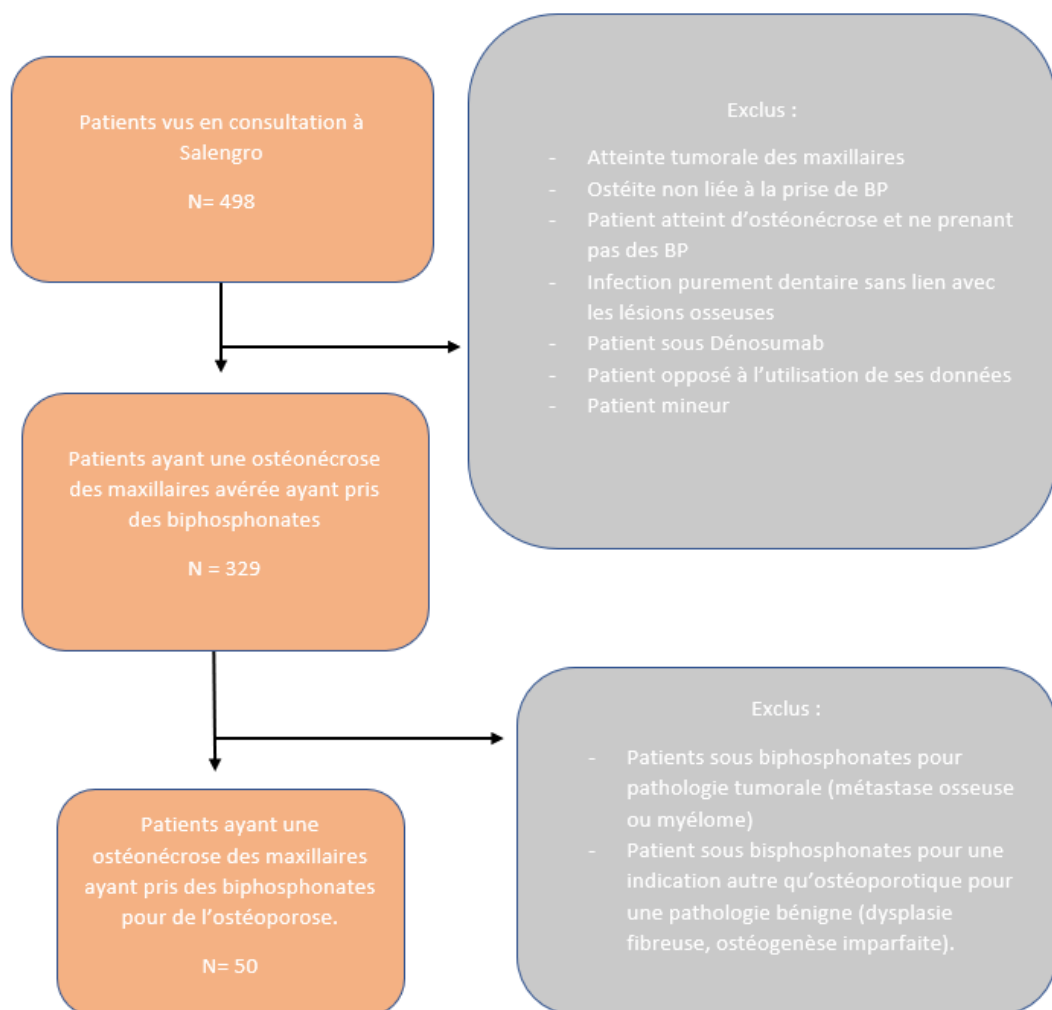


Figure 5: Flow chart

## 4.2. Incidence des facteurs généraux et locaux dans la population étudiée

### 4.2.1. Facteurs généraux

#### 4.2.1.1. Facteurs démographiques

Parmi l'ensemble de la population de l'étude, 48 (96%) étaient des femmes (Figure 6).

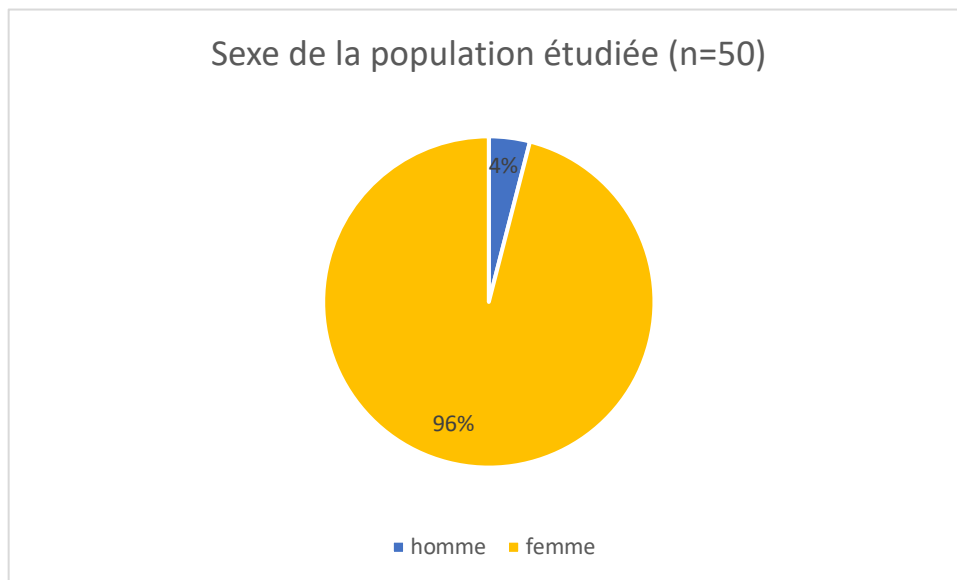


Figure 6: Sexe de la population étudiée (n=50)

L'âge moyen lors de la première consultation était de 74.2 ( $\pm$  9.5) (Figure 7).

### Âge de la population étudiée (n=50)

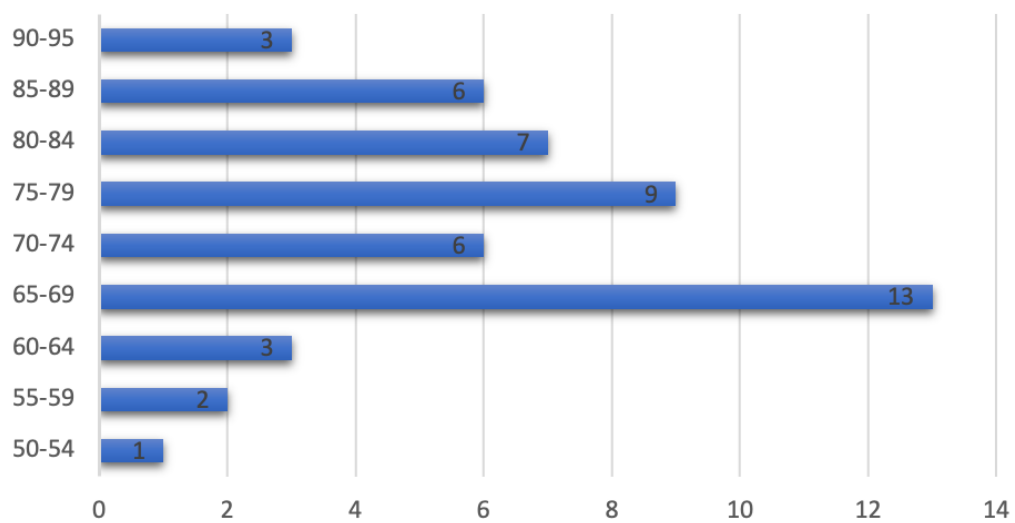


Figure 7: Âge de la population étudiée (n=50)  
(Tranches d'âges / nombre de patients)

Un tabagisme était retrouvé chez 9 (18%) patients (Figure 8).

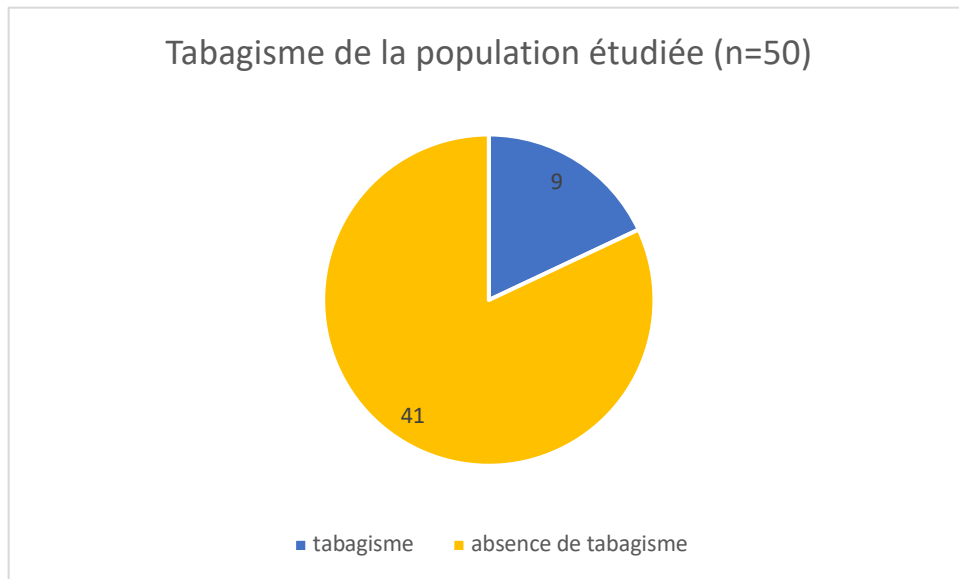


Figure 8: Tabagisme de la population étudiée (n=50)

Parmi la population étudiée, 1 patient (2%) souffrait d'obésité (figure 9).

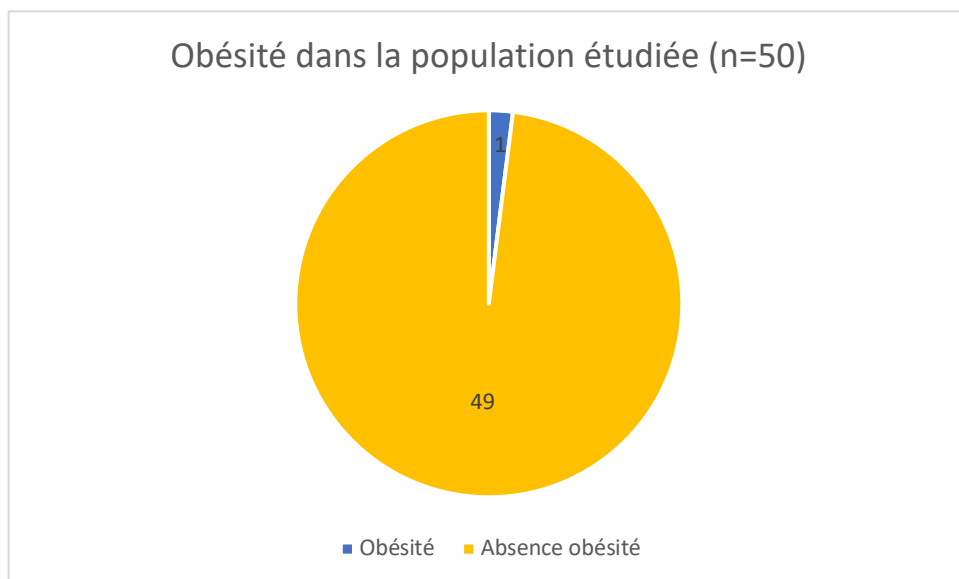


Figure 9: Obésité dans la population étudiée (n=50)

#### 4.2.1.2. Modalités d'administration des BP

Sur l'ensemble de la population, une majorité de patients (58%) a reçu des bisphosphonates par voie orale, 7 (14%) par voie parentérale uniquement et 14 (28%) par voie orale et parentérale (Figure 10).



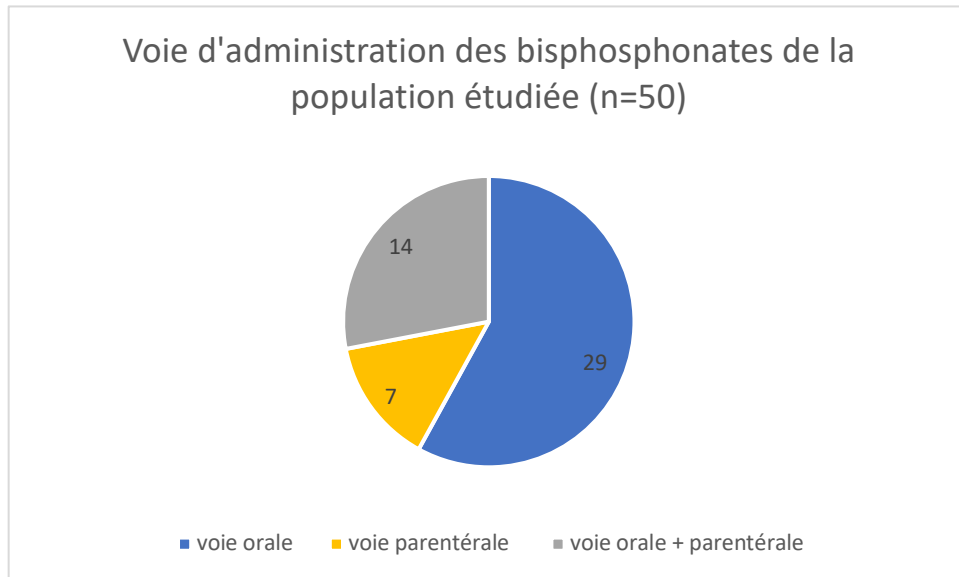


Figure 10: Voie d'administration des bisphosphonates de la population étudiée (n=50)

La durée moyenne de traitement par bisphosphonates était de 7.8 ( $\pm$  3.6) années pour 42 patients de la population étudiée (Figure 11).

L'information sur la durée exacte de traitement n'a pas été accessible pour 8 patients car la prise de bisphosphonates a été initiée de longue date par un praticien généraliste ou par différents praticiens successifs sans que cela soit précisément référencé dans un courrier et/ou que le patient n'en ait pas de souvenir précis.

### Durée du traitement par bisphosphonates en années dans la population étudiée (n=42)

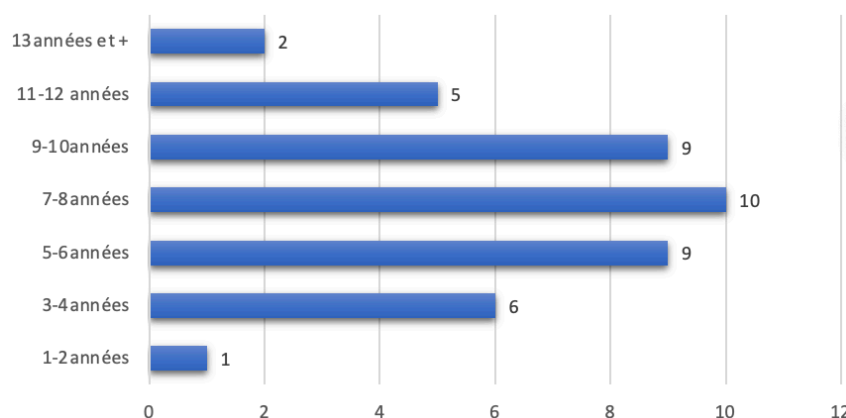


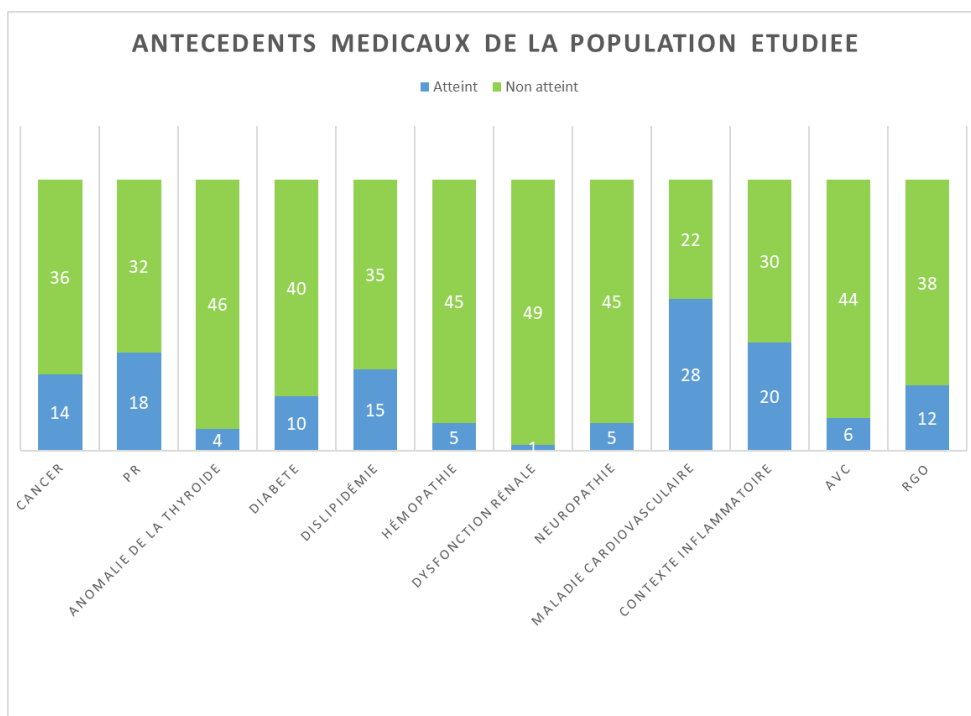
Figure 11: Durée du traitement par bisphosphonates en années dans la population étudiée (n=42)  
(Durée de traitement en années / nombre de patients)

#### 4.2.1.3. Antécédents médicaux et principaux traitements

Parmi l'ensemble de la population, en plus d'une ostéoporose :

- 8 (16.3%) présentaient un néoplasme mammaire, traité ou en cours de traitement ;
- 18 patients (36.0%) avaient une pathologie rhumatoïde inflammatoire ;
- 10 patients (20.0%) présentaient un diabète ;
- 4 patients (8.0%) avaient d'une hypothyroïdie ;
- 14 patients présentaient une cardiopathie (28.0%) ;
- 4 patients (8.0%) souffraient d'anémie ;
- 14 patients (28.0%) souffraient d'hypertension artérielle ;
- 6 patients (12%) présentaient un antécédent d'AVC ;
- 5 patients (10.0%) présentaient une neuropathie ;
- 12 patients (24.0%) souffraient de RGO ;
- 15 patients (30.0%) souffraient de dyslipidémie, dont 11 (22.0%) présentaient une hypercholestérolémie ;
- 20 patients (40.0%) présentaient un contexte inflammatoire concomitant tel que l'arthrose, gonarthrose, inflammation de la vésicule biliaire (Figure 12).

Par ailleurs, parmi les 50 patients de l'étude, 32 (64%) patients étaient traités pour une ostéoporose non fracturaire et 18 (36%) patients pour une ostéoporose fracturaire.



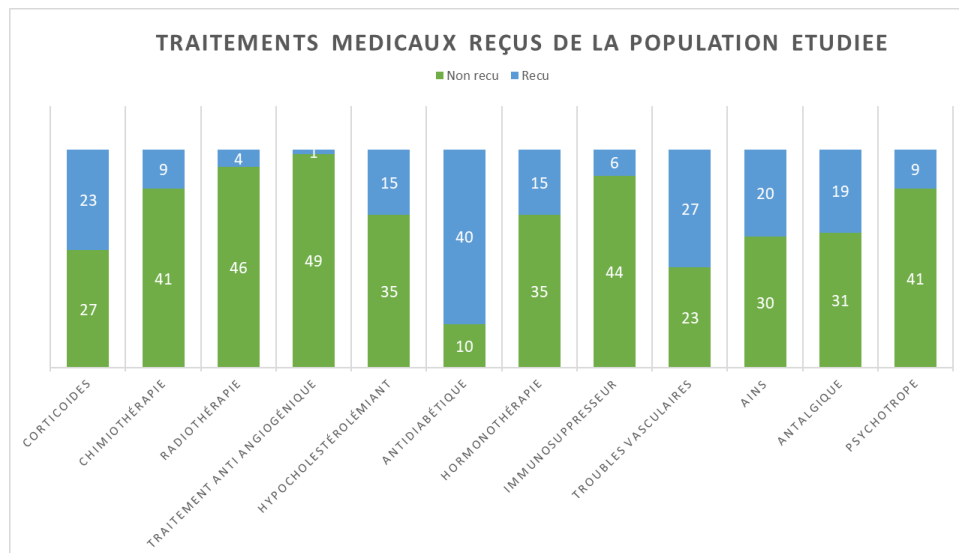
**Figure 12: Antécédents médicaux de la population étudiée (n=50)**

- Le groupe cancer compte les patients ayant eu au moins l'une des pathologies suivantes : myélome multiple (n=2), néoplasme mammaire (n=8), métastases osseuses (n=2), ainsi que cancers maxillo-faciaux (n=2) ;
- Les hémopathies prennent en compte les patients ayant eu une leucopénie (n=1) et/ou une anémie (n=4) ;
- Les maladies cardio-vasculaires comprennent les patients ayant eu une hypertension artérielle (n=14) et/ou une cardiopathie (n=14).

Parmi les 50 patients de l'étude, en plus d'un traitement par bisphosphonates :

- 23 patients (46.0%) ont pris des corticoïdes ;
- 9 patients (18.0%) ont subi une chimiothérapie ;
- 4 patients (8.0%) ont subi une radiothérapie ;
- Un traitement par immunosuppresseurs a été retrouvé chez 6 patients (12.0%) ;
- 15 patients (30.0%) ont eu une hormonothérapie, dont 6 (12%) ont reçu des œstrogènes ;
- 12 patients (24.0%) étaient sous antiagrégant plaquettaire et 8 (16.0%) étaient sous anticoagulant ;
- 14 patients (28.0%) étaient sous antihypertenseur, 2 patients (4.0%) étaient sous anti-arythmique ;
- 6 patients (12.0%) étaient sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), 3 patients (6.0%) étaient sous diurétique ;
- 20 patients (40.0%) étaient sous anti-inflammatoire non stéroïdien ;

- 15 patients (30.0%) étaient sous hypocholestérolémiant ;
- 10 patients (20.0%) étaient sous antidiabétique ;
- 19 (38.0%) étaient sous antalgiques ;
- 9 patients étaient sous psychotropes dont 6 (12.0%) étaient sous anti-anxiolytiques et 5 (10.0%) étaient sous antidépresseurs (Figure 13).



**Figure 13: Traitements médicaux reçus de la population étudiée (n=50)**

- Les psychotropes comprennent les anxiolytiques (n=6) et les antidépresseurs (n=5)
- Les troubles vasculaires comprennent les antiagrégants plaquettaires (n=12), les antihypertenseurs (n=14), les anticoagulants (n=8), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (n=6), les diurétiques (n=3) ainsi que les anti arythmiques (n=2)
- L'hormonothérapie comprend les anti-aromatases

#### 4.2.2. Facteurs locaux

##### 4.2.2.1. Situation à risque infectieux potentiel

Lors de la première consultation, 42 (89.4 %) patients présentaient une mauvaise hygiène bucco-dentaire parmi 47 patients (Figure 14).

L'information n'a pas été retranscrite dans les comptes rendus médicaux pour 3 patients.

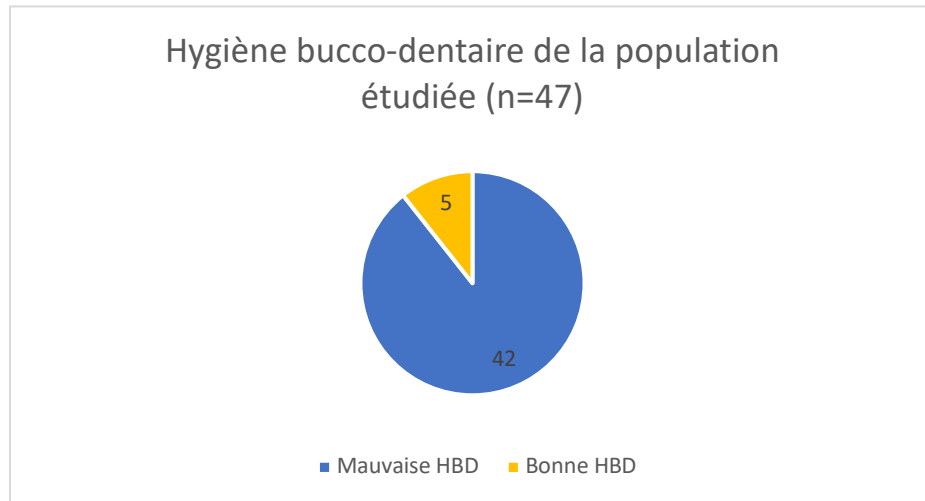


Figure 14: Hygiène bucco-dentaire de la population étudiée (n=47)

Parmi 49 patients, la présence de caries a été observé chez 34 (69,4%) d'entre eux (Figure 15). L'examen radiologique n'a pas été concluant pour 1 patient, ne permettant pas de déterminer avec précision l'évaluation radiologique de l'indice carieux.

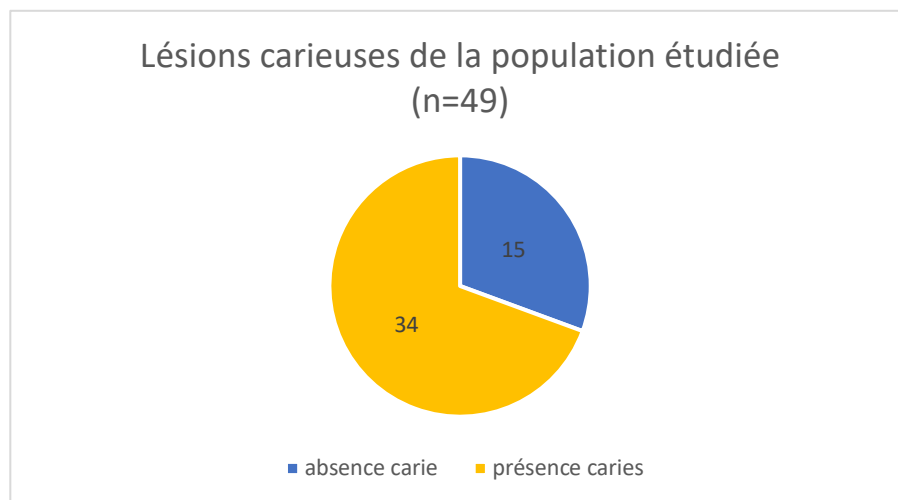


Figure 15: Lésions carieuses de la population étudiée (n=49)

Parmi la population (n=34) présentant des lésions carieuses, celles-ci ont été classées en fonction du degré d'atteinte carieuse à l'aide d'un score se basant sur la radiographie (Tableau 1) :

- 3 (6.1%) patients présentaient un score 1 ;
- 5 (10.2%) présentaient un score 2 ;
- 5 (10.2%) présentaient un score 3 ;
- 21 (42.9%) présentaient un score 4 (Figure 16).

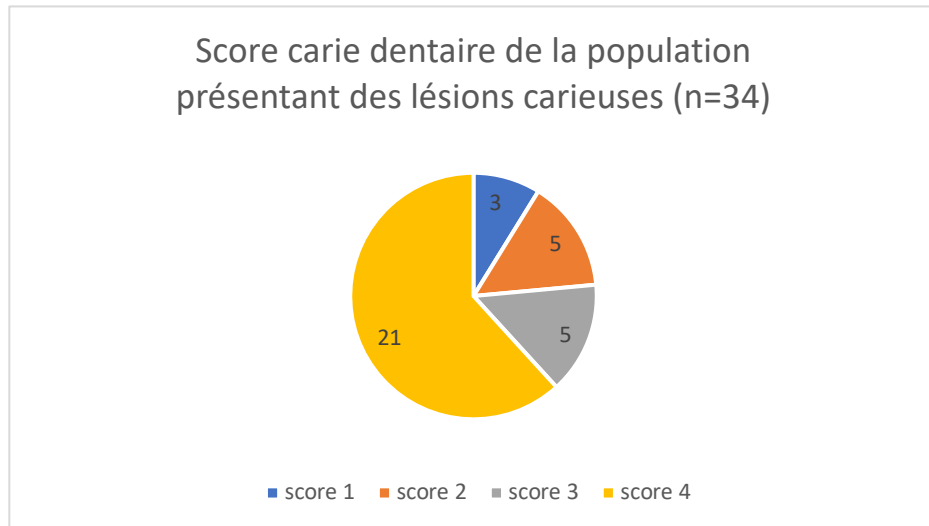


Figure 16: Score carie dentaire de la population présentant des lésions carieuses (n=34)

#### 4.2.2.2. Foyer infectieux

La présence de foyer infectieux a été observée chez 35 (74.5%) patients (Figure 17). L'examen radiologique et la consultation des comptes rendus médicaux n'ont pas été concluants pour 3 patients, ne permettant pas de déterminer ou d'infirmar la présence de potentiel foyer infectieux.

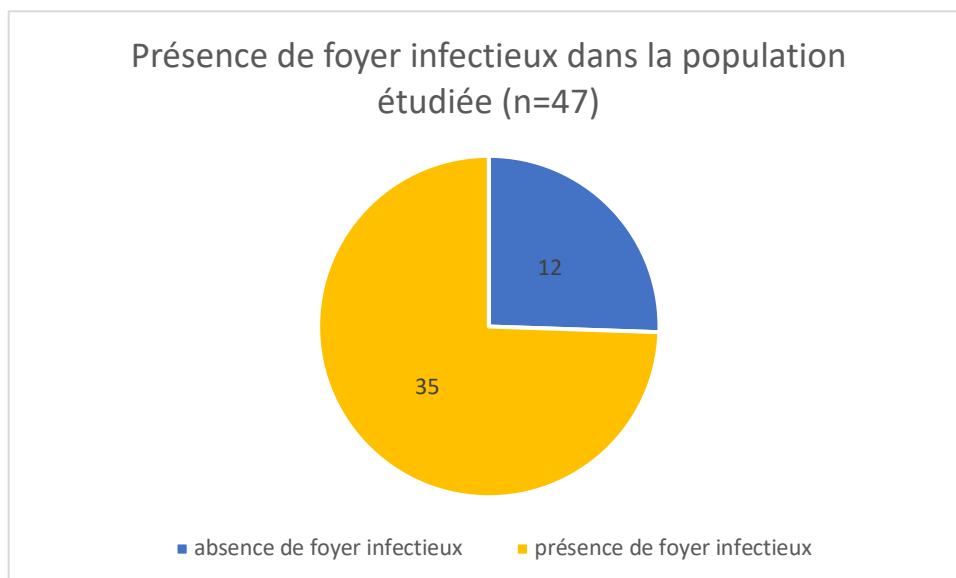


Figure 17: Présence de foyer infectieux dans la population étudiée (n=47)

#### 4.2.2.3. Alvéolyse radiographique

À l'aide des radiographies à disposition, une alvéolyse radiographique supérieure à 50% a majoritairement été observée dans la population étudiée (60.4% des patients). 15 (31,3%) patients présentaient une alvéolyse radiographique entre 15 et 33%, et 4 (8,3%) patients avaient une alvéolyse supérieure à 15% (Figure 18).

L'examen radiologique n'a pas été suffisamment exhaustif pour 2 patients, ne permettant pas de déterminer avec précision l'alvéolyse radiographique.

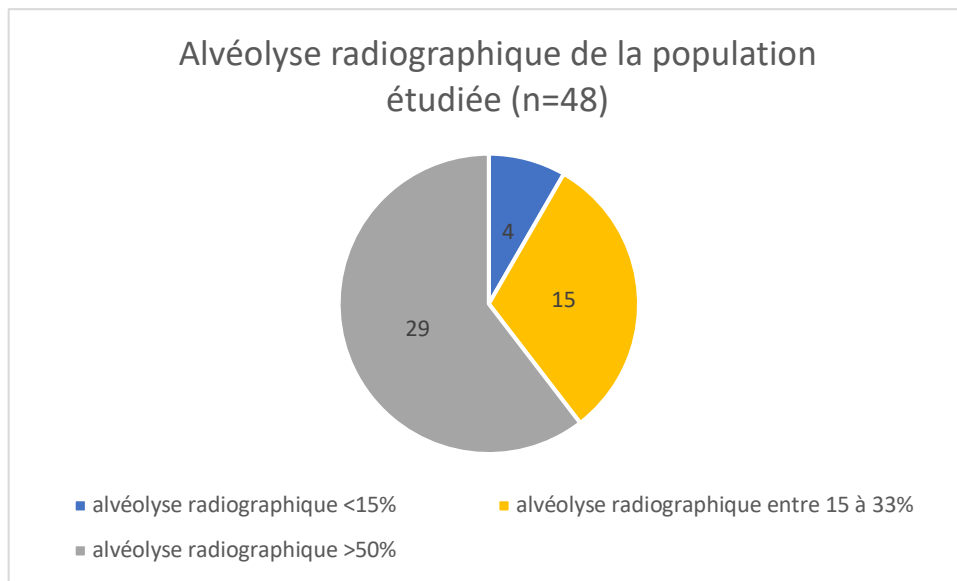


Figure 18: Alvéolyse radiographique de la population étudiée (n=48)

#### 4.2.2.4. Édentement et prothèse

Concernant l'état d'édentement, 3 (6.1%) patients présentaient un édentement complet, et 46 (93.9%) un édentement partiel (Figure 19).

L'examen radiologique n'a pas été concluant pour 1 patient, ne permettant pas de déterminer avec précision l'édentement.

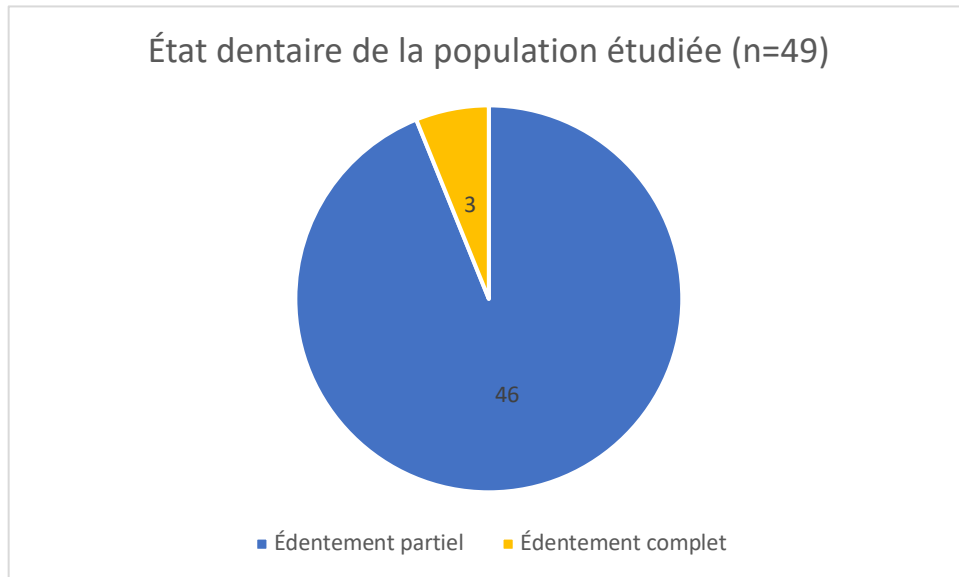


Figure 19: État dentaire de la population étudiée (n=49)

Le port d'une prothèse amovible inadaptée a été observé chez 7 (16.3%) patients (Figure 20). L'information sur le port effectif d'une éventuelle prothèse et sur la stabilité prothétique n'a pas été retranscrite dans les comptes rendus médicaux pour 7 patients.

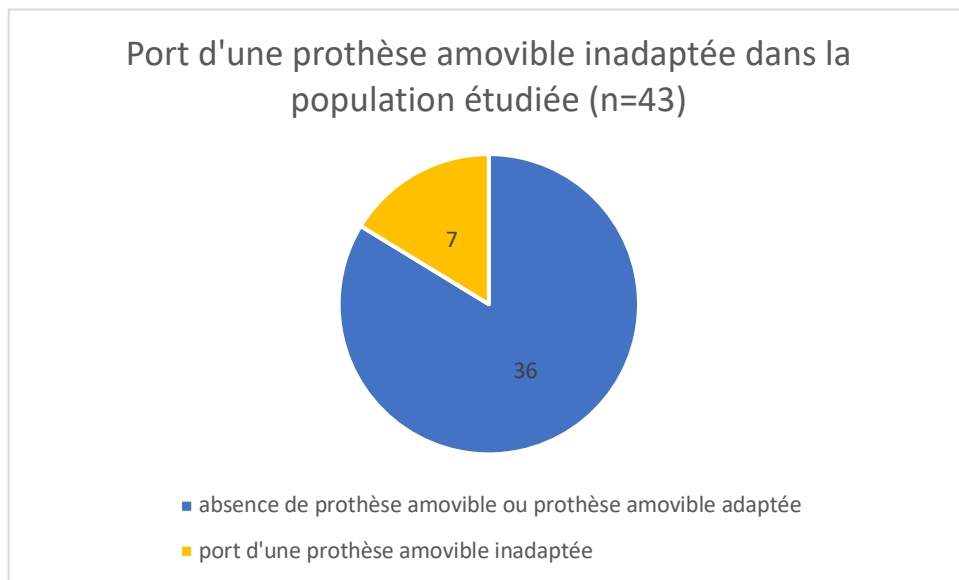


Figure 20: Port d'une prothèse amovible inadaptée dans la population étudiée (n=43)

De plus, la présence d'implants dentaires a été observé chez 3 (6.3%) patients (Figure 21). L'examen radiologique et les comptes rendus médicaux n'étaient pas suffisamment exhaustifs pour déterminer la présence ou non d'implant pour 2 patients.



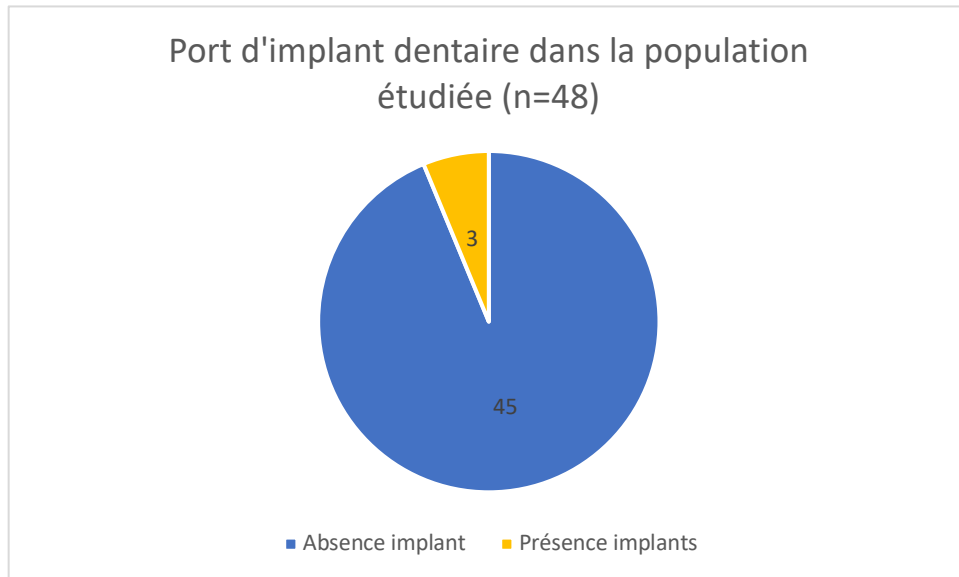


Figure 21: Port d'implant dentaire dans la population étudiée (n=48)

#### 4.2.2.5. Antécédent d'avulsion

L'ONM survenait à la suite d'une avulsion dentaire chez 34 (68%) patients, l'étiologie est inconnue pour 16 (32%) patients (Figure 15).

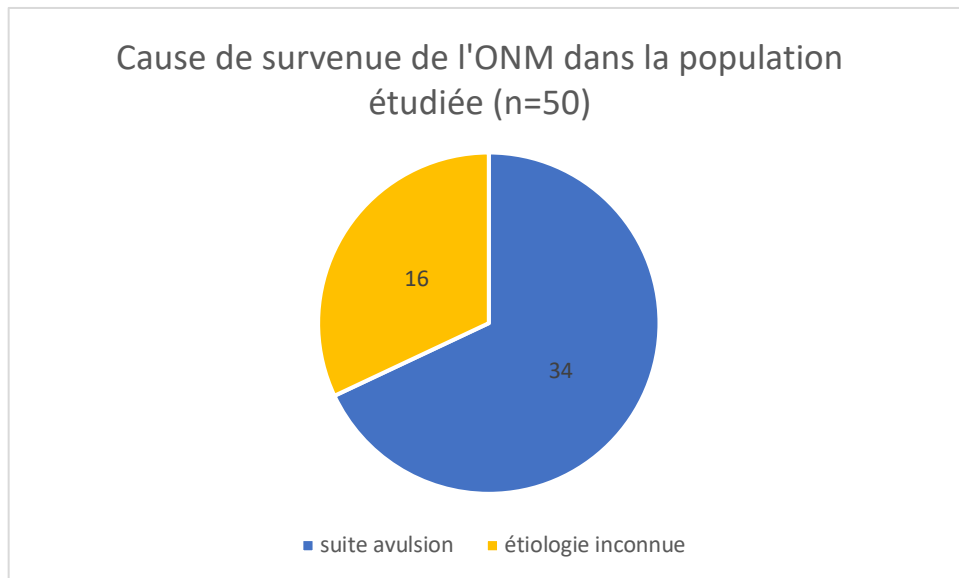


Figure 22: ONM survenue à la suite d'une avulsion dentaire dans la population étudiée (n=50)

### 4.3. Caractérisation de l'ONM

#### 4.3.1. Localisation

La localisation de l'ONM était majoritairement mandibulaire (75.5%) (Figure 23).

L'examen radiologique et la consultation des comptes rendus médicaux n'ont pas été suffisamment exhaustifs pour 1 patient, ne permettant pas de déterminer la localisation de l'ONM.

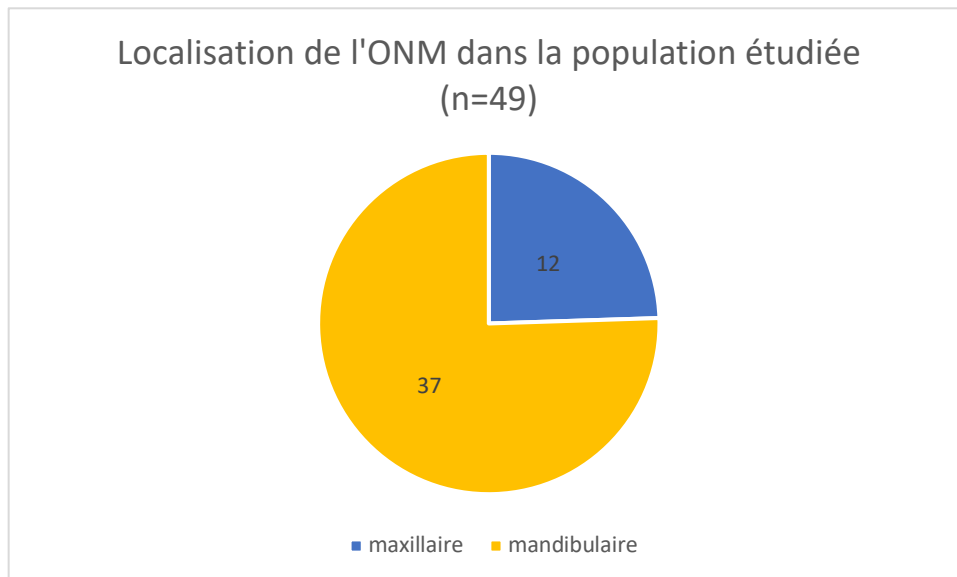


Figure 23: Localisation de l'ONM dans la population étudiée (n=49)

#### 4.3.2. Atteinte clinique

Concernant l'atteinte clinique initiale, divisée ici en 3 groupes, parmi l'ensemble de la population étudiée (n=50) :

- 13 (26.0%) patients présentaient une « suspicion d'ONM » ;
- 24 (48.0%) patients souffraient d'une « ONM simple » ;
- 13 (26.0%) patients souffraient d'une « ONM compliqué » (Figure 24).

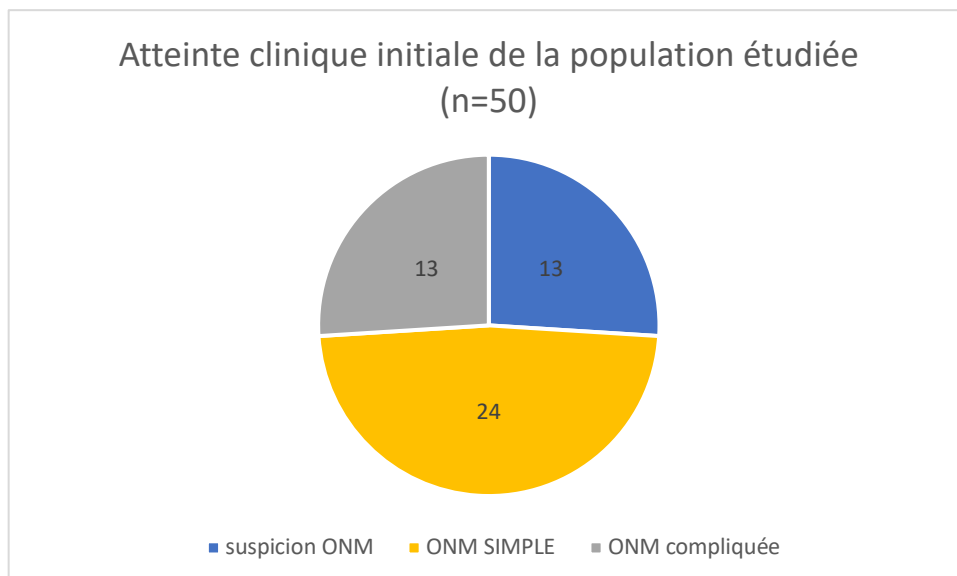


Figure 24: Atteinte clinique initiale de la population étudiée (n=50)

Ainsi, lors de la consultation initiale les patients présentaient majoritairement (48%) une dénudation osseuse ou une fistule en bouche mais sans suppuration ou fistulisation cutanée.

### 4.3.3. Atteinte radiologique

Pour ce qui est de l'atteinte radiologique initiale, divisée ici en 5 groupes (Tableau 5), parmi 47 patients (Figure 25):

- 6 (12.8) % faisaient partie du groupe 0 = absence de condensation
- 10 (21.3%) du groupe I = Ostéocondensation
- 6 (12.8%) du groupe II = Ostéocondensation + double contour
- 16 (34.0%) du groupe III = Ostéocondensation + séquestre sans double contour
- 9 (19.1%) du groupe IV = Ostéocondensation + séquestre + double contour.

L'examen radiologique et la consultation des comptes rendus médicaux n'ont pas été concluants pour 3 patients, ne permettant pas de déterminer l'atteinte radiologique initiale.

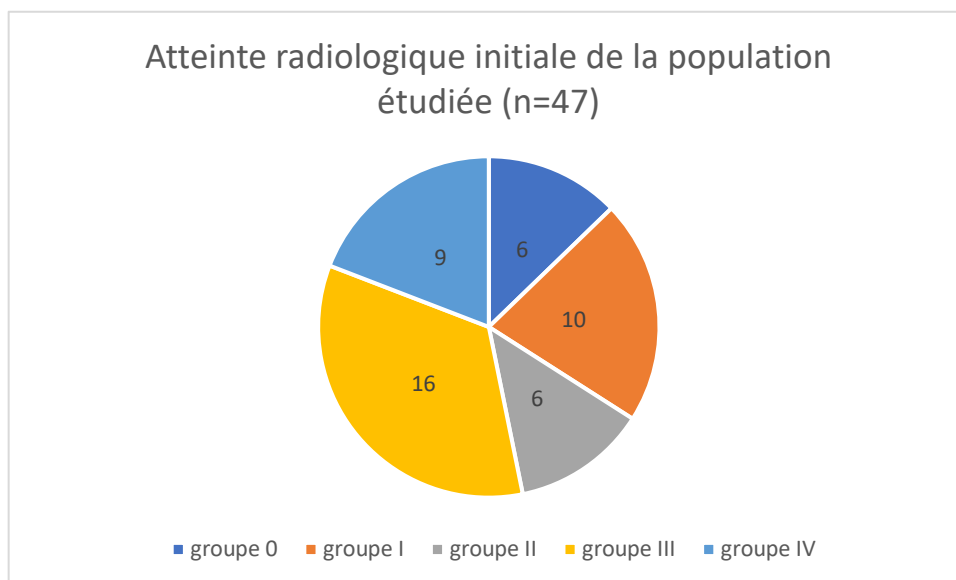


Figure 25: Atteinte radiologique initiale de la population étudiée (n=47)

#### 4.3.4. Symptomatologie et évolution clinique

Parmi 42 patients, 29 (69.0%) patients présentaient une symptomatologie lors de la première consultation (Figure 26).

La consultation des comptes rendus médicaux n'a pas été concluante pour 8 patients, la symptomatologie n'ayant pas pu être déterminée dans la classification de l'ONM à notre disposition (Tableau 2).

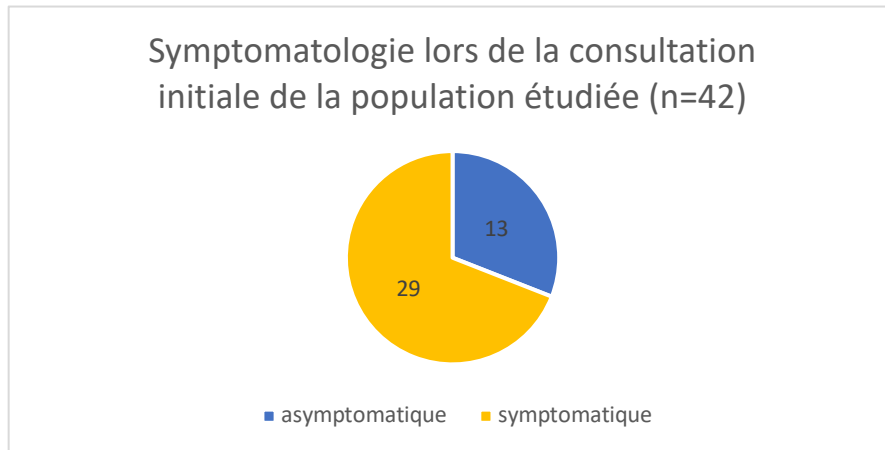


Figure 26: Symptomatologie lors de la consultation initiale de la population étudiée (n=42)

De plus, l'évolution clinique a été favorable pour 23 (54.8%) d'entre eux, non favorable pour 8 (19.0%) patients et est restée stable pour 11 (26.2%) sujets de l'étude (Figure 27). La consultation des comptes rendus médicaux n'a pas été concluante pour 8 patients, dont le suivi de l'atteinte clinique n'a pas pu être déterminé (patients perdus de vue, décédés...)

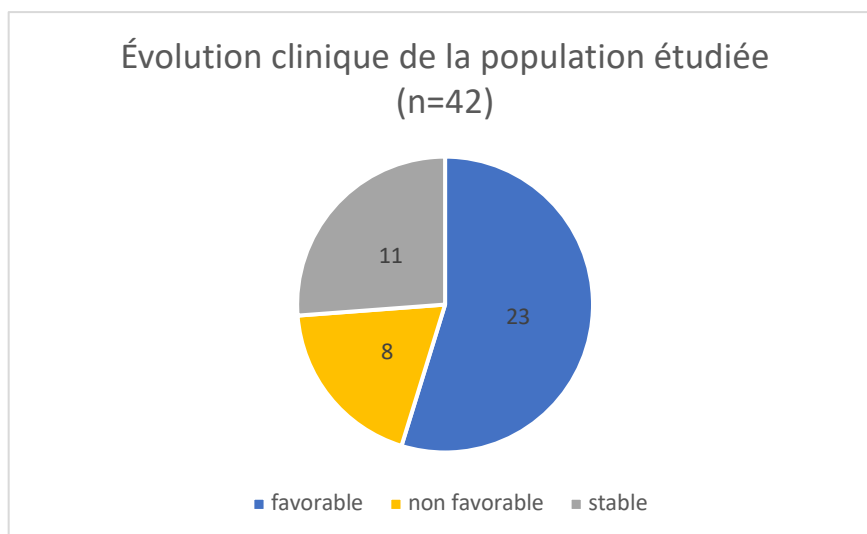


Figure 27: Évolution clinique de la population étudiée (n=42)

#### 4.4. Influence des facteurs généraux et locaux sur la gravité de l'atteinte clinique initiale.

Pour rappel, la population a été séparée en 3 groupes (Tableau 4) :

- Ceux avec une « suspicion d'ONM » ;
- Ceux avec une « ONM simple » ;
- Ceux avec une « ONM compliquée ».

Seuls certains facteurs généraux et locaux n'ont pu être testés du fait d'effectifs insuffisants dans les sous-groupes analysés. Nous ne détaillerons donc que les résultats significatifs ou présentant une tendance statistique. L'ensemble des résultats, ainsi que la réalisation de tests statistiques ou non, est représenté en annexe (annexes 3, 4 et 5).

##### 4.4.1. Facteurs généraux

###### - **Tabac :**

Parmi le groupe «suspicion d'ONM», la majorité des patients ne consomment pas de tabac avec seuls 15% des patients déclarant fumer.

En revanche, dans le groupe «ONM simple», une significativement plus forte proportion de patients déclare fumer (29%), soit une tendance à près de 2 fois plus de patients ( $p=0,065$ )

Cependant, dans le groupe «ONM compliquée», cette différence significative n'est plus observée avec la totalité (100%) des patients qui déclare ne pas fumer (NS ;  $p=0,065$ ) (Figure 28).

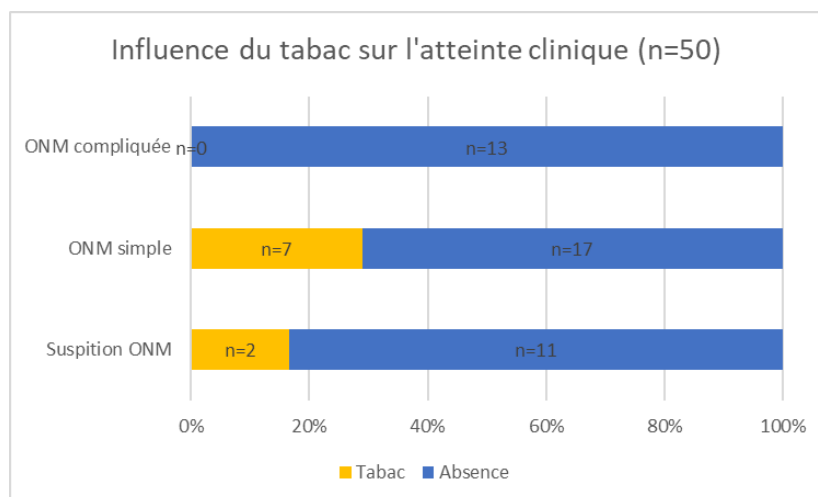


Figure 28: Influence du tabac sur l'atteinte clinique dans la population étudiée (n=50)

- **Néoplasme mammaire**

Parmi le groupe « suspicion d'ONM », 33% des patients présentent un néoplasme mammaire.

Par ailleurs, dans le groupe « ONM simple », environ 17% des patients présentent un néoplasme mammaire.

En revanche, parmi le groupe « ONM compliquée », aucun patient ne présente de néoplasme mammaire (NS,  $p=0,087$ ) (Figure 29).

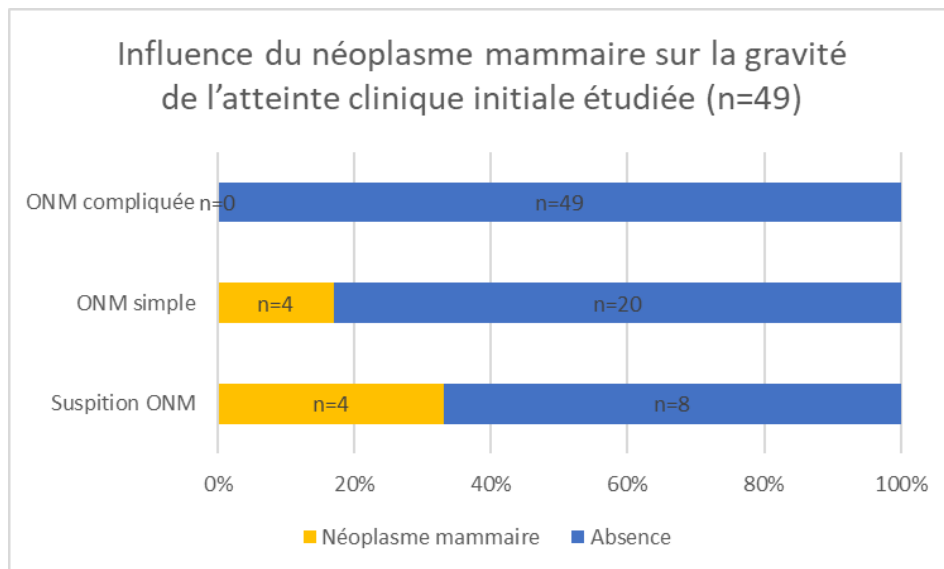


Figure 29: Influence du néoplasme mammaire sur la gravité de l'atteinte clinique initiale dans la population étudiée (n=49)

- **Diabète :**

Parmi le groupe « suspicion d'ONM », aucun patient n'est atteint de diabète.

En revanche, dans le groupe « ONM simple », 33% des patients souffrent de diabète.

Par ailleurs, parmi le groupe « ONM compliquée », on retrouve 15% de patients atteints de diabète (Figure 30).

Ainsi, on retrouve une tendance à une proportion plus importante de patients atteints de diabète parmi les groupes avec une ONM simple ou compliquée par rapport au groupe « suspicion d'ONM » (NS,  $p=0,055$ ).

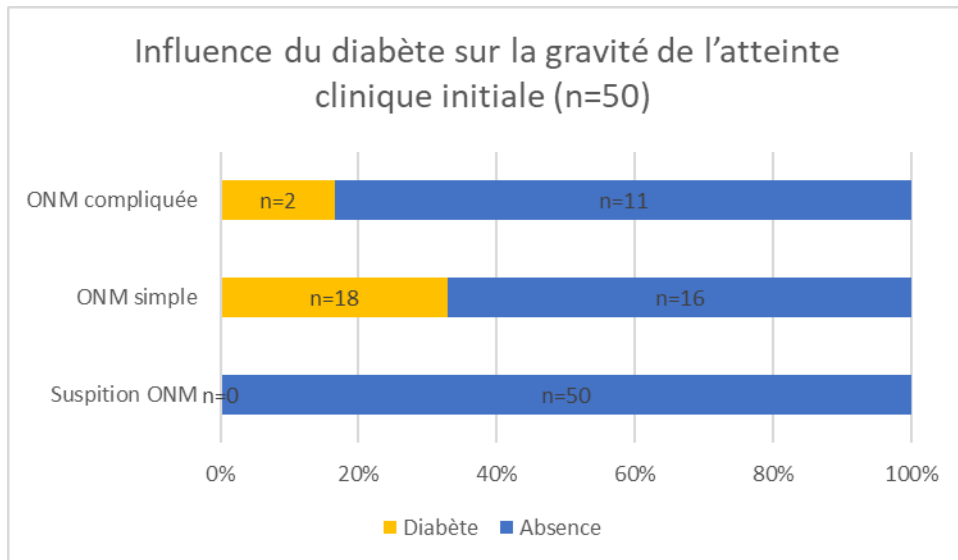


Figure 30: Influence du diabète sur la gravité de l'atteinte clinique initiale dans la population étudiée (n=50)

- **Anticoagulant :**

Parmi le groupe « suspicion d'ONM », aucun patient n'avait pris des anticoagulants.

En revanche, dans le groupe « ONM simple », 12,5% des patients avaient eu recours aux anticoagulants.

De plus, parmi le groupe « ONM compliquée », on retrouve une plus forte proportion de patients (38,5%) ayant pris des anticoagulants (Figure 31).

Ainsi, avec le test global de Fisher exact, on observe une tendance à une proportion plus importante de patients prenant des anticoagulants parmi les populations avec une ONM simple ou compliquée par rapport à la population avec suspicion d'ONM.

Cependant, cette différence n'est pas significative avec les tests de comparaisons 2 à 2 Fisher exact (p-value entre 0,12 et 1.00).

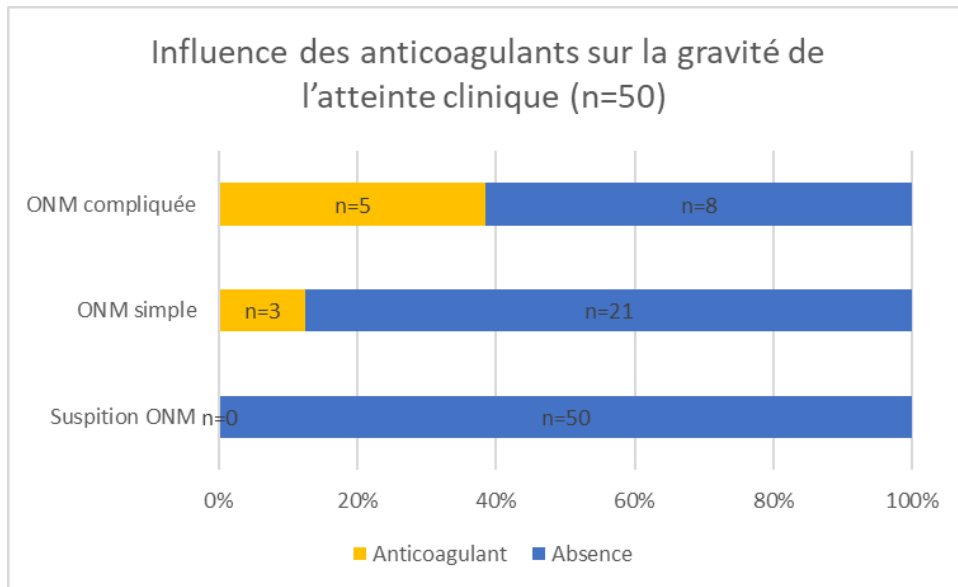


Figure 31: Influence des anticoagulants sur la gravité de l'atteinte clinique dans la population étudiée (n=50)

#### 4.4.2. Facteurs locaux

##### - L'alvéolyse radiographique

Parmi le groupe « suspicion d'ONM », plus de la moitié des patients (58%) présente une alvéolyse radiographique supérieure à 50%. De plus, dans le groupe « ONM simple », 48% des patients présentent une alvéolyse radiographique supérieure à 50%.

En revanche, dans le groupe « ONM compliquée », une plus forte proportion de patients (85%) présente une alvéolyse radiographique, soit une tendance à une augmentation de 77% de patients par rapport à la population avec suspicion d'ONM (NS,  $p=0,096$ ) (Figure 32).

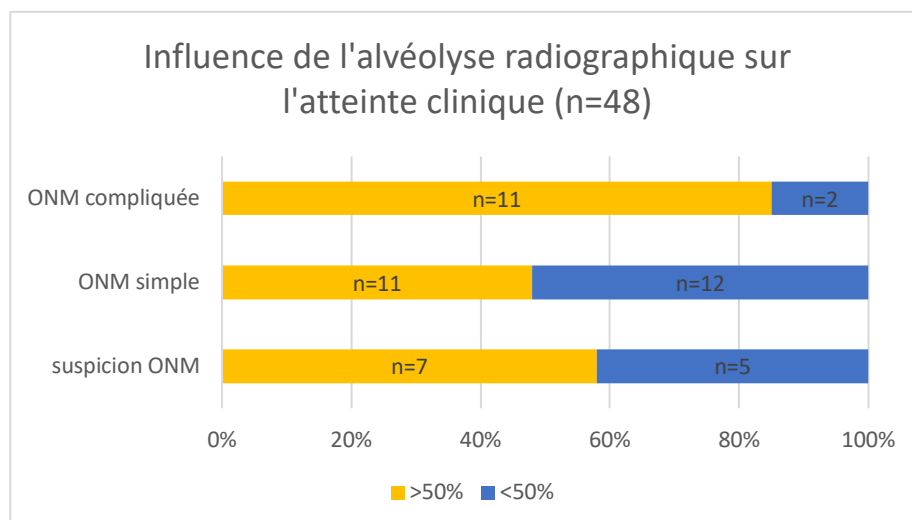


Figure 32: Influence de l'alvéolyse radiographique sur l'atteinte clinique dans la population étudiée (n=48)



## 4.5. Influence des facteurs généraux et locaux sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale

Seuls certains facteurs généraux et locaux n'ont pu être testés du fait d'effectifs insuffisants dans les sous-groupes analysés. Nous ne détaillerons donc que les résultats significatifs ou présentant une tendance statistique. L'ensemble des résultats, ainsi que la réalisation de tests statistiques ou non, est représenté en annexe (Annexes 3, 4 et 5).

### 4.5.1. Influence sur la présence radiologique d'un séquestre osseux

La population de l'étude a été séparée en 2 catégories en fonction de la présence radiologique d'un séquestre osseux :

- Ceux ayant une ostéocondensation seule ou une ostéocondensation avec un double contour = groupe "absence de séquestre" ;
- Ceux ayant une ostéocondensation associée à un séquestre avec ou sans double contour = groupe "présence de séquestre".

#### 4.5.1.1. Facteurs généraux

##### - **Hypercholestérolémie**

Dans le groupe sans séquestre osseux radiologique, aucun patient ne souffrait d'hypercholestérolémie.

A l'inverse, dans le groupe avec séquestre osseux radiologique, 32 % des patients souffraient d'hypercholestérolémie, soit une proportion significativement plus importante ( $p=0,014$ ) (Figure 33).

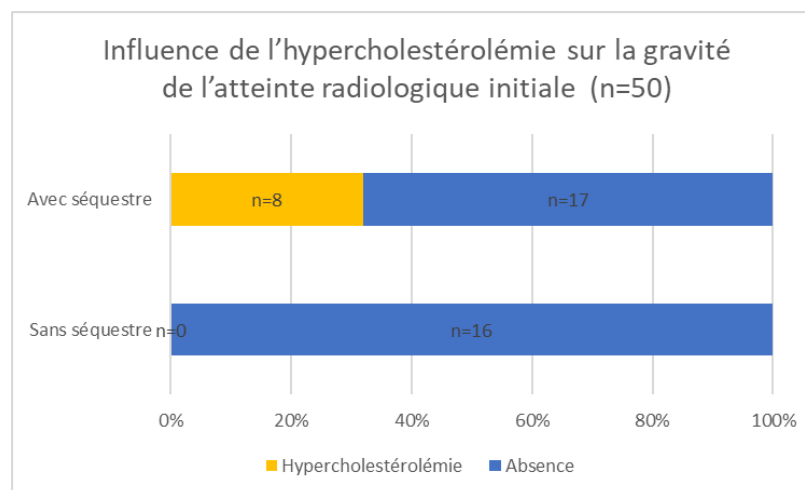


Figure 33: Influence de l'hypercholestérolémie sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=50)

#### - Antalgiques

Dans le groupe sans séquestre osseux radiologique, la majorité des patients n'ont pas recours à la prise d'ATG avec seuls 12,5% des patients déclarant en consommer.

A l'inverse, dans le groupe avec séquestre osseux radiologique, une plus forte proportion de patients a recouru à la prise d'ATG (48%), soit significativement 4 fois plus de patients ( $p = 0,019$ ) (Figure 34).

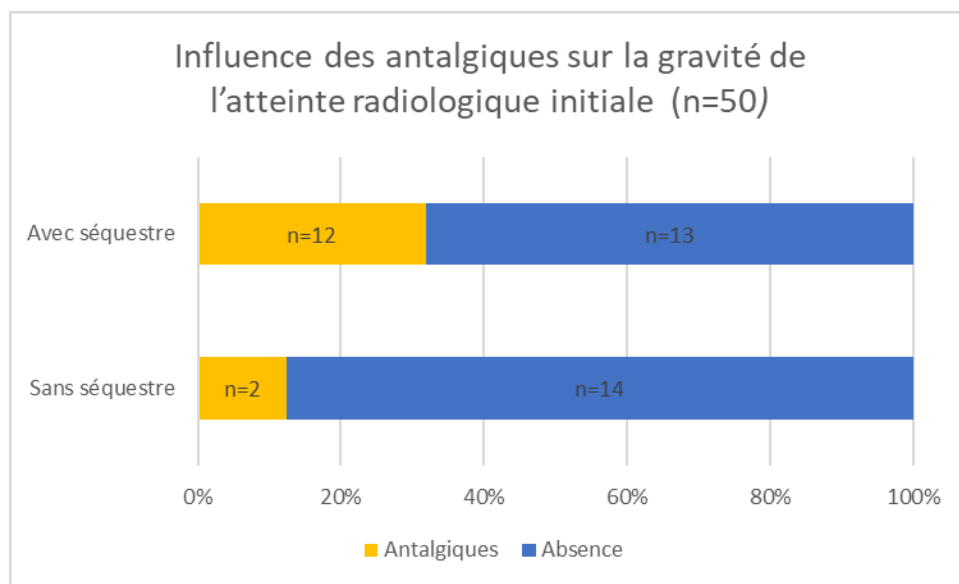


Figure 34: Influence des antalgiques sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=50)

#### 4.5.2. Influence sur la présence radiologique d'un double contour cortical

Pour rappel, la population de l'étude a été séparée en 3 catégories en fonction de la présence radiologique d'un double contour cortical :

- Ceux ayant une ostéocondensation seule ou/et avec un séquestre sans double contour = groupe "sans double contour" ;
- Ceux ayant une ostéocondensation avec double contour et/ou avec un séquestre = groupe "avec double contour".

#### 4.5.2.1. Facteurs généraux

##### - Corticoïdes

Dans le groupe « sans double contour », la majorité des personnes (65%) ont déclaré ne pas avoir eu recours à la prise de corticoïdes avec seuls 35% déclarant en consommer.

En revanche, dans le groupe « avec double contour », une plus forte proportion de personnes a eu recours aux corticoïdes (67%), soit significativement une augmentation de 91% donc presque 2 fois plus de patients (p-value = 0,047) (Figure 35).

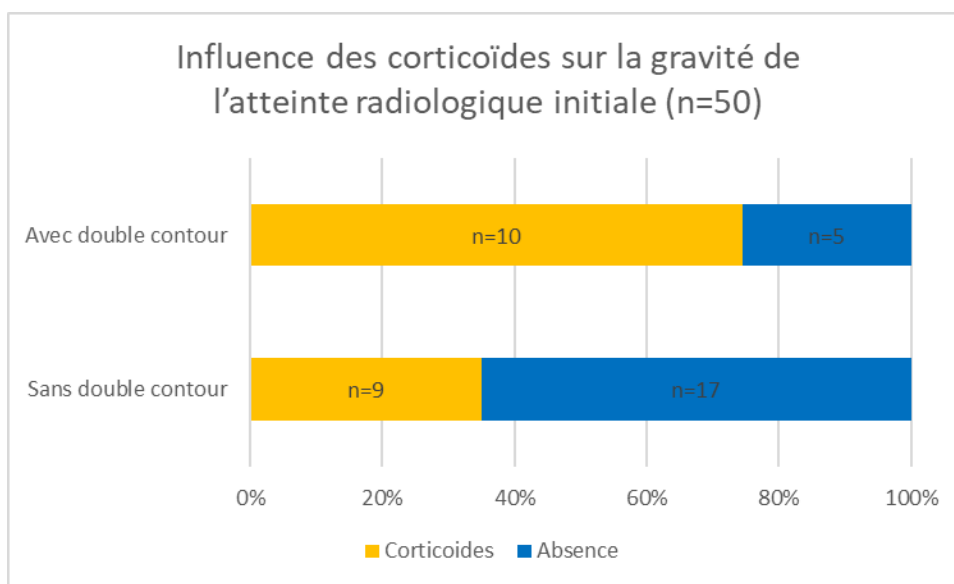


Figure 35: Influence des corticoïdes sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=50)

#### 4.5.2.2. Caractérisation de l'ONM

##### - Localisation

Dans le groupe « sans double contour », 69% des patients souffraient d'une ONM localisée à la mandibule (contre 31% localisée au maxillaire).

En revanche, dans le groupe « avec double contour », 100% des patients ont une ONM localisée à la mandibule, soit une augmentation significative de 44% (p-value = 0,034) (Figure 36).

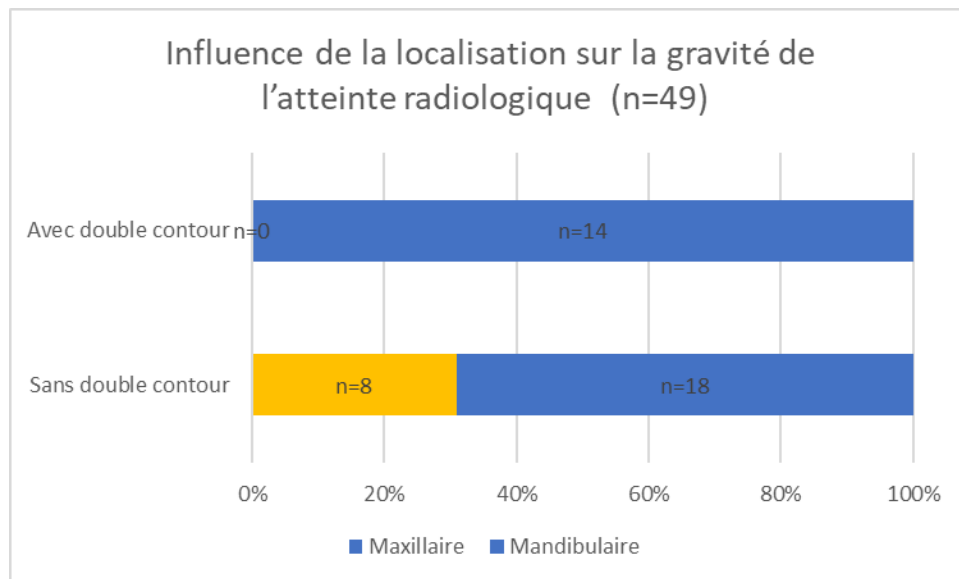


Figure 36: Influence de la localisation sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=49)

#### 4.6. Influence des facteurs généraux et locaux sur la symptomatologie douloureuse

Seuls certains facteurs généraux et locaux ont pu être testés du fait d'effectifs insuffisants dans les sous-groupes analysés. Nous ne détaillerons donc que les résultats significatifs ou présentant une tendance statistique. L'ensemble des résultats, ainsi que la réalisation de tests statistiques ou non, est représenté en annexe (Annexes 3, 4 et 5).

##### 4.6.1. Facteurs généraux

###### - **Ostéoporose :**

Dans le groupe "absence de symptômes", la majorité des patients (87,5%) présentait une ostéoporose fracturaire avec seuls 12,5% des patients ayant une ostéoporose non fracturaire.

En revanche, dans le groupe « avec symptômes », une plus forte proportion de patients (55%) souffrait d'une ostéoporose non fracturaire, soit une tendance à 4 fois plus de patients (NS, p-value = 0,088) (Figure 37).

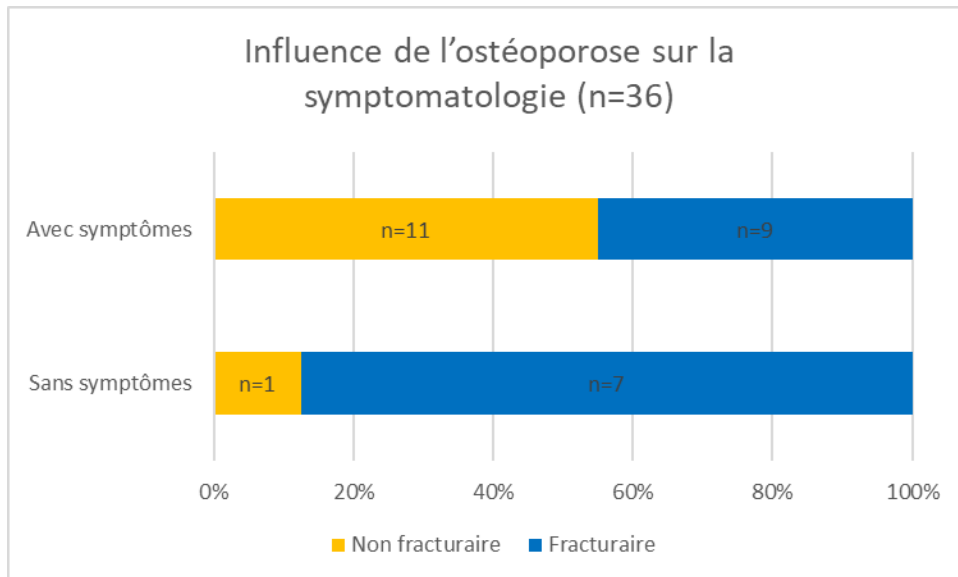


Figure 37: Influence de l'ostéoporose sur la symptomatologie dans la population étudiée (n=36)

#### 4.6.2. Facteurs locaux

##### - Présence de carie :

Dans le groupe « sans symptôme », la totalité (100%) des patients avait des caries.

En revanche, dans le groupe « avec symptômes », 18 (62%) avaient des caries, soit une baisse significative de 38% ( $p=0,018$ ) (Figure 38).

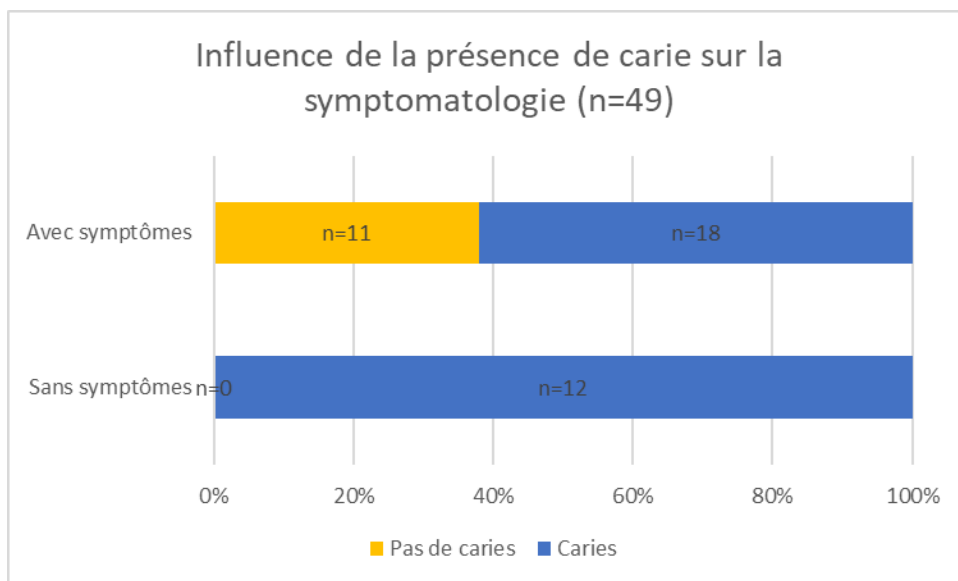


Figure 38: Influence de la présence de carie sur la symptomatologie dans la population étudiée (n=49)

Par ailleurs, les caries ont été classées selon le score d'atteinte carieuse (19).

Parmi les patients ne présentant pas de symptomatologie, la majorité (58,3%) présente un score carieux égal à 4, soit le degré d'atteinte le plus important (Figure 39). De même, parmi les patients présentant une symptomatologie, une grande proportion (41,4%) présente un score égal à 4 (Figure 40).

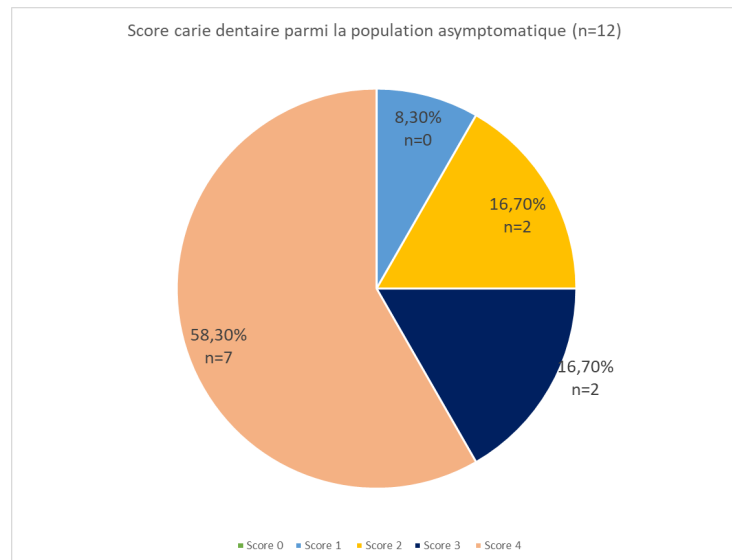


Figure 39: Score d'atteinte carie parmi la population asymptomatique (n=12)

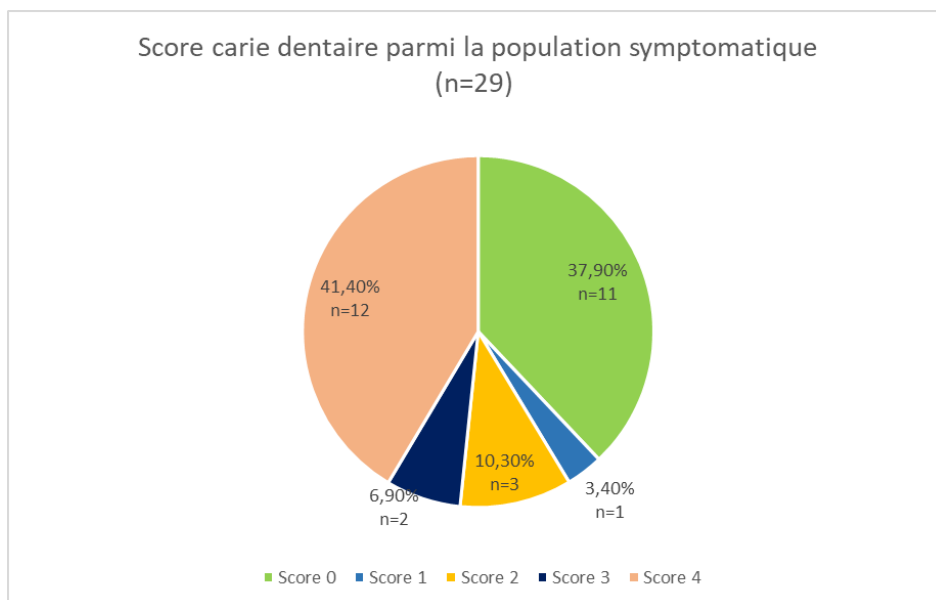


Figure 40: Score d'atteinte carie parmi la population symptomatique (n=29)

SCORE CARIE DENTAIRE (19)

Score 0 : tissus sains (pas de radioclarité)

Score 1 : radioclarité touchant la moitié externe de l'émail

Score 2 : radioclarité s'étendant à la moitié interne de l'émail

Score 3 : radioclarité atteignant le tiers externe de la dentine

Score 4 : radioclarité s'étendant aux deux tiers internes de la dentine.

## 4.7. Influence des facteurs locaux et généraux sur l'évolution clinique

Pour rappel, la population de l'étude a été séparée en 3 catégories en fonction de l'évolution clinique à 6 mois :

- Favorable ;
- Non favorable ;
- Stable.

Seuls certains facteurs généraux et locaux ont pu être testés du fait d'effectifs insuffisants dans les sous-groupes analysés. Nous ne détaillerons donc que les résultats significatifs ou présentant une tendance statistique. L'ensemble des résultats, ainsi que la réalisation de tests statistiques ou non, est représenté en annexe (Annexes 3, 4 et 5).

### 4.7.1. Facteurs généraux

- **Hypertension artérielle :**

Parmi le groupe « évolution favorable », 43,5% des patients souffraient d'hypertension artérielle.

En revanche, parmi le groupe « évolution stable », aucun ne souffrait d'HTA.

Aussi, parmi le groupe « évolution non favorable », une plus faible proportion de patients (27,3%) souffraient d'HTA, soit une tendance à 37% de patients en moins par rapport à la population avec une évolution favorable (NS, p-value = 0,061) (Figure 41).

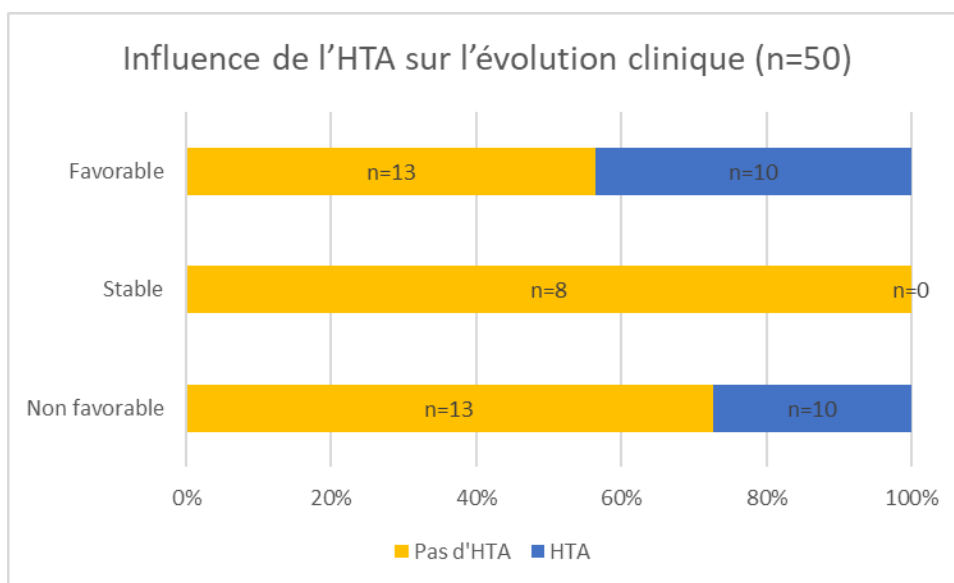


Figure 41: Influence de l'HTA sur l'évolution clinique dans la population étudiée (n=50)

#### 4.7.2. Facteurs locaux

##### - Présence de carie :

Parmi le groupe « évolution favorable », 54,5% des patients ont des caries.

En revanche parmi le groupe « évolution stable », la totalité des patients (100%) ont des caries, soit une augmentation de 83%.

Aussi, parmi le groupe « évolution non favorable », une grande majorité de patients (91%) présentent des caries, soit une augmentation de 67 % ( $p=0,014$ ) (Figure 42).

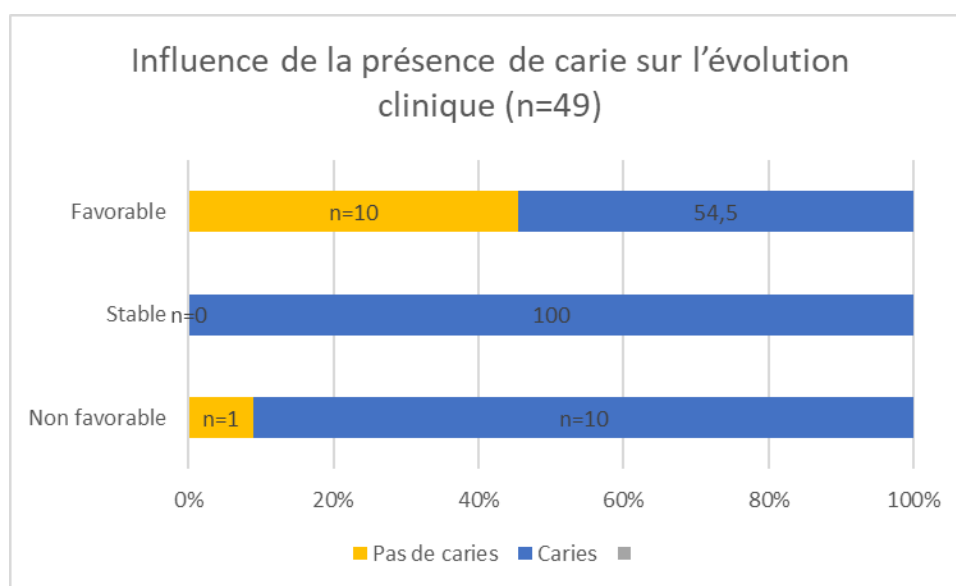


Figure 42: Influence de la présence de carie sur l'évolution clinique dans la population étudiée (n=49)

Ainsi, avec le test global de Fisher exact, on observe une tendance à une proportion plus importante de patients ayant des caries parmi les populations avec une évolution non favorable ou stable par rapport à la population avec une évolution favorable. Cependant, cette différence n'est pas significative avec les tests de comparaisons 2 à 2 Fisher exact ( $p$ -value entre 0,061 et 1,00)

#### 4.8. Données de l'étude non exploitées

Comme indiqué précédemment, seuls certains facteurs généraux et locaux ont pu être testés du fait d'effectifs insuffisants dans les sous-groupes analysés. L'ensemble des résultats, ainsi que la réalisation de tests statistiques ou non, est représenté en annexe (Annexes 3, 4 et 5).



#### 4.8.1. Facteurs généraux

Concernant les facteurs généraux démographiques, seuls l'influence de l'âge et le tabagisme ont pu être évalués. La seule différence significative retrouvée concerne l'influence du tabac sur l'atteinte clinique détaillé précédemment.

Concernant les modalités d'administration, seule la dose cumulée a pu être évaluée et ne présentait pas d'influence sur les atteintes clinique et radiologiques, ni sur la symptomatologie douloureuse.

Concernant les antécédents médicaux et traitements, la majorité n'a pu être évaluée faute d'effectifs suffisants (Annexe 3).

#### 4.8.2. Facteurs locaux

Concernant les facteurs locaux, seuls l'influence de la localisation et la présence de caries ont pu être évalués (Annexe 4).

Les seules différences significatives retrouvées concernent l'influence de la localisation sur l'atteinte radiologique, ainsi que la présence de caries sur la symptomatologie et l'évolution clinique.

#### 4.8.3. Caractérisation de l'ONM

Concernant les caractéristiques de l'ONM, seuls l'influence des séquestres et de la suppuration ont pu être évalués (Annexe 5).

Les seules différences significatives retrouvées sont l'influence des séquestres sur la symptomatologie et de la suppuration sur l'atteinte clinique.

## 5. Discussion

### 5.1. Facteurs généraux

#### 5.1.1. Facteurs démographiques

##### - **Sexe**

La population étudiée est majoritairement féminine avec 96% des patients de sexe féminin.

Les résultats sont légèrement supérieurs à ceux retrouvés dans d'autres études mais reste comparable avec une prévalence comprise entre 83% et 93% selon les études (4,14,20).

Il apparaît que cette complication survient plus fréquemment chez les femmes. Ceci s'explique également par le fait que l'ostéoporose est une pathologie majoritairement féminine et qu'elle survient après la ménopause.

Chez les hommes, des cas d'ostéoporoses secondaires à un traitement anti-androgénique ou à un hypogonadisme (déficience en testostérone) peuvent survenir mais il ne représente que 12,3% de la population masculine (21).

##### - **Âge**

L'âge moyen des patients de l'étude est de 74.2 ( $\pm$  9.5), en corrélation avec les résultats d'autres études avec un âge rapporté supérieur à 60 ans (4) (20). Il est également intéressant de souligner que d'autres auteurs ont rapporté que le risque de survenue d'une ONM est 3 fois supérieur dans une population de plus de 80 ans, comparativement à une population de 50 à 59 ans (11).

L'ostéoporose est une pathologie se déclarant plutôt chez des sujets âgés, expliquant l'âge moyen retrouvé dans ces différentes études.

##### - **Tabac**

Un tabagisme actif est retrouvé chez 18% des patients de la population étudiée (dont 15% parmi la population avec suspicion ONM, 29% parmi la population avec une ONM simple et 0% dans la population avec ONM compliquée).

En France, en 2010, 24% des femmes et 31% des hommes âgés de 15 à 75 ans déclaraient fumer quotidiennement (22).

Une étude publiée très récemment retrouve 28% de patients consommant du tabac parmi une population ostéoporotique atteint d'ONM (12). Seul le tabagisme actif a été évalué dans notre étude et les informations sur le tabagisme occasionnel ou ancien n'étaient pas accessibles au sein de notre population étudiée. Ici, une plus faible proportion de patients déclarants fumer par rapport à la population générale pourrait s'expliquer par le fait qu'il existe potentiellement un biais lors de la collecte des données avec une absence d'information systématique concernant la consommation de tabac et un relevé uniquement déclaratif n'incluant pas les potentiels arrêts de tabac suite à la survenue de l'ONM.

Pour autant, le tabac et l'alcool peuvent favoriser une ONM mais pour le moment les preuves sont faibles.

De nombreuses études montrent que le tabagisme augmente le risque de complications chirurgicales : complications de cicatrisation ainsi qu'un risque de retard de consolidation osseuse. Il a été montré que le risque de complications de la cicatrisation est de 5% chez les non-fumeurs et de 31% chez les fumeurs.

La diminution de la microcirculation cutanée et l'hypoxie dues au tabagisme sont les causes principales de l'effet néfaste du tabagisme sur la cicatrisation cutanée, muqueuse et osseuse (23).

Par conséquent, le temps d'exposition du site de cicatrisation osseuse pouvant être plus grand, il est possible d'en corrélérer un lien avec un plus grand risque d'ONM.

- **Synthèse des résultats**

<b><u>Facteurs</u></b>	<b><u>Résultats d'autres études</u></b>	<b><u>Résultats de l'étude</u></b>
<b>Age</b>	Supérieur à 60 ans	74,2 (± 9.5) ans
<b>Sexe</b>	Féminin entre 83 et 93%	Féminin à 96%
<b>Tabac</b>	28%	18%

## 5.1.2. Modalités d'administration des BP

### - Voie d'administration

Dans cette étude, 58% patients ont reçu des bisphosphonates par voie orale, 14% par voie parentérale uniquement et 28% par voie orale et parentérale.

La faible proportion d'administration des bisphosphonates par voie parentérale (intraveineuse) peut s'expliquer par le fait qu'un traitement du type Aclasta®, n'est indiqué qu'en cas de risque de fracture élevé (selon les recommandations de l'Afssaps de janvier 2006) (24).

Il existe peu d'études évaluant l'impact de la voie d'administration sur une population exclusivement ostéoporotique, cependant la majorité des auteurs s'accorderaient à dire que la voie d'administration parentérale semble être associée à une plus forte prévalence d'ONM en associant les patients traités pour pathologies bénigne et maligne et cela pourrait être expliqué par les fortes doses administrées à chaque prise, qui sont environ 10 fois plus importantes par voie intraveineuse que lors d'une administration par voie orale (11).

Par ailleurs, le type de molécule semble lui aussi jouer un rôle. En effet, la séquestration des bisphosphonates dans les zones à fort remodelage diffère selon la molécule. Les bisphosphonates oraux les plus fréquents lors d'ONM chez les patients ostéoporotiques sont l'alendronate dans 75% des cas, suivi par le risédronate dans 10% des cas (11).

### - Durée de traitement

La durée moyenne de traitement par bisphosphonates de l'étude est de 7.8 ( $\pm$  3.6) années.

En corrélation avec les résultats d'autres études indiquant que le risque d'ONM augmente après 3 ans de traitement par bisphosphonates oraux chez les patients ostéoporotiques (11,14,25,26).

Par ailleurs, la durée médiane de traitement par bisphosphonates oraux est de 4,4 ans chez les patients présentant une ONM contre 3,5 ans chez les patients ne présentant pas d'ONM.

- **Synthèse des résultats**

<b><u>Facteurs</u></b>	<b><u>Résultats d'autres études</u></b>	<b><u>Résultats de l'étude</u></b>
<b>Voie d'administration</b>	10 fois plus de risque par voie parentérale (intraveineuse)	- Voie orale : 58% - Voie parentérale : 14% - Voie orale + parentérale : 28%
<b>Durée du traitement</b>	Risque augmenté après 3 ans	7,6 (± 3.6) ans

### 5.1.3. Antécédents médicaux

- **Néoplasme mammaire**

16% de cette cohorte de patientes a eu un néoplasme mammaire.

Ce résultat peut être lié au fait que 96% des patients de l'étude sont des femmes.

Par ailleurs, ce facteur n'a pas été retrouvé comme significatif dans les tests concernant l'atteinte clinique, l'atteinte radiologique, et ne semble pas jouer de rôle dans la symptomatologie (le retrouvant même dans une plus faible proportion dans les ONM compliquées).

- **Pathologies rhumatologiques inflammatoires**

Dans cette étude, une proportion non négligeable de 36% des patients avaient une pathologie rhumatologique inflammatoire.

Selon des précédentes études, le risque d'ostéonécrose est entre 4 et 11 fois plus important chez ces patients. La prévalence est d'environ 1,5% pour un patient ayant une pathologie rhumatologique inflammatoire, contre 0,01% en règle générale (25,27).

Une pathologie rhumatologique inflammatoire est souvent traitée avec des glucocorticoïdes, généralement la prednisone. Le fait d'avoir un traitement augmentant le risque infectieux est un cofacteur pertinent à la survenue d'ONM et même s'il apparaît non significatif dans notre population étudiée, des études complémentaires avec un

effectif plus grand serait pertinent pour expliquer en quoi la présence d'une pathologie rhumatoïde inflammatoire impacte la survenue d'une ONM.

- **Diabète**

Dans cette étude, 20% de la population avait du diabète.

Plusieurs études ont montré que le diabète pouvait être un facteur de risque de développer une ONM. En effet, cette pathologie réduit la croissance endothéliale, réduit le métabolisme et entraîne des retards de cicatrisation. Le risque d'ostéonécrose chez ces patients peut ainsi être multiplié par 2 à 4 (11,14)

Une forte prévalence de patients diabétiques a également été précédemment rapportée avec 58% d'incidence sur une population de 31 patients (28).

Le diabète semble également influencer la gravité de l'atteinte clinique au sein de notre population étudiée. En effet, on retrouve une tendance à une proportion plus importante de patients atteints de diabète parmi les populations avec une ONM simple ou compliquée par rapport à la population avec suspicion d'ONM.

Ainsi, le diabète est un élément à prendre compte en tant que facteur de risque d'ONM, mais aussi dans la gravité de cette ONM.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que cette population est âgée et donc plus sujette au diabète (26% des personnes diabétiques dans la population générale ont plus de 75 ans).

De plus, de nombreuses études ont montré que la prévalence de la maladie parodontale chez les diabétiques est significativement plus élevée (60%) que chez les patients ne présentant pas de parodontite (34%) (29) avec la mise en évidence d'un risque accru d'alvéolyse progressive, 4,2 fois plus élevé chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques (30).

Or, l'alvéolyse semble être un facteur de risque dans l'apparition d'une ONM, dans son atteinte clinique et dans sa gravité.

Ainsi, le diabète semble un facteur à prendre en considération puisque, en plus d'être un facteur de risque des maladies parodontales, elles-mêmes facteur de risque des ONM, celui-ci influe sur l'alvéolyse, dont celle-ci semble influencer sur la gravité de l'ONM.

- **Hypothyroïdie**

Dans cette étude, 8% des patients ayant une ONM avaient une hypothyroïdie. Ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il existe une ostéoporose des maladies endocriniennes. Au cours d'une hypothyroïdie (due à la production insuffisante d'hormones par la thyroïde), un traitement substitutif par hormones thyroïdiennes bien équilibré n'entraîne pas de perte osseuse. En revanche, un traitement substitutif mal équilibré et par exemple surdosé peut entraîner une perte osseuse rapide comparable à celle que l'on constate lors de l'hyperthyroïdie (31).

Des études ont prouvé son impact délétère sur la cicatrisation, surtout en ce qui concerne le métabolisme du collagène, ainsi que la résorption et l'apposition osseuse.

- **Maladies cardiovasculaires**

Dans cette étude, 28% des patients souffraient d'hypertension artérielle et 28% d'une cardiopathie.

Peu d'études ont évalué le lien entre la survenue de l'ONM et une maladie cardiovasculaire. Dans une étude relatant 13 cas d'ONM, au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire a été identifié chez 8 (61,5%) patients (13).

Ce facteur, bien que retrouvé avec une forte incidence au sein de notre population, n'a pas été retrouvé comme significatif dans l'atteinte clinique, radiologique, sur la gravité de l'ONM ainsi que sur la symptomatologie.

Cependant, notre étude montre une tendance d'une proportion moindre de patients souffrants d'HTA parmi la population avec une évolution clinique stable ou non favorable, par rapport à la population avec une évolution clinique favorable.

Ces résultats seuls ne permettent pas de conclure de l'influence d'un facteur sur l'autre. Cependant, les patients en voie d'amélioration pourraient être plus aptes à pouvoir s'alimenter correctement, et potentiellement consommer plus d'aliments salés contribuant ainsi à l'hypertension. Ceci est une piste de réflexion qui expliquerait que l'on retrouve moins de patients souffrant d'hypertension artérielle chez les patients ayant une évolution défavorable (qui auraient des difficultés à s'alimenter et consommeraient une alimentation moins riche et contenant moins de sels).

- **Hémopathies**

Dans cette cohorte de patient, 8% des personnes souffraient d'anémie.

Une étude récente relate 20,9% de patients souffrant d'ONM et atteints d'anémie (12). L'anémie est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme l'un des dix problèmes de santé les plus sérieux du monde moderne qui affecte les populations des pays riches et pauvres. Elle constitue la forme de carence en micronutriments la plus répandue dans le monde. L'anémie, en diminuant l'oxygénation des tissus, pourrait compromettre la bonne cicatrisation des muqueuses alvéolaires en cas d'avulsion dentaire (32).

Outre cette corrélation avec le retard de cicatrisation, aucune étude n'a réellement prouvé le lien entre l'ONM et les hémopathies. De plus, les résultats statistiques n'ont pas été significatifs sur l'atteinte clinique, radiologique, sur la gravité de l'ONM ainsi que sur la symptomatologie.

- **AVC**

6 patients de cette étude soit 12% de la population ont eu un antécédent d'AVC.

Cependant, aucune étude n'a fait le lien avec le risque d'ONM.

Cela peut s'expliquer par le fait que la population soit âgée, et que l'âge moyen de survenue de l'AVC est de 75 ans (33).

- **Hypercholestérolémie**

Dans cette étude, 22% des patients sont atteints d'hypercholestérolémie, ce qui peut être corrélé à la prévalence de la population générale avec une hypercholestérolémie LDL égale à 29,7%. Elle augmente avec l'âge, atteignant 55,0% entre 65 et 74 ans (34).

On peut difficilement en conclure de son influence sur l'ONM.

- **Reflux gastro-œsophagiens**

Dans cette étude, 24% des patients souffraient de reflux gastro-œsophagiens.

Cependant, aucune corrélation n'a pu être faite avec cette pathologie sur l'ostéonécrose.



On considère en France que 30% des adultes ont des symptômes de RGO occasionnels (au moins une fois par mois), et 5 à 10% des symptômes fréquents (hebdomadaires) (35).

- **Contexte inflammatoire concomitant**

Parmi les pathologies comprises dans le groupe “contexte inflammatoire concomitant”, on retrouve surtout l'arthrose.

Arthrose et ostéoporose sont deux affections extrêmement fréquentes dans la population générale et dont la prévalence augmente fortement avec l'âge. Du fait du vieillissement de la population, le nombre de sujets atteints est donc croissant et nombreux sont les individus porteurs simultanément de lésions arthrosiques et d'une ostéoporose.

Les schémas physiopathologiques de l'arthrose et de l'ostéoporose sont très proches. Ils font intervenir des facteurs génétiques souvent communs, tels que les polymorphismes de nombreux gènes : collagène de type 1 (COL1A1), récepteur à la vitamine D (VDR), récepteurs aux œstrogènes (ER), TGF  $\beta$ ... Dans l'arthrose comme dans l'ostéoporose ces différents facteurs sont à l'origine de perturbations cellulaires et de la matrice extracellulaire, dégénérescence cartilagineuse et baisse de la résistance mécanique osseuse, préambules des lésions radiographiques d'arthrose et des fractures ostéoporotiques.

Dans cette étude, on retrouve 40% des patients qui présentaient un contexte inflammatoire concomitant tel que l'arthrose, gonarthrose, inflammation de la vésicule biliaire. Cela pourrait s'expliquer du fait que notre population est âgée et que l'arthrose augmente avec l'âge, mais également du fait qu'elle influe sur la résistance mécanique osseuse (36).

Il est cependant difficile de conclure sur l'influence des pathologies arthrosiques sur l'ONM.

- **Type d'ostéoporose**

La proportion d'ostéoporose fracturaire dans cette étude est de 36%.

Il existe peu d'études montrant le risque du type d'ostéoporose sur l'ostéonécrose, néanmoins, en 2020, sur une cohorte de 203 patients qui a été analysé, avec des patients âgés en moyenne de 63,1 ans, on en retrouve 55,2% avec des fractures (37).

Par manque d'effectif, aucune corrélation n'a pu être effectuée entre le type d'ostéoporose et son influence sur la gravité de l'atteinte clinique, radiologique et sur son évolution. Cependant, on retrouve une tendance à une plus forte proportion d'ostéoporose fracturaire parmi la population asymptomatique par rapport à la population avec douleurs.

Cela peut être expliqué par le fait que les patients ayant des fractures ont pu devoir prendre plus d'AINS ou de corticoïdes pour leur effet antalgique, afin de diminuer leurs symptômes.

- Synthèse des résultats

<u>Facteurs</u>	<u>Résultats d'autres études</u>	<u>Résultats de l'étude</u>
<b>Le néoplasme mammaire</b>	Pas de données retrouvées	16%
<b>Pathologie rhumatoïde inflammatoire</b>	4 à 11 fois plus important que dans la population générale	36%
<b>Diabète</b>	Risque multiplié par 2 à 4	20%
<b>Hypothyroïdie</b>	Pas de données retrouvées	8%
<b>Maladie cardio-vasculaire</b>	Peu de données : 1 étude a identifié au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire chez 8 patients sur 13 (61,5%)	HTA : 28% Cardiopathie : 28%
<b>Anémie</b>	20,9%	8%
<b>Antécédent d'AVC</b>	Pas de données retrouvées	12%
<b>Hypercholestérolémie</b>	Pas de données retrouvées	22%
<b>RGO</b>	Pas de données retrouvées	24%
<b>Contexte inflammatoire concomitant</b>	Pas de données retrouvées	40%
<b>Type d'ostéoporose</b>	Pas de données retrouvées	Ostéoporose fracturaire : 36%

#### 5.1.4. Traitements reçus

##### - **Corticoïdes**

Dans cette étude, 46% des patients prenaient des corticoïdes, soit une proportion augmentée par rapport aux résultats d'autres études où entre 20 et 40% des patients ostéoporotiques prenaient des corticoïdes et ont développé une ONM (14,18).

La cortisone augmente la perte osseuse et favorise l'ostéoporose. Le risque de fracture est doublé, il dépend de la dose et de la durée du traitement. La perte osseuse résulte surtout d'une diminution de la formation osseuse par une toxicité directe sur le nombre et l'activité des ostéoblastes.

Plus accessoirement, l'excès de cortisone diminue l'absorption intestinale du calcium (notamment par une action inhibitrice de la vitamine D). Il en résulte théoriquement une augmentation de sécrétion de parathormone qui stimule la destruction osseuse en activant les ostéoclastes (38).

Par ailleurs, les corticoïdes semblent influencer sur la gravité de l'atteinte radiologique. En effet, l'étude montre une augmentation significative (91%) de patients consommant des corticoïdes parmi la population dont l'atteinte radiologique montre un double contour, rapport à la population sans double contour.

Ce qui peut être potentiellement expliqué par l'effet anti inflammatoire des corticoïdes (39) pouvant entraîner une surinfection et ainsi en engendrer une atteinte radiologique plus grave.

##### - **Traitement anti-angiogénique**

Parmi cette population, 2% des patients prenaient un traitement anti-angiogénique.

Dans une étude de 2020, les anti-angiogéniques prescrits dans le cadre de pathologies malignes ont été décrit comme multipliant le risque d'ostéonécrose par 10 (15).

Cependant dans cette étude, les effectifs étaient très limités, ils n'ont pas pu être traité statistiquement. Il faudrait réaliser une étude incluant plus de sujets pour quantifier plus précisément l'importance de ce facteur de risque.

- **Chimiothérapie, Radiothérapie, hormonothérapie**

Parmi la population étudiée, 18% des patients ont subi une chimiothérapie, 8% une radiothérapie et 12% une hormonothérapie.

Selon une étude dirigée en 2008, parmi 13 cas relatés de patients avec une ONM, 10 (77%) avaient un antécédent de chimiothérapie, 5 (38,5%) avaient reçu un traitement par radiations (qui n'intéressait pas la mandibule ou l'os maxillaire), et enfin 7 patientes avaient subi une hormonothérapie pour cancer du sein (13).

Les traitements adjuvants standards du cancer du sein comme la chimiothérapie et les hormonothérapies par inhibiteurs de l'aromatase et/ou analogues de la LH-RH sont associés à un gain significatif de survie des patientes mais sont responsables d'une perte osseuse parfois importante surtout en début de traitement. Cette perte osseuse est due à la carence ostrogénique supplémentaire induite par ces traitements (40).

Ces traitements n'ont pas été jugés significatifs dans la gravité de l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution et sur la symptomatologie.

- **Traitements immunosuppresseurs**

Dans cette étude, 12% des patients ont eu recours à un traitement immunosuppresseur.

Cependant, aucune autre étude ne montre réellement de corrélation.

On peut expliquer cela par le fait que les immunosuppresseurs peuvent être utilisés dans certaines maladies inflammatoires, dans certains cas de cancers qui se retrouvent en plus forte proportion dans la population étudiée.

- **Traitements pour les troubles vasculaires :**

Dans cette étude, 24% patients ont eu recours aux antiagrégants plaquettaires, 16% à des anticoagulants, 28% à des antihypertenseurs, 12% à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 6% à des diurétiques et 4% à des antiarythmiques.

- **Anticoagulants**

Dans cette étude, 16% des patients ont eu recours à des anticoagulants, en corrélation avec les résultats d'une autre étude récente, où une utilisation d'anticoagulants a été relatée pour 16,4% des patients (12).

Il a été évoqué dans la littérature un risque d'ostéoporose secondaire à l'utilisation des anticoagulants, même si ce lien reste très controversé. Certaines études ont mis en évidence une augmentation du risque de fractures, non retrouvée par d'autres auteurs et les mécanismes pouvant expliquer une perte osseuse sont encore mal élucidés. L'anticoagulant le plus souvent retrouvé est l'héparine qui, lorsqu'il est utilisé pour un court laps de temps, aurait un effet minime sur le squelette, mais avec l'utilisation à long terme, il pourrait réduire la densité osseuse. Des études expérimentales chez l'animal ont montré une diminution de la formation osseuse, et également une augmentation de la résorption osseuse lors de l'utilisation d'héparine non fractionnée. Le système OPG-RANKL pourrait être impliqué, avec une affinité plus importante de l'héparine non fractionnée que des HBPM. Quant aux anti vitamines K, leurs effets osseux restent controversés (41).

- **Diurétiques**

Les diurétiques sont couramment utilisés pour traiter la rétention d'eau et le gonflement causé par l'insuffisance cardiaque. Ils agissent en augmentant l'élimination d'urine et ils favorisent également l'excrétion du calcium par les reins. En conséquence, ils ont été associés à une réduction de la densité minérale osseuse de la hanche. Ils ont également été associés à un risque accru de fracture de la hanche dans les 7 premiers jours après le début du traitement chez les personnes âgées (42). Ils jouent donc un rôle dans l'ostéoporose, c'est pourquoi on retrouve 6% des patients de l'étude en ayant eu recours.

Cependant, par manque d'effectif, aucune corrélation n'a pu être faite sur l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution ainsi que sur la symptomatologie.

- **Antihypertenseurs**

Des études récentes ont montré que certains médicaments couramment utilisés pour traiter l'hypertension artérielle peuvent augmenter le risque de chutes et de fractures chez les personnes âgées. Cela se produit au cours des premières semaines de traitement en raison d'une baisse de la pression artérielle (42). Cependant, même si 28% des patients de l'étude en ont eu recours, par manque d'effectif, aucune corrélation n'a pu être faite sur l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution ainsi que sur la symptomatologie.

- **Inhibiteur de l'enzyme de conversion**

6% des patients de cet étude a eu recours à des IEC.

Cependant, aucune précédente étude n'a été retrouvée mettant en lien ce traitement avec l'ostéonécrose. De plus, ici, par manque d'effectif, aucune corrélation n'a pu être faite sur l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution ainsi que sur la symptomatologie.

Ce qui peut expliquer la présence de ce traitement est qu'il est utilisé généralement pour les troubles cardio-vasculaires notamment dans l'hypertension artérielle, qui est une grande proportion dans cette étude (43).

- **Les antiagrégants plaquettaires**

24% des patients de l'étude ont dû avoir recours à des antiagrégants plaquettaires, en corrélation avec les résultats d'une étude récente, où l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires a été retrouvée chez 20.9% des patients (12).

Les médicaments antiagrégants (acide acétylsalicylique) pourraient inhiber la cyclooxygénase (COX), les prostaglandines et les thromboxanes (44).

Cependant, aucun résultat n'a été significatif, donc aucune corrélation ne peut être faite sur l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution ainsi que sur la symptomatologie.

- **Les antiarythmiques**

Les arythmies sont plus fréquentes chez les personnes âgées, en effet on les retrouve entre 15 à 20% pour les plus de 65 ans (45).

Ici, 4% des patients de l'étude ont eu recours à des antiarythmiques. Ce qui peut être expliqué par le fait que la population est âgée.

De plus, par manque d'effectifs, aucune corrélation n'a pu être faite sur l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution ainsi que sur la symptomatologie.

#### - **AINS**

De nombreuses études expérimentales ont investigué les effets des AINS et leur rôle dans l'ostéoporose notamment sur les paramètres biomécaniques osseux (élasticité, résistance, aspect histologique) lors de fracture et de réparation osseuse successive. Cependant, certains auteurs suggèrent que l'effet des AINS sur ces paramètres biomécaniques pourrait agir uniquement pendant la phase initiale de la cicatrisation osseuse, avec une normalisation du processus après six semaines, et ce malgré la poursuite du traitement (46). L'administration prolongée d'AINS semble de plus diminuer la formation osseuse locale. On pourrait en revanche postuler que les patients ayant nécessité un traitement prolongé par AINS sont ceux qui présentent d'autres obstacles à la guérison osseuse physiologique (47).

Un traitement de quelques jours d'un AINS de courte durée d'action, comme l'ibuprofène, peut être envisagé dans l'ostéoporose. Il conviendrait cependant d'éviter l'utilisation des AINS à long terme.

Ce qui pourrait expliquer la grande proportion d'AINS retrouvé dans cette étude. En effet 40% des patients ont eu recours à ce type de médicament. Cependant, ils n'ont pas été retrouvés significatifs et aucune corrélation n'a pu être faite sur l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution ainsi que sur la symptomatologie.

#### - **Antalgiques**

Les antalgiques sont des médicaments qui diminuent la douleur et sont les traitements de choix dans la pharmacologie contre la douleur en phase aiguë. L'orientation vers le paracétamol, la codéine, le tramadol, voire la morphine dépend de l'intensité douloureuse (48).

Ce qui expliquerait que 38% des patients de cette étude aient eu recours à ce type de médicaments, et qu'on ait retrouvé une corrélation positive de la gravité de l'atteinte clinique initiale avec les antalgiques. En effet 4 fois plus de patients présentant une



ostéonécrose associée à des séquestres en avait pris, probablement dû au fait qu'elles soient plus douloureuses.

- **Les psychotropes**

Dans cette étude 12% des patients sont sous anti-anxiolytiques et 10% sous antidépresseurs. Ce qui peut être corrélé au fait que certains psychotropes peuvent entraîner des chutes provoquées par la somnolence, la confusion, une baisse de la pression artérielle, les troubles du rythme cardiaque ou d'un changement dans le fonctionnement normal du système nerveux ou de la musculature. De ce fait, le risque de chute augmente avec l'augmentation de la prise de ces médicaments, notamment en début de traitement ou suite à l'arrêt brutal de ces médicaments. Les psychotropes ont été associés à un risque accru de fractures en début de traitement. On considère donc qu'ils peuvent être potentiellement considérées comme des médicaments importants dans l'ostéoporose secondaire (42).

Cependant, par manque d'effectif, la corrélation n'a pu être faite sur l'atteinte clinique, radiologique, sur l'évolution ainsi que sur la symptomatologie.

- Synthèse des résultats

<u>Facteurs</u>	<u>Résultats d'autres études</u>	<u>Résultats de l'étude</u>
<b>Corticothérapie au long court</b>	20 à 40% des patients	46%
<b>Traitement Anti-angiogénique</b>	Augmentation fois 10	2%
<b>Chimiothérapie</b>	77% (selon 1 étude sur 13 patients)	18%
<b>Radiothérapie</b>	38,5% (selon 1 étude sur 13 patients)	8%
<b>Hormonothérapie</b>	54% (selon 1 étude sur 13 patients)	12%
<b>Traitement immunosuppresseur</b>	Pas de données retrouvées	12%
<b>Anticoagulant</b>	16,4%	16%
<b>Diurétique</b>	Pas de données retrouvées	6%
<b>Antihypertenseur</b>	Pas de données retrouvées	28%
<b>IEC</b>	Pas de données retrouvées	6%
<b>Antiagrégants plaquettaires</b>	20.9%	24%
<b>Antiarythmiques</b>	Pas de données retrouvées	4%
<b>AINS</b>	Pas de données retrouvées	40%
<b>Antalgique</b>	Pas de données retrouvées	38%
<b>Psychotropes</b>	Pas de données retrouvées	-Anti-anxiolytique : 12% -Antidépresseur : 10%

## 5.2. Les facteurs locaux

### 5.2.1. Situation à risque infectieux potentiel

#### - **Hygiène bucco-dentaire**

Parmi la population étudiée, près de 90% présentaient une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

Une hygiène bucco-dentaire irréprochable est absolument nécessaire pour éviter tout risque d'inflammation, ainsi que la réalisation de tout acte invasif futur. Le maintien d'une bonne hygiène associée à la suppression de tous les foyers infectieux avant la mise en place du traitement par bisphosphonates permet de diviser par 3 le risque d'ostéonécrose selon d'anciennes études (16).

#### - **Présence de caries**

Dans cette étude, près de 70% des patients avaient des caries en bouche lors de la consultation, et parmi ceux-là, près de 43% étaient en score 4, soit le degré d'atteinte le plus important.

En France, les différentes études menées en population générale montrent une proportion d'adultes avec au moins une dent cariée à traiter comprise entre 33 et 50 % (49).

Ainsi, on retrouve donc une plus forte proportion de caries dentaires chez les patients atteints d'ostéonécrose des maxillaires.

Ce résultat peut être corrélé au facteur précédent, à savoir la mauvaise hygiène bucco-dentaire.

Aucun lien n'a encore été établi entre la carie dentaire et l'ONM. On pourrait supposer que, la présence de caries, à cause du manque d'hygiène bucco-dentaire, augmente le risque de foyer infectieux et par conséquent le risque de développer une ONM.

Une autre hypothèse serait la similitude des espèces bactériennes. En effet, la carie dentaire est une maladie infectieuse, polymicrobienne et multifactorielle qui résulte de l'interaction de l'hôte, les bactéries cariogènes du biofilm dentaire et les habitudes alimentaires. Un grand nombre d'espèces bactériennes est retrouvé dans les caries profondes et les caries radiculaires telles que les streptocoques, les lactobacilles et les actinomyces (50).

Par ailleurs, l'infection est une composante classique de l'ONM. La plupart des analyses histopathologiques révèlent un état inflammatoire et retrouvent le germe actinomyces. On ne sait si l'infection précède l'ONM ou si les tissus nécrotiques se surinfectent secondairement. Une amélioration des lésions ostéonécrotiques après un traitement antibiotique a été précédemment reportée, mais il n'y a pas d'étude contrôlée qui évalue l'efficacité d'une antibiothérapie ciblée sur l'actinomycose (24). On retrouverait donc les mêmes types de bactéries et on pourrait potentiellement établir un lien entre l'ONM et la présence de caries.

Une dernière hypothèse serait que suite à la survenue d'une ONM, les patients seraient moins enclins à un suivi dentaire régulier suite aux douleurs liées à l'ONM ou au fait que les dentistes seraient plus frileux à effectuer des soins chez des patients sous IRO, ce qui augmenterait à posteriori de la prévalence de lésion carieuse.

#### Évolution clinique et présence de caries

La présence de caries semble également jouer un rôle dans l'évolution clinique de l'ostéonécrose. En effet, une plus forte proportion de patients (1/5) n'ayant pas de carie bénéficie d'une évolution clinique favorable et on observe une évolution clinique non favorable chez seulement 1 patient qui n'a pas de carie.

Ainsi, en présence de carie, le risque serait plus grand d'observer une évolution clinique non favorable chez un patient.

Aussi, la présence de caries étant en lien avec la mauvaise hygiène bucco-dentaire, on peut supposer que cette dernière impacte fortement l'évolution clinique de l'ONM.

#### Symptomatologie et présence de caries

Les résultats de l'étude montrent une proportion significativement plus faible de 38% de patients ayant des caries parmi la population avec une symptomatologie par rapport à la population sans symptomatologie. Ces résultats sont à prendre avec précaution puisque notre population étudiée n'est pas homogène en termes de recours à des traitements tels que les corticoïdes, antalgiques et/ou AINS, et que ces traitements peuvent influencer la perception et la tolérance à la douleur.

### 5.2.2. Foyers infectieux

Dans cette étude, la présence de foyer infectieux a été observé chez 35 (74.5%) patients.

Or, le taux de prévalence moyen d'infection chez les personnes âgées est de 40% en population générale (29).

Ainsi, le risque de développer une ONM est plus grand en présence de foyer infectieux. Des hypothèses avancent que ce serait l'infection plutôt que l'extraction l'élément déclencheur de l'ostéonécrose. En effet la plupart du temps, l'extraction doit être réalisée à cause de l'infection péri apicale. Ainsi, selon plusieurs auteurs, l'infection dentaire chronique serait la cause, plutôt que le geste chirurgical (51,52).

Une autre hypothèse dans la survenue de l'ostéonécrose serait l'acidité augmentée au niveau local avec la présence d'une infection, occasionnant une libération et l'activation des bisphosphonates séquestrés dans la matrice osseuse, et engendrant un phénomène localisé de cytotoxicité osseuse. Ainsi basé sur ces découvertes, une théorie suggère que la baisse du pH due à une infection locale pourrait jouer un rôle sur le développement d'une ostéonécrose (53).

### 5.2.3. Alvéolyse radiographique

Plusieurs études ont déjà mis en corrélation la survenue d'ostéonécrose due à des bisphosphonates pour ostéoporose et maladie parodontale.

Les patients de leurs études ayant de l'ostéoporose sont plutôt âgés, or l'âge est en lui-même un indicateur de risque des maladies parodontales.

3 raisons l'expliqueraient :

- Les patients avec une parodontite présentent une alvéolyse ainsi que des récessions gingivales peuvent compromettre la pérennité des dents sur arcade. Ces patients sont ainsi plus à risque d'avoir des extractions et des appareils amovibles, les 2 étant des facteurs de risque d'ostéonécrose (18) ;
- La parodontite a pour symptôme l'ostéolyse. Il y a ainsi un remodelage osseux continu avec cette pathologie. Et si l'os est sollicité pour un remodelage supplémentaire (après une extraction par exemple), la cicatrisation pourrait être plus difficile à obtenir, et ainsi cela augmente le risque d'ostéonécrose (54) ;
- Le rôle pro-inflammatoire des BP a été évoqué et l'association des BP avec la présence d'une parodontite pourrait avoir une action synergique dans

l'augmentation de l'environnement inflammatoire du parodonte, ce qui compromettrait le processus de cicatrisation, et donc pourrait mener à une ONM (55).

Dans cette étude, seul le facteur "alvéolyse radiographique" n'a pu être pris en compte et non le facteur "parodontite".

En effet, il n'existe pas de classification de la parodontite basée sur les radiographies. Il a donc été impossible de déterminer à posteriori l'activité ou non du site de la maladie. L'alvéolyse radiographique a été déterminée à l'aide des radiographies à dispositions (retro-alvéolaires et panoramiques) (56).

Dans la population étudiée, une alvéolyse de plus de 50% a été constatée parmi une majorité de patients (60,4%).

Par ailleurs, une plus forte proportion de patients ayant une alvéolyse radiographique supérieure à 50% a été retrouvée parmi les patients avec une ONM compliquée par rapport à la population avec ONM simple ou en suspicion.

Ainsi, l'alvéolyse radiographique semble être un élément à prendre compte en tant que facteur de risque de développer une ONM, mais aussi dans la gravité de cette ONM.

#### 5.2.4. Prothèse

##### - **Port d'une prothèse amovible inadaptée**

Cette étude montre que 16,3% des patients auraient eu une prothèse amovible inadaptée.

Selon une autre étude, 58% des patients porteur d'une prothèse amovible auraient développé une ostéonécrose (17), mais les résultats sont à prendre avec précautions puisque ces patients avaient de nombreuses comorbidités.

Le port d'appareils amovibles, total ou partiel, surtout s'ils sont inadaptés, peuvent occasionner des traumatismes répétés, une compression muqueuse ou une inflammation pouvant être à l'origine de l'apparition d'une ONM (57).

Ainsi, si le patient est partiellement édenté ou complètement édenté, les prothèses existantes doivent être évaluées soigneusement pour écarter toute possibilité de traumatisme de la muqueuse sus-jacente à l'os, en particulier au niveau de la mandibule. Il faut vérifier l'existence de surpression et/ou de sur-extension dans les zones telles que la crête mylo-hyoïdien (58).

#### - **Implants**

Dans cette étude, seulement 6,3% des patients avaient des implants en bouche. On retrouve dans des études de 1998 et de 2018 une augmentation de l'ostéonécrose chez les patients ayant des implants. Cela pourrait s'expliquer par une vulnérabilité de l'os à l'infection en cas de péri-implantite à cause du remodelage osseux diminué et donc un site osseux plus susceptible à la survenue d'ONM (53,59)

Cependant, dans l'étude FREEDOM, 212 patients ont eu une chirurgie implantaire pour un seul cas d'ostéonécrose avec un historique dentaire compliqué, pour lequel il est difficile d'affirmer que cette chirurgie est l'élément déclencheur (60). On peut donc s'interroger si la chirurgie implantaire en elle-même est vectrice de risque d'ONM ou si les conséquences d'un mauvais suivi de la pérennité implantaire avec potentiel traumatisme occlusal ou risque paro-implantaire sont plus à risque.

Ainsi, les recommandations actuelles ne contre-indiquent pas la prise en charge implantaire chez un patient ostéoporotique traité par bisphosphonates.

#### 5.2.5. Antécédents d'avulsion

Dans cette étude, 68% de la population a déclenché une ONM à la suite d'une extraction dentaire, en corrélation avec les résultats d'autres études.

En effet, les avulsions dentaires ont souvent été rapportée comme un risque de survenue d'ONM avec une prévalence comprise entre 50 et 70% d'avulsion dans les cas avéré d'ONM (4,17).

Le facteur déclencheur semblant être incriminé dans la survenue d'ONM serait un traumatisme préalable de la muqueuse orale.

### 5.2.6. Localisation

Dans cette étude, les ONM sont localisées à la mandibule 75,5% des cas, en corrélation avec les résultats d'autres études où 73% soit  $\frac{3}{4}$  des ONM sont mandibulaire contre 1/5 des cas au maxillaire (18).

La mandibule de par sa fine épaisseur, sa vascularisation spécifique et le taux élevé de bactéries buccales qui peuvent facilement se diffuser à l'os par le ligament parodontal et au niveau des sites ayant subi un acte chirurgical, est davantage concernée par les ostéonécroses que les maxillaires.

De plus, les torus et la ligne mylo-hyoïdienne sont aussi plus à risque de développer une ostéonécrose (25).

Par ailleurs, la localisation de l'ONM semble influencer sur la gravité de l'atteinte radiologique. En effet, on observe une augmentation significative (de 44%) de patients avec une ONM à la mandibule parmi les patients dont l'atteinte radiologique montre un double contour cortical, par rapport à la population sans double contour.

Ces résultats pourraient simplement être expliqués par le fait que l'on observerait plus facilement un double contour à la mandibule par rapport au maxillaire.



- Synthèse des résultats

<b><u>Facteurs</u></b>	<b><u>Résultats d'autres études</u></b>	<b><u>Résultats de l'étude</u></b>
<b>Hygiène bucco-dentaire</b>	Une bonne HBD diminue par 3 le risque	Mauvaise HBD : 89.4%
<b>État dentaire</b>	Pas de données retrouvées	- Édentement complet : 6.1% - Édentement partiel : 93.9%
<b>Présence carie</b>	Pas de données retrouvées	70%
<b>Localisation</b>	Mandibulaire : 75%	Mandibulaire : 75,5%
<b>Alvéolyse radiographique</b>	Pas de données retrouvées	Une alvéolyse radiographique >50% : 60.4%.
<b>Infection et lésion péri-apicale</b>	Pas de données retrouvées	Présence de foyer infectieux : 74.5%
<b>Port appareil amovible inadaptée</b>	58% des patients porteur d'une prothèse amovible auraient développé une ONM	16.3%
<b>Présence d'implants</b>	0,5%	6,3%
<b>ONM suite à avulsion dentaire</b>	50 à 70%	68%

### 5.3. Forces et limites

Notre étude apporte un éclairage sur l'incidence des facteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ONM liée spécifiquement à la prise de BP dans une population de 50 patients atteints d'ostéoporose mais également sur la recherche de facteurs préexistants qui influeraient sur la gravité de l'atteinte clinique et radiologique, la symptomatologie et l'évolution clinique de l'ONM. Une des originalités consiste en l'évaluation de facteurs locaux tels que l'alvéolyse et la carie, ces aspects ayant jamais été étudiés. Enfin, notre étude comporte une cohorte importante de patients avec un suivi standardisé.

Cependant, malgré une cohorte de taille conséquente, les effectifs étaient faibles voir insuffisants aux regards de la multiplicité des facteurs étudiés pour effectuer des analyses statistiques. De plus, nous avons fait le choix d'exclure les patients sous Dénosumab, qui est le traitement de deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates chez les patients atteints d'ostéoporose à risque élevé de fractures. Également, les résultats n'ont pas pu être comparé à une population de référence prenant des BP et dépourvue d'ONM du fait des modalités purement observationnelles en cas de survenue d'une ONM.

Par ailleurs, l'étude étant rétrospective, le relevé exhaustif de facteurs d'intérêt décrits dans la littérature après l'initiation de la cohorte n'a pu être réalisé. C'est le cas de l'influence des facteurs parodontaux dont seule l'alvéolyse radiographique n'était accessible.

Enfin, avec un suivi longitudinal s'étalant sur une période de 15 ans, les praticiens n'étaient pas forcément les mêmes lors de la consultation multidisciplinaire, il existe donc peut être un biais potentiel dans la manière de renseigner les informations.

## 6. CONCLUSION

Notre étude met en évidence les facteurs communs avec ceux qui était déjà décrit dans la littérature, tel que la forte prédominance féminine, l'âge moyen de la population, l'influence du tabac et les principales pathologies et traitements associés. Pour autant, l'originalité de l'étude est d'avoir évalué également les facteurs locaux tels que la mauvaise hygiène bucco-dentaire, le risque carieux, l'alvéolyse radiologique, le port d'une prothèses amovible inadaptée, la présence d'implants ou la présence de foyers infectieux.

De plus, nous avons mis en évidence les facteurs préexistants qui influeraient sur la gravité de l'atteinte clinique et radiologique, mais aussi sur la symptomatologie et l'évolution clinique de l'ONM.

En effet, la gravité de l'atteinte clinique initiale serait corrélée à la présence de tabac, à l'alvéolyse radiographique, au néoplasme mammaire, au diabète ainsi qu'aux anticoagulants.

La localisation, les corticoïdes, les antalgiques ainsi que l'hypercholestérolémie joueraient sur l'atteinte radiologique initiale. La symptomatologie serait influencée par le type d'ostéoporose et la présence de caries. Enfin, la présence de caries et l'hypertension artérielle influeraient sur l'évolution clinique.

L'ensemble de ces données conforte l'idée de proposer une prise en charge ainsi qu'un suivi thérapeutique adaptés auprès du chirurgien-dentiste. En effet, Le patient doit être informé du risque d'ONM afin de le motiver pour une hygiène dentaire rigoureuse et un suivi régulier par le chirurgien-dentiste au moins une fois par an.

Un bilan bucco-dentaire complet (clinique et radiographique) et les soins appropriés visant à obtenir un état dentaire sain sont nécessaires avant de débiter le traitement. Chez les patients traités par biphosphonates, les soins dentaires ou parodontaux peuvent être réalisés sans restriction. Lorsque les possibilités de soins conservateurs sont dépassées, une extraction dentaire pourra être réalisées de façon la moins traumatisante possible, sous couverture antibiotique s'il y a risque infectieux potentiel, avec fermeture étanche du site d'avulsion pour obtenir une cicatrisation de première intention et avec prescription de bains de bouche antiseptique du type Chlorhexidine.

## 7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ostéoporose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
2. Lespessailles É, Cotté FE, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF. Prévalence et caractéristiques de l'ostéoporose dans la population générale en France : l'étude Instant. *Rev Rhum.* 2009;76(7):685-92.
3. Edwards BJ, Migliorati CA. Osteoporosis and its implications for dental patients. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(5):545-52; quiz 625-6.
4. Huang YF, Chang CT, Muo CH, Tsai CH, Shen YF, Wu CZ. Impact of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporotic Patients after Dental Extraction: A Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE.* 2015;10(4):e0120756.
5. Bendoukha M, Oukil M, Abderahmani S, Baghdad S, Belakehal S, Bousseka S, et al. Nécrose des maxillaires liée aux médicaments : à propos de deux cas et revue de littérature. *Revue médicale de l'HMRUO,* 2022;Volume 9 N°1
6. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
7. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-43.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5, Supplement):2-12.
10. 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.* 2018;2018:1-10.
11. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2011;39(4):272-7.
12. Debiève M, Castiaux L, van Maanen A, Magremanne M. Medication-related osteonecrosis of the jaw, a risk to reassess in osteoporotic patients. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;S2468785522003305.
13. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J, et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine.* 2008;75(1):34-40.
14. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2017;45(9):1493-502.
15. Kim SH, Lee YK, Kim TY, Ha YC, Jang S, Kim HY. Incidence of and risk for osteonecrosis of the jaw in Korean osteoporosis patients treated with bisphosphonates: A nationwide cohort-study. *Bone.* 2021;143:115650.
16. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Decreased Incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients with Multiple Myeloma (MM) Treated with Zoledronic Acid (ZA) after Application of Preventive Measures. *Blood.* 2007;110(11):3609-3609.
17. Chan B, Yee R, Puvanendran R, Ang S. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J.* 2018;59(2):70-5.
18. Schwaneck EC, Streit A, Krone M, Hartmann S, Müller-Richter U, Kübler AC, et al. Osteoporosis therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases and osteonecrosis of the jaw. *Z Für Rheumatol.* 2020;79(2):203-9.
19. Hintze H, Wenzel A, Danielsen B, Nyvad B. Reliability of visual examination, fibre-optic transillumination, and bite-wing radiography, and reproducibility of direct visual examination following tooth separation for the identification of cavitated carious lesions in contacting approximal surfaces. *Caries Res.* 1998;32(3):204-9.
20. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk

- factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.* 2007;29(8):1548-58.
21. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(1):64-73.
  22. Tabac - Alcool - Toxicomanie – Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1372634?sommaire=1372680>
  23. Tabac et chirurgie orthopédique : mieux comprendre les risques | Hôpital Privé Jean Mermoz [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://hopital-prive-jean-mermoz-lyon.ramsaysante.fr/actualites/tabac-et-chirurgie-orthopedique-mieux-comprendre-les-risques>
  24. Quelle place pour l'acide zolédronique (Aclasta®) dans l'ostéoporose post-ménopausique ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1439939/fr/quelle-place-pour-l-acide-zoledronique-aclasta-dans-l-osteoporose-post-menopausique](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439939/fr/quelle-place-pour-l-acide-zoledronique-aclasta-dans-l-osteoporose-post-menopausique)
  25. Jung S mok, Han S, Kwon HY. Dose-Intensity of Bisphosphonates and the Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporosis Patients. *Front Pharmacol.* 2018;9:796.
  26. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277-84.
  27. Chiu WY, Chien JY, Yang WS, Juang JM, Lee JJ, Tsai KS. The Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Taiwanese Osteoporotic Patients Treated With Oral Alendronate or Raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2729-35.
  28. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible Association between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):1172-5.
  29. Prévention bucco-dentaire chez les personnes âgées - Direction Générale de la Santé SD2B-Marysette Folliguet - 2006.
  30. Terpenning M. Geriatric Oral Health and Pneumonia Risk. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1807-10.
  31. Bouznad N, Diyane K, El Mghari G, Belkhou A, El Ansari N. Ostéoporose endocrinienne: à propos d'une série de cas. *Pan Afr Med J.* 2015;22:358.
  32. Caron B. Le processus de cicatrisation [Internet]. *Osteo Formations.* 2020 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://osteo-formations.com/le-processus-de-cicatrisation/>
  33. Accident vasculaire cérébral (AVC) - Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/>
  34. L'hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie [Internet]. Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ottawaheart.ca/fr/maladie-du-c%C5%93ur/lhypercholest%C3%A9rol%C3%A9mie-et-hypertriglyc%C3%A9rid%C3%A9mie>
  35. Reflux Gastro-œsophagien - CNPHGE [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/reflux-gastro-oesophagien/>
  36. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15(5):426-39.
  37. Chorin E, Bouvard B, Frain De La Gaulayrie A, Hoppe E, Lévassieur R, Audran M, et al. L'incidence des fractures pendant et au décours d'un traitement de fond de l'ostéoporose. *Rev Rhum.* 2020;87:A67-8.
  38. L'Ostéoporose, comment l'éviter - comment la soigner Paris 16 | Dr Charley Cohen Rhumato à Paris 16ème - Tél. 01 40 70 00 15 [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://dr-charley-cohen-rhumatologue-paris.fr/content/lost%C3%A9oporose-comment-l%C3%A9viter-comment-la-soigner?fbclid=IwAR0bDICXUaV8xqy9AQ4fM7sGm9OUeflimuPO9KPoPpBAdiM86Oqu9KZ6qWA>
  39. Coiticoïdes [Internet]. VIDAL. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/solupred-9548.html>
  40. Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, Bonnetterre J, Cormier C, Cortet B, et al. Recommandations françaises de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les traitements adjuvants du cancer du sein. *Rev Rhum.* 2019;86:426.
  41. Laborderie J, Debiais F. Perte osseuse des traitements anticoagulants. *Rev Rhum Monogr.* 2011;78(2):119-23.
  42. Medications that can Cause Bone Loss, Falls and/or Fractures | Osteoporosis Canada [Internet]. 2020 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://osteoporosis.ca/medications-that-can-cause-bone-loss-falls-and-or-fractures/>
  43. DIÉVART F. Les IEC : un traitement indispensable [Internet]. *Cardiologie Pratique.* 2010 [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/les-iec-un-traitement-indispensable>
  44. García-Martínez O, De Luna-Bertos E, Ramos-Torrecillas J, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C.

- Repercussions of NSAIDs drugs on bone tissue: The osteoblast. *Life Sci.* 2015;123:72-7.
45. Lindberg T, Bohman D, Elmstahl S, Jogr us C, Sanmartin Berglund J. Prevalence of unknown and untreated arrhythmias in an older outpatient population screened by wireless long-term recording ECG. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1083-90.
  46. Dimmen S, Nordsletten L, Madsen JE. Parecoxib and Indomethacin Delay Early Fracture Healing: A Study in Rats. *Clin Orthop.* 2009;467(8):1992-9.
  47. Kurmis AP, Kurmis TP, O'Brien JX, Dal n T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(9):815-23.
  48. Uebelhart B, Rizzoli R. Ostéoporose et douleur ou l'ostéoporose fait-elle mal ? *Rev Médicale Suisse.* 2005;4.
  49. Ménard C, Grizeau-Clemens D, Wemaere J. Santé bucco-dentaire des adultes. * volutions,* 2016; N 35
  50. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2012;18(3):251-314.
  51. Ryu JI, Kim HY, Kwon YD. Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32(4):437-47.
  52. Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo M , Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(3):e314-26.
  53. Troeltzsch M, Cagna D, St hler P, Probst F, Kaeppler G, Troeltzsch M, et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2016;44(12):1945-51.
  54. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral Health Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Jaw Osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(8):1360-6.
  55. Taguchi A, Shiraki M, Morrison A, Khan AA. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients from Asian countries. *Osteoporos Sarcopenia.* 2017;3(2):64-74.
  56. Jiang L, Chen D, Cao Z, Wu F, Zhu H, Zhu F. A two-stage deep learning architecture for radiographic staging of periodontal bone loss. *BMC Oral Health.* 2022;22:106.
  57. Choi SY, An CH, Kim SY, Kwon TG. Bone turnover and inflammatory markers of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in female osteoporosis patients. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2013;25(2):123-8.
  58. Bessin B. Prise en charge des patients sous bisphosphonates au cabinet dentaire : résultats d'une étude statistique chez des chirurgiens-dentistes libéraux. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, soutenue le 19 décembre 2014.
  59. Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(7):771-6.
  60. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2443-52.
  61. F S, Je B, C VP, T I, Sm S, At S, 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):1341-1347.

## Table des illustrations

Figure 1: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 0 .....	20
Figure 2: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 1 .....	21
Figure 3: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 2 .....	21
Figure 4: Exemple d'un cas clinique d'ONM de stade 3 .....	22
Figure 5: Flow chart .....	32
Figure 6: Sexe de la population étudiée (n=50) .....	33
Figure 7: Âge de la population étudiée (n=50).....	33
Figure 8: Tabagisme de la population étudiée (n=50) .....	34
Figure 9: Obésité dans la population étudiée (n=50).....	34
Figure 10: Voie d'administration des bisphosphonates de la population étudiée (n=50) .....	35
Figure 11: Durée du traitement par bisphosphonates en années dans la population étudiée (n=42) .....	35
Figure 12: Antécédents médicaux de la population étudiée (n=50) .....	37
Figure 13: Traitements médicaux reçus de la population étudiée (n=50) .....	38
Figure 14: Hygiène bucco-dentaire de la population étudiée (n=47) .....	39
Figure 15: Lésions carieuses de la population étudiée (n=49) .....	39
Figure 16: Score carie dentaire de la population présentant des lésions carieuses (n=34) .....	40
Figure 17: Présence de foyer infectieux dans la population étudiée (n=47) .....	40
Figure 18: Alvéolyse radiographique de la population étudiée (n=48).....	41
Figure 19: État dentaire de la population étudiée (n=49).....	42
Figure 20: Port d'une prothèse amovible inadaptée dans la population étudiée (n=43) .....	42
Figure 21: Port d'implant dentaire dans la population étudiée (n=48).....	43
Figure 22: ONM survenue à la suite d'une avulsion dentaire dans la population étudiée (n=50).....	43
Figure 23: Localisation de l'ONM dans la population étudiée (n=49) .....	44
Figure 24: Atteinte clinique initiale de la population étudiée (n=50) .....	44
Figure 25: Atteinte radiologique initiale de la population étudiée (n=47).....	45
Figure 26: Symptomatologie lors de la consultation initiale de la population étudiée (n=42) .....	46
Figure 27: Évolution clinique de la population étudiée (n=42).....	46
Figure 28: Influence du tabac sur l'atteinte clinique dans la population étudiée (n=50) .....	47
Figure 29: Influence du néoplasme mammaire sur la gravité de l'atteinte clinique initiale dans la population étudiée (n=49) .....	48
Figure 30: Influence du diabète sur la gravité de l'atteinte clinique initiale dans la population étudiée (n=50).....	49
Figure 31: Influence des anticoagulants sur la gravité de l'atteinte clinique dans la population étudiée (n=50).....	50
Figure 32: Influence de l'alvéolyse radiographique sur l'atteinte clinique dans la population étudiée (n=48).....	50
Figure 33: Influence de l'hypercholestérolémie sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=50) .....	51
Figure 34: Influence des antalgiques sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=50).....	52
Figure 35: Influence des corticoïdes sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=50).....	53
Figure 36: Influence de la localisation sur la gravité de l'atteinte radiologique initiale dans la population étudiée (n=49).....	54
Figure 37: Influence de l'ostéoporose sur la symptomatologie dans la population étudiée (n=36).....	55
Figure 38: Influence de la présence de carie sur la symptomatologie dans la population étudiée (n=49).....	55
Figure 39: Score d'atteinte carie parmi la population asymptomatique (n=12) .....	56
Figure 40: Score d'atteinte carie parmi la population symptomatique (n=29).....	56
Figure 41: Influence de l'HTA sur l'évolution clinique dans la population étudiée (n=50) .....	57
Figure 42: Influence de la présence de carie sur l'évolution clinique dans la population étudiée (n=49).....	58

## Table des tableaux

Tableau 1: Score carie dentaire (19) .....	24
Tableau 2: Classification atteinte clinique initiale (13) .....	27
Tableau 3: Classification atteinte radiologique initiale d'après (13).....	28
Tableau 4: Classification selon le degré d'atteinte clinique initiale .....	28



## 8. ANNEXES

### 8.1. Annexe 1 : Attestation de déclaration d'un traitement informatique



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC22-088

Philippe LECA  
Directeur  
Délégation du Système  
d'Information

CALMELET Louise  
Adjointe au Délégué à la  
protection des données

Secrétariat  
Tél. 03.20.44.44.26  
Fax : 03.20.44.58.59

#### Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur BOUZIDI Anthony, en qualité d'Adjoint au Délégué à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Incidence des cofacteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ostéonécrose des maxillaires du à des biphosphonates : une étude rétrospective** mis en œuvre en 1995, a bien été déclaré par Bérénice et Valentin FRYS et STIEGER.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 25/07/2022

**BOUZIDI Anthony**

*Toute correspondance devra être adressée à :*  
CHRU de Lille  
Département Ressources Numériques  
ex Clinique Fontan - 2<sup>ème</sup> étage – rue du Professeur Laguesse  
59037 LILLE Cedex

## 8.2. Annexe 2 : Note d'information



### NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

#### **Incidence des cofacteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ostéonécrose des maxillaires liée aux inhibiteurs de la résorption osseuse : une étude rétrospective**

FRYS Bérénice et STIEGER Valentin (Externe en 6<sup>ème</sup> année de Chirurgie Dentaire)

– Dr Cécile OLEJNIK (Directrice de thèse)

Nom du patient:.....

Prénom du patient : .....

Date de naissance.....

*Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.*

#### **I. Le but de la recherche**

Cette recherche porte sur les cofacteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ostéonécrose des maxillaires liée aux inhibiteurs de la résorption osseuse chez des patients atteints d'ostéoporose.

L'objectif de ce travail, s'inscrivant dans le cadre de notre thèse en chirurgie dentaire, est de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs influençant les critères de sévérité clinique et radiologique d'ostéonécrose des maxillaires afin d'améliorer la prévention de cet effet indésirable et la prise en charge des patients atteints.

#### **II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?**

Vous êtes sollicité en raison de votre venue dans la consultation pluridisciplinaire de suivi des ostéonécroses des maxillaires avec les Dr VIEILLARD, le Dr WOCJIK et Dr OLEJNIK. Cette recherche portera sur l'analyse de données recueillies à partir de la date à laquelle vous avez été pris en charge pour une ostéonécrose. Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatisé du CHU de Lille.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : âge, genre, date de la prise en charge, antécédents médicaux et traitements, histoire de la maladie, symptômes, examens réalisés (photographies, examens radiologiques).

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous n'aurez aucune visite ni aucun examen supplémentaire. Seules vos données médicales et imagerie (radiographies, photographies endobuccales centrées sur l'ostéonécrose) relevés dans le cadre de votre prise en charge habituelle seront utilisées de manière entièrement anonymisée.

NOTE D'INFORMATION – Recherche RNPIH 17022020

### **III. Confidentialité des données**

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement, sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : [dpo@chru-lille.fr](mailto:dpo@chru-lille.fr).

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

### **IV. Acceptation et interruption de votre participation**

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

Vous pourrez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude. Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser à Valentin STIEGER [valentin.stieger.etu@univ-lille.fr](mailto:valentin.stieger.etu@univ-lille.fr) - Bérénice Frys [berenice.frys.etu@univ-lille.fr](mailto:berenice.frys.etu@univ-lille.fr) – ou Dr OLEJNIK Cécile [cecile.olejnik@chru-lille.fr](mailto:cecile.olejnik@chru-lille.fr)

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche

**V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à : Lille Le : 10/05/2022

**Signature des responsables de la recherche :**



**CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION**

**NOM/Prénom du patient :** .....

**Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche « Incidence des cofacteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ostéonécrose des maxillaires liée aux inhibiteurs de la résorption osseuse : une étude rétrospective »**

**Signature** (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

### 8.3. Annexe 3 : Tableaux statistiques facteurs généraux

**Données statistiques facteurs généraux.**

Les pourcentages indiqués correspondent au pourcentage quand le facteur mentionné sur la ligne est retrouvé avec l'effectif exact n rapporté à l'effectif total du sous-groupe.

Les données en rouge sont les valeurs qui n'ont pas pu être exploitées. En effet aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives notamment lorsque que les sous-groupes testés présentaient un effectif <8.

Les données en vert sont les données avec des résultats non significatifs.

Les données en noir sont les données avec des résultats significatifs.

	Descriptif	Atteinte clinique 0 : Suspicion, 1 : ONM simple, 2 ONM compliqué			Atteinte radiographique 0 : sans séquestre 1: avec séquestre		Atteinte radiographique 0 : sans double contour 1 : avec double contour		Avec symptomatologie	Evolution clinique 0: Favorable 1: Non favorable 2: Stable		
		0 N=13	1 N=24	2 N=13	0 N=16	1 N=25	0 N=26	1 N=15		N=29	0 N=23	1 N=8
N												
Age	74,2 ans, +/-9,5	74,8 +/- 8,9 n=13/13	72,4 +/- 10 n=24/24	76,7 +/- 9,3 n=13/13	71,2 +/--8,5 n=16/16	75,9 +/--9,6 n=25/25	73,8 +/--9,4 n=26/26	74,5 +/--9,6 n=15/15	74,8 +/--9,6 n=29/29	74,8 +/--8,3 n=23/23	73,1 +/--12,6 n=8/8	72,5 +/--10,7 n=11/11
Sexe % femmes	96% femmes n=50	92,3% n=12/13	95,8% n=23/24	100% n=13/13	93,8% n=15/16	100% n=25/25	96,2% n=25/26	100% n=15/15	96,6% n=28/29	100% n=23/23	87,5% n=7/8	100% n=11/11

Obésité	2% d'obèses n=50	7,7% n=1/13/1 3	0% n=0/24/2 4	7,7% n=1/13	0% n=0/16	8% n=2/25	3,8% n=1/26	6,7% n=1/15	6,9% n=2/29	4,3% n=1/23	0% n=0/8	9,1% n=1/11
Tabac	9% n=50	15,4% n=2/13	29,2% n=7/24	0% n=2/13	12,5% n=2/16	28% n=7/25	26,9% n=7/26	13,3% n=2/15	20,7% n=6/29	21,7% n=5/23	12,5% n=1/8	18,2% n=2/11
Type d'ostéoporose	64% non fracturaire n=50	57,1% NF n=4/13	50% NF n=9/24	55,6%NF n=5/13	44,4%NF n=4/16	61,1%NF n=11/25	52,9% NF n=9/26	60% NF n=6/15	55% NF n=9/29	58,8% NF n=10/23	42,9% NF n=3/8	75% NF n= 3/11
Voie d'administration	58% Oral 14% IV 28% O+ IV n=50	53,8% Oral 15,4% IV 30,8% O+IV	50% Oral 12,5% IV 37,5% O+IV	76,9% Oral 15,4% IV 7,7% O+IV	75% Oral 6,3% IV 18,8% O+IV	48% Oral 24% IV 28% O+IV	57,7% Oral 15,4% IV 26,9% O+IV	60% Oral 20% IV 20% O+IV	58,6% Oral 13,8% IV 27,6% O+IV	56,5% Oral 8,7% IV 34,8% O+IV	62,5% Oral 25% IV 12,5% O+IV	81,8% Oral 0% IV 18,2% O+IV
Dose cumulée	7,8 ans +/- 3,6	7,9 +/-2,9 n=13/13	7,9+/-4,1 n=21/24	7,6+/-3,8 n=8/13	8,4+/-4,5 n=13/16	6,8+/-3,1 n=21/25	7,2+/-2,9 n=4/26	8+/-3,5 n=3/15	7,7+/-4,3 n=24/29	7,9+/-4,5 n=21/23	8,2+/-2, n=6/8	8,1+/-2,6 n=7/11

Type d'ostéoporose	64% non fracturaire n=50	57,1% NF n=4/13	50% NF n=9/24	55,6%NF n=5/13	44,4%NF n=4/16	61,1%NF n=11/25	52,9% NF n=9/26	60% NF n=6/15	55% NF n=9/29	58,8% NF n=10/23	42,9% NF n=3/8	75% NF n= 3/11
Myélome multiple	4% n= 50	0% n=0/13	4,2% n=1/24	7,7% n=1/13	6,3% n=1/16	4% n=1/25	3,8% n=1/26	6,7% n=1/15	3,4% n=1/29	0% n=0/23	0% n=0/8	18,2% n=2/11
Métastase osseuse	2% n=50	0% n=0/13	8,3% n=2/24	0% n=0/13	6,3% n=1/16	4% n=1/25	3,8% n=/26	6,7% n=1/15	0% n=0/29	0% n=0/23	0% n=0/8	9,1% n=1/11
Néoplasme mammaire	16,3% n=49	33,3% n=4/13	16,7% n=4/24	0% n=0/13	18,8% n=3/16	16,7% n=4/25	23,1% n=6/26	7,1% n=1/15	6,9% n=2/29	13% n=3/23	0% n=0/8	18,2% n=2/11
Cancer maxillo-faciale	4,4% n=45	0% n=0/13	4,5% n=1/24	10% n=1/13	6,7% n=1/16	0% n=0/25	0% n=0/26	8,3% n=1/15	3,8% n=1/29	0% n=0/23	28,6% n=2/8	0% n=0/11

Pathologie rhumatoïde inflammatoire	36% n= 50	46,2% n=6/13	33,3% n=8/24	30,8% n=4/13	31,3% n=5/16	36% n=9/25	26,9% n=7/26	46,7% n=7/15	31% n=9/29	43,5% n=10/23	37,5% n=3/8	9,1% n=1/11
Hypothyroïdie, dysthyroïdie	8% n=50	7,7% n=1/13	8,3 n=2/24	7,7% n=1/13	6,3% n=1/16	4% n=1/25	7,7% n=2/26	0% n=0/15	10,3% n=3/29	13% n=3/23	0% n=0/8	9,1% n=1/11
Diabète	20% n= 50	0% n=0/13	33,3% n=8/24	15,4% n=2/13	31,3% n=5/16	16% n=4/25	30,8% n=8/26	6,7% n=1/15	27,6% n=8/29	30,4% n=7/23	12,5% n=1/8	9,1% n=1/11
Hypertension artérielle	28% n=50	38,5% n=5/13	16,7% n=4/24	38,5% n=5/13	43,8% n=7/16	20% n=5/25	34,6% n=9/26	20% n=3/15	34,5% n=10/29	43,5% n=10/23	0% n=0/8	27,3% n=3/11
Dyslipidémie	14% n=50	7,7% n=1/13	12,5% n=3/24	23,1% n=3/13	18,8% n=3/16	8% n=2/25	7,7% n=2/26	20% n=3/15	13,8% n=4/29	13% n=3/23	12,5% n=1/8	18,2% n=2/11
Anémie	8% n=50	0% n=1/13	4,2% n=1/24	23,1% n=3/13	12,5% n=2/16	8% n=2/25	7,7% n=2/26	13,3% n=2/15	10,3% n=3/29	8,7% n=2/23	0% n=0/8	18,2% n=2/11



Leucopénie	2% n= 50	0% n=0/13	0% n=0/24	7,7% n=1/13	0% n=0/16	4% n=1/25	3,8% n=1/26	0% n=0/15	0% n=0/29	0% n=0/23	0% n=0/8	9,1% n=1/11
Dysfonction rénale	2% n=50	7,7% n=1/13	0% n=0/24	0% n=0/13	6,3% n=1/16	0% n=0/25	3,8% n=1/26	0% n=0/15	1 seule catégorie	1 seule catégorie		
Neuropathie	10% n=50	15,4% n=2/13	4,2% n=1/24	15,4% n=2/13	6,3% n=1/16	12% n=3/25	7,7% n=2/26	13,3% n=2/15	10,3% n=3/29	8,7% n=2/23	0% n=0/8	18,2% n=2/11
Contexte infectieux concomitant	4% n=50	7,7% n=1/13	0% n=0/24	7,7% n=1/13	6,3% n=1/16	4% n=1/25	3,8% n=1/26	6,7% n=1/15	3,4% n=1/29	4,3% n=1/23	0% n=0/8	9,1% n=1/11
Cardiopathie	28% n=50	15,4% n=2/13	25% n=6/24	46,2% n=6/13	31,3% n=5/16	28% n=7/25	38,5% n=10/26	13,3% n=2/15	31% n=9/29	30,4% n=7/23	25% n=2/8	45,5% n=5/11
Contexte inflammatoire concomitant	40% n=50	53,8% n=7/13	33,3% n=8/24	38,5% n=5/13	31,3% n=5/16	40% n=10/25	30,8% n=8/26	46,7% n=7/15	37,9% n=11/29	43,5% n=10/23	50% n=4/8	27,3% n=3/11

Hypercholestérolémie	22% n=50	15,4% n=2/13	29,2% n=7/24	15,4% n=2/13	0% n=0/16	32% n=8/25	23,1% n=6/26	13,3% n=2/15	27,6% n=8/29	30,4% n=7/23	0% n=0/8	27,3% n=3/11
AVC	12% n=50	23,1% n=3/13	4,2% n=1/24	15,4% n=2/13	6,3% n=1/16	16% n=4/25	11,5% n=3/26	13,3% n=2/15	10,3% n=3/29	8,7% n=2/23	12,5% n=1/8	27,3% n=2/11
Reflux gastro-œsophagien	24% n=50	30,8% n=4/13	20,8% n=5/24	23,1% n=3/13	31,3% n=5/16	20% n=5/25	26,9% n=7/26	20% n=3/15	17,2% n=5/29	21,7% n=5/23	25% n=2/8	27,3% n=3/11
Corticoïdes	46% n=50	53,8% n=7/13	41,7% n=10/24	46,2% n=6/13	50% n=8/16	44% n=11/25	34,6% n=9/26	66,7% n=10/15	44,8% n=13/29	56,5% n=13/23	37,5% n=3/8	27,3% n=3/11
Chimiothérapie	18% n=50	23,1% n=3/13	12,5% n=3/24	23,1% n=3/13	12,5% n=2/16	16% n=4/25	15,4% n=4/26	13,3% n=2/15	13,8% n=4/29	8,7% n=2/23	12,5% n=1/8	36,5% n=4/11
Radiothérapie	8% n=50	7,7% n=1/13	12,5% n=3/24	0% n=1/13	6,3% n=1/16	4% n=1/25	7,7% n=2/26	0% n=0/15	6,9% n=2/29	4,3% n=1/23	25% n=2/8	9,1% n=1/11
Traitement anti-angiogénique	2% n=50	0% n=0/13	0% n=0/24	7,7% n=1/13	6,3% n=1/16	0% n=0/25	3,8% n=1/26	0% n=0/15	3,4% n=1/29	4,3% n=1/23	0% n=0/8	0% n=0/11

Immuno suppresseurs	12% n=50	7,7% n=1/13	12,5% n=3/24	15,4% n=2/13	12,5% n=2/16	8% n=2/25	3,8% n=1/26	20% n=3/15	17,2% n=5/29	13% n=3/23	12,5% n=1/8	18,2% n=2/11
Œstrogènes	12% n=50	15,4% n=2/13	12,5% n=3/24	7,7% n=1/13	12,5% n=2/16	12% n=3/25	11,5% n=3/26	13,3% n=2/15	3,4% n=1/29	8,7% n=2/23	12,5% n=1/8	9,1% n=1/11
Hormono thérapie	26% n=50	23,1% n=3/13	33,3% n=8/24	15,4% n=2/13	25% n=4/16	20% n=5/25	26,9% n=7/26	13,3% n=2/15	24,1% n=7/29	30,4% n=7/23	12,5% n=1/8	27,3% n=3/11
Antiagrégant plaquettaire	24% n=50	30,8% n=4/13	29,2% n=7/24	7,7% n=1/13	31,3% n=5/16	20% n=5/25	26,9% n=7/26	20% n=3/15	27,6% n=8/29	26,1% n=6/23	12,5% n=2/8	9,1% n=4/11
Anticoagulant	16% n=50	0% n=0/13	12,5% n=3/24	38,5% n=5/13	25% n=4/16	16% n=4/25	19,2% n=5/26	20% n=3/15	24,1% n=7/29	26,1% n=6/23	12,5% n=1/8	9,1% n=1/11
Hypocho lestérolémiant	30% n=50	7,7% n=1/13	41,7% n=10/24	30,8% n=4/13	25% n=4/16	32% n=8/25	30,8% n=8/26	26,7% n=4/15	34,5% n=10/29	43,5% n=10/23	12,5% n=1/8	18,5% n=2/11
Anti- hypertenseur	28% n=50	38,5% n=5/13	20,8% n=5/24	30,8% n=4/13	43,8% n=7/16	20% n=5/25	38,5% n=10/26	13,3% n=2/15	34,5% n=10/29	43,5% n=10/23	0% n=0/8	27,3% n=3/11
Anti arythmique	4% n=50	7,7% n=1/13	4,2% n=1/24	0% n=0/13	6,3% n=1/16	0% n=1/25	3,8% n=1/26	0% n=0/15	3,4% n=1/29	4,3% n=1/23	0% n=0/8	9,1% n=1/11

IEC	12% n=50	15,4% n=2/13	8,3% n=2/24	15,4% n=2/13	0% n=0/16	12% n=3/25	7,7% n=2/26	6,7% n=1/15	13,8% n=4/29	17,4% n=4/23	0% n=0/8	18,2% n=2/11
Diurétique	6% n=50	0% n=0/13	12,5% n=3/24	0% n=0/13	1 seule catégorie	1 seule catégorie	1 seule catégorie		10,3% n=3/29	13% n=0/23	0% n=0/8	0% n=0/11
AINS	40% n=50	46,2% n=6/13	45,8% n=11/24	23,1% n=3/13	37,5% n=6/16	40% n=10/252	30,8% n=8/26	53,3% n=8/15	31% n=9/29	39,1% n=9/23	50% n=4/8	18,2% n=2/11
Antidiabétique	20% n=50	0% n=0/13	33,3% n=8/24	15,4% n=2/13	31,3% n=5/16	16% n=4/25	30,8% n=8/26	6,7% n=1/15	27,6% n=8/29	30,4% n=7/23	12,5% n=1/8	9,1% n=1/11
Antalgique	38% n=50	53,8% n=7/13	29,2% n=7/24	38,5% n=5/13	12,5% n=2/16	48% n=12/25	34,6% n=9/26	33,3% n=5/15	37,9% n=11/29	34,8% n=8/23	25% n=2/8	45,5% n=5/11
Anxiolytique	12% n=50	23,1% n=3/13	8,3% n=2/24	7,7% n=1/13	18,8% n=3/16	12% n=3/25	3,8% n=1/26	33,3% n=5/15	10,3% n=3/29	4,3% n=1/23	12,5% n=1/8	27,3% n=3/11
Antidépresseur	10,2% n=49	8,3% n=1/13	4,2% n=1/24	23,1% n=3/13	18,8% n=3/16	8,3% n=2/25	7,7% n=2/26	21,4% n=3/15	6,9% n=2/29	0% n=0/23	25% n=2/8	27,3% n=3/11

## 8.4. Annexe 4 : Tableaux statistiques facteurs locaux

### Données statistiques facteurs locaux.

Les pourcentages indiqués correspondent au pourcentage quand le facteur mentionné sur la ligne est retrouvé avec l'effectif exact n rapporté à l'effectif total du sous-groupe.

Les données en rouge sont les valeurs qui n'ont pas pu être exploitées. En effet aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives notamment lorsque que les sous-groupes testés présentaient un effectif <8.

Les données en vert sont les données avec des résultats non significatifs.

Les données en noir sont les données avec des résultats significatifs.

	Descriptif	Atteinte clinique			Atteinte radiographique (sans séquestre/avec séquestre)		Atteinte radiographique (sans double contour/ avec double contour)		Avec symptomatologie	Evolution clinique (favorable, non favorable ; Stable)		
Acte local	91,2% avec acte local n=34	100% n=8/13	85,7% n=12/24	91,7% n=11/13	90,9% n=10/16	88,9% n=16/25	94,1% n=16/26	83,3% n=10/15	94,7% n=18/29	93,3% n=14/23	100% n=5/8	80% n=8/11
Hygiène bucco-dentaire	89,4% mauvaise n= 47	90% n=9/13	87,5% n=21/24	92,3% n=12/13	92,9% n=13/16	84% n=21/25	84% n=21/26	92,9% n=13/15	82,8% n=24/29	82,6% n=19/23	87,5% n=7/8	100% n=10/11
Edentement	6,1% édentement total n=49	8,3% total n=1/13	8,3% total n=2/24	0% total n=0/13	0% total n=0/16	12% total n=3/25	11,5% total n=3/26	0% total n=0/15	6,9% total n=2/29	8,7% total n=2/23	0% total n=0/8	0% total n=0/11
Localisation (% à la mandibule)	75,5% n= 49	69,2% n=9/13	69,6% n=16/24	92,3% n=12/13	66,7% n=10/16	88% n=22/25	69,2% n=18/26	100% n=14/15	78,6% n=22/29	73,9% n=17/23	85,7% n=6/8	72,7% n=7/11

Présence de carie	69,4% avec carie n= 49	61,5% n=8/13	69,6% n=16/24	76,9% n=10/13	81,3% n=13/16	62,5% n=15/25	64% n=16/26	80% n=12/15	62,1% n=18/29	54,5% n=12/23	100% n=8/8	90,9% n=10/11
Score carieux	30,6% score 0 6,1% score 1 10,2% score 2 10,2% score 3 42,9% score 4 n= 49	38,5% 15,4% 7,7% 15,4% 23,1% n=13/13	30,4% 4,3% 17,4% 4,3% 43,5% n=23/24	23,1% 0% 0% 15,4% 5% n=13/13	18,8% 6,3% 12,5% 12,5% 50% n=16/16	37,5% 4,2% 8,3% 8,3% 41,7% n=24/25	36% 0% 12% 4% 48% n=25/26	20% 13,3% 6,7% 20% 40% n=15/15	37,9% 3,4% 10,3% 6,9% 41,4% n=29/29	45,5% 4,5% 4,5% 0% 45,5% n=22/23	0% 0% 37,5% 25% 37,5% n=8/8	9,1% 9,1% 9,1% 18,2% 54,5% n=11/11
Foyer infectieux	74,5% n= 47	66,7% n=8/13	81,8% n=18/24	69,2% n=9/13	75% n=12/16	72,7% n=16/25	78,3% n=18/26	66,7% n=10/15	75% n=21/29	63,6% n=14/23	100% n=7/8	81,8% n=9/11
Alvéolyse radiographique	8,3 % <15% 31,3% 15-33% 60,4% >50% n= 48	8,3% 33,3% 58,3% n=7/13	13% 39,1% 47,8% n=11/24	0% 15,4% 84,6% n=11/13	6,3% 31,3% 62,5% n=10/16	8,7% 30,4% 60,9% n=14/25	8,3% 33,3% 58,3% n=14/26	6,7% 26,7% n=10/15	10,7% 28,6% 60,7% n=17/29	14,3% 19% 66,7% n=14/23	0% 62,5% 37,5% n=3/8	0% 36,4% 63,6% n=7/11
Prothèse amovible inadaptée	16,3% inadaptée n= 47	36,4% n=4/13	0% n=0/24	25% n=3/13	7,1% n=1/16	19% n=4/25	13,6% n=3/26	15,4% n=2/15	14,8% n=4/29	19% n=4/23	0% n=0/8	27,3% n=3/11
Présence implant	6,3% n= 48	0% n=0/13	8,7% n=2/24	8,3% n=1/13	6,3% n=1/16	8,3% n=2/25	8% n=2/26	6,7% n=1/15	7,1% n=2/29	9,5% n=2/23	0% n=0/8	0% n=3/11
Avulsion dentaire	68% n= 50	100% n=9/13	88,2% n=15/24	100% n=10/13	90,9% n=10/16	94,4% n=17/25	94,7% n=18/26	90% n=9/15	95% n=19/29	93,8% n=15/23	100% n=6/8	88,9% n=8/11

## 8.5. Annexe 5 : Tableaux statistiques caractérisation des ONM

### Données statistiques des caractéristiques de l'ONM.

Les pourcentages indiqués correspondent au pourcentage quand le facteur mentionné sur la ligne est retrouvé avec l'effectif exact n rapporté à l'effectif total du sous-groupe.

Les données en rouge sont les valeurs qui n'ont pas pu être exploitées. En effet aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives notamment lorsque que les sous-groupes testés présentaient un effectif <8.

Les données en vert sont les données avec des résultats non significatifs.

Les données en noir sont les données avec des résultats significatifs.

	Descriptif	Atteinte clinique			Atteinte radiographique (sans séquestre/avec séquestre)		Atteinte radiographique (sans double contour/ avec double contour)		Avec symptomatologie	Evolution clinique (favorable, non favorable ; Stable)		
Condensation	92% n=48	91,7% n=11/13	87% n=20/24	100% n=13/13	1 seule catégorie		1 seule catégorie		92,9% n=26/29	95,5% n=21/23	75% n=6/8	100% n=11
Double-contour	35,4% avec double contour n=48	25% n=3/13	30,4% n=7/24	53,8% n=7/13	31,3% n=5/16	44% n=11/25			32,1% n=9/29	22,7% n=5/23	50% n=4/8	45,5% n=5/11
Séquestre	69,4% avec séquestre n=49	46,2% n=6/13	78,3% n=18/24	76,9% n=10/13			69,2% n=18/26	73,3% n=11/15	82,1% n=23/29	81,8% n=18/23	62,5% n=5/8	63,6% n=7/11
Suppuration	34% avec suppuration n=50	15,4% n=2/13	12,5% n=3/24	92,3% n=12/13	18,8% n=3/16	40% n=10/25	23,1% n=6/26	46,7% n=7/15	34,5% n=10/29	30,4% n=7/23	50% n=4/8	45,5% n=5/11
Fistulisation cutanée	10,2% avec fistule n=49	7,7% n=1/13	4,3% n=1/24	23,1% n=3/13	6,3% n=1/16	12% n=3/25	3,8% n=1/26	20% n=3/15	10,1% n=3/29	0% n=0/23	25% n=2/8	18,2% n=2/11

Incidence des cofacteurs locaux et généraux favorisant le risque d'ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates chez les patients atteints d'ostéoporose : une étude rétrospective/ **Bérénice FRYS**. - p. 106 ill. 46 ; réf. 60

**Domaines** : Pathologie générale – Pathologie buccale

**Mots clés Libres** : Ostéoporose – Bisphosphonates – Ostéonécrose – Facteur de risque – Étude

L'ostéonécrose des maxillaires (ONM) est un effet indésirable rare des inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO), tels que les bisphosphonates (BP), pouvant être administrés pour traiter une ostéoporose.

Le risque de développer une ONM parmi la population ostéoporotique traitée par BP serait compris entre 0,001 et 0,1%. La grande hétérogénéité des incidences d'ONM retrouvée dans la littérature pourrait être expliquée par la variabilité des cofacteurs généraux ou dits locaux (bucco-dentaires). Ainsi le but de cette étude est d'évaluer au sein d'une population de patients ostéoporotiques traités par BP et ayant présenté une ONM, l'incidence de ses différents cofacteurs généraux et locaux ainsi que leur impact sur la gravité d'atteinte clinique et radiologique, sur la symptomatologie et sur l'évolution clinique de l'ONM.

Une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique a été menée sur l'ensemble des patients vus en consultation multidisciplinaire de suivi des ONM réalisée au CHU de Lille entre juin 2005 et septembre 2022. L'incidence des facteurs généraux et locaux a été évaluée au sein de cette population et en fonction de la gravité d'atteinte clinique et radiologique, de la symptomatologie et de l'évolution clinique de l'ONM.

Une population de 50 patients présentait une ONM à la suite d'un traitement par BP pour ostéoporose, dont 96% étaient des femmes. L'âge moyen au moment de la première consultation était 74,2 ans. Les cofacteurs retrouvés incluaient une mauvaise hygiène bucco-dentaire (89,4%), la présence de carie (69,4%), l'alvéolyse radiographique supérieure à 50 (60,4%). La durée moyenne de traitement par BP était de 7,8 années. L'ONM survenait à la suite d'une avulsion dentaire dans 68% des cas et se situait majoritairement à la mandibule (75,5%). Une consommation de corticoïdes et une hormonothérapie a été retrouvée pour respectivement 46% et 30% des patients.

L'étude confirme les principaux facteurs généraux connus et déjà décrits dans la littérature et les recommandations professionnelles tout en insistant sur d'autres facteurs locaux intéressants comme la survenue de carie ou la présence d'une perte osseuse alvéolaire. L'ensemble de ces données conforte l'idée de la nécessité d'une prise en charge et d'un suivi régulier chez le chirurgien-dentiste pour la prévention et la réalisation des soins carieux et parodontaux dès que nécessaire chez la population ostéoporotique traitée par bisphosphonates.

**JURY :**

**Président** : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

**Assesseurs** : Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Lidia ROMAN