

**UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance 2024

N° :

**THÈSE POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 2024

Par Élise DESMARTIN

Née le 1^{er} décembre 1994 à Lille – France

LES EFFETS BIOLOGIQUES DES THÉRAPIES ANTI-ANGIOGÉNIQUES
SUR LA CICATRISATION OSSEUSE DE L'ALVÉOLE DENTAIRE

JURY

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Christopher HUON

Président de l'Université :	Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université :	A.V. CHIRIS FABRE
Doyen UFR3S :	Pr. D. LACROIX
Directeur par intérim des Services d'Appui UFR3S :	C. FEUTRY
Vice-doyen du département facultaire UFR3S-Odontologie :	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services :	L. KORAÏCHI
Responsable de la Scolarité :	V. MAURIAUCOURT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS ÉMÉRITE

E. DEVEAUX Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

K. AGOSSA Parodontologie

P. BOITELLE Responsable du Département de Prothèses

T. COLARD Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

**C. DELFOSSE Vice-doyen du Département facultaire UFR3S-Odontologie
Odontologie Pédiatrique
Responsable du Département d'Orthopédie dento-faciale**

**L. ROBBERECHT Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice
Endodontie**

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

T. BECAVIN Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux

A. BLAIZOT Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie
Légale

F. BOSCHIN	Parodontologie
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Epidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale
X. COUDEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
C. DENIS	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Responsable du Département de Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
H. PERSOON	Dentisterie Restauratrice Endodontie (maître de conférences des Universités associé)
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTSAUX	Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Prothèses
R. WAKAM KOUAM	Prothèses
<u>PRATICIEN HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE</u>	
M. BEDEZ	Biologie Orale

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

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'Études 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 Éducation Thérapeutique du Patient
- Vice doyen du Département facultaire UFR3S-Odontologie – Lille
- Responsable du Département d'Orthopédie dento-faciale

C'est un grand honneur pour moi que vous présidiez mon jury de thèse. J'espère que ce travail saura retenir votre intérêt.

Je vous remercie sincèrement pour le temps consacré à la lecture et à l'évaluation de ce travail. Votre analyse et vos suggestions contribueront à son amélioration.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)
- Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio ingénierie du squelette » (Paris Descartes)

Vous me faites l'honneur et le plaisir de siéger au sein de mon jury de cette thèse et je vous en remercie.

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail. Votre expertise sera d'une grande valeur pour enrichir cette recherche.

Soyez assuré de ma sincère considération à votre égard.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Biologie Orale

- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2
- Responsable du Département de Biologie Orale
- Chargée de mission PASS - LAS

Tous mes remerciements pour avoir accepté de diriger cette thèse, qui plus est à distance.

Je vous remercie chaleureusement pour votre aide, votre bienveillance et vos conseils avisés tout au long de la rédaction de ce travail. Votre rigueur scientifique et votre enthousiasme ont été une source d'inspiration permanente.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de tout mon respect.

Monsieur le Docteur Christopher HUON

Chef de Clinique des Universités – Assistant Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

- Docteur en Chirurgie Dentaire

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'examiner ce travail. Vos observations et vos commentaires enrichiront la réflexion engagée dans cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude.

Je dédie cette thèse,

TABLE DES MATIÈRES

Table des abréviations.....	14
Introduction.....	16
Partie 1 - Angiogenèse : un processus physiologique et pathologique.....	17
1. Qu'est-ce que l'angiogenèse ?.....	17
2. Régulateurs de l'angiogenèse : facteurs pro et anti-angiogéniques.....	18
3. Principaux acteurs de l'angiogenèse : système VEGF/VEGFR.....	20
3.1. Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).....	20
3.2. Récepteurs du VEGF (VEGFRs).....	21
Partie 2 - Rôle de l'angiogenèse dans le processus de cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire.....	24
1. Cicatrisation alvéolaire après avulsion dentaire.....	24
1.1. Phase inflammatoire : hémostase et inflammation.....	24
1.2. Phase proliférative : granulation, contraction et réépithélialisation.....	25
1.3. Phase de maturation : différenciation ostéoblastique et minéralisation de la matrice osseuse.....	26
2. Remodelage osseux de l'alvéole dentaire.....	30
Partie 3 - Les thérapies anti-angiogéniques peuvent-elles perturber la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire ?.....	33
1. Pourquoi inhiber l'angiogenèse ?.....	33
2. Thérapies anti-angiogéniques : agents ciblant l'axe VEGF/VEGFR.....	33
2.1. Anticorps monoclonaux et protéines de fusion recombinante.....	35
2.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK).....	36
2.3. Inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR).....	37
3. Effets biologiques potentiels de l'inhibition du VEGF sur la cicatrisation osseuse alvéolaire.....	37
3.1. Altération de la formation du réseau vasculaire.....	37
3.2. Perturbation de la signalisation cellulaire et réduction du recrutement cellulaire.....	38
3.3. Altération de la réponse inflammatoire.....	38
3.4. Perturbation de la formation du tissu de granulation et de la matrice extracellulaire (MEC).....	39
3.5. Interruption du couplage angiogenèse-ostéogenèse.....	39
3.6. Diminution de la formation osseuse et de la minéralisation osseuse.....	40
3.7. Altération du remodelage osseux.....	40
3.8. Augmentation du risque d'affections osseuses.....	41
3.8.1. Retard de cicatrisation osseuse alvéolaire	41
3.8.2. Ostéonécrose des maxillaires (ONM).....	44
3.8.3. Alvéolite dentaire.....	51
Conclusion.....	54
Table des figures.....	55
Table des tableaux.....	56
Bibliographie.....	57

Table des abréviations

AA : Anti-Angiogénique

AAOMS : Association américaine des chirurgiens buccaux et maxillo-faciaux (*de l'anglais American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*)

ANG : Angiopoïétine (*de l'anglais Angiopoietin*)

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BMPs : Protéines morphogénétiques osseuses (*de l'anglais Bone Morphogenetic Proteins*)

BP : Bisphosphonate

BVZ : Bevacizumab

Cbfa1/Runx2 : Facteur de transcription Cbfa1/Runx2 (*de l'anglais Core-binding factor alpha 1/Runt-related transcription factor 2*)

CSM : Cellules Souches Mésenchymateuses

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

EGF : Facteur de croissance épidermique (*de l'anglais Epidermal Growth Factor*)

ET : Endothéline (*de l'anglais Endothelin*)

FGF : Facteur de croissance des fibroblastes (*de l'anglais Fibroblast Growth Factor*)

FGFRs : Récepteurs du FGF (*de l'anglais Fibroblast Growth Factor Receptors*)

H&E : Hématoxyline et Éosine

HIF-1 α : Facteur 1- α induit par l'hypoxie (*de l'anglais Hypoxia-Inductible Factor-1 α*)

HSPG : Protéoglycanes à héparane sulfaté (*de l'anglais Heparan Sulfate Protéoglycans*)

IGF : Facteur de croissance analogue à l'insuline (*de l'anglais Insulin-like Growth Factor*)

IL : Interleukine (*de l'anglais Interleukin*)

IRO : Inhibiteur de la Résorption Osseuse

ITK : Inhibiteur Tyrosine Kinase

KGF : Facteur de croissance des kératinocytes (*de l'anglais Keratinocyte Growth Factor*)

MEC : Matrice ExtraCellulaire

MMPs : Métalloprotéases matricielles (*de l'anglais Matrix Metalloproteinases*)

mTOR : Cible de la rapamycine chez les mammifères (*de l'anglais Mammalian Target of Rapamycin*)

mTORC1 : Complexe multiprotéique mTORC1 (*de l'anglais mTOR complex-1*)

NRP : Neuropiline (*de l'anglais Neuropilin*)

Oc : Ostéocalcine (*de l'anglais Osteocalcin*)

ONM : OstéoNécrose des Maxillaires

Osx : Facteur de transcription Osterix (*de l'anglais Osteoblast-specific transcription factor Osterix*)

PAL : Phosphatase Alcaline

PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes (*de l'anglais Platelet-Derived Growth Factor*)

PDGFRs : Récepteurs du PDGF (*de l'anglais Platelet-Derived Growth Factor Receptors*)

PG : Prostaglandine (*de l'anglais Prostaglandin*)

PIGF : Facteur de croissance placentaire (*de l'anglais Placental Growth Factor*)

PTH : Hormone parathyroïdienne (*de l'anglais Parathyroid Hormone*)

RANKL : Activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa bêta (*de l'anglais Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*)

SOST : Sclérostine (*de l'anglais Sclerostin*)

TGF : Facteur de croissance transformant (*de l'anglais Transforming Growth Factor*)

Tie2 : Récepteur de l'angiopoïétine (*de l'anglais Tyrosine kinase with Immunoglobulin and EGF homology domains*)

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha (*de l'anglais Tumor Necrosis Factor-alpha*)

TPS : Thrombospondine (*de l'anglais Thrombospondin*)

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*de l'anglais Vascular Endothelial Growth Factor*)

VEGFRs : Récepteurs du VEGF (*de l'anglais Vascular Endothelial Growth Factor Receptors*)

ZA : Acide zolédronique (*de l'anglais Zoledronic Acid*)

Introduction

L'émergence des thérapies moléculaires ciblées représente l'une des principales avancées en oncologie du XXI^e siècle. Dans ce domaine, le but de ces approches thérapeutiques est de bloquer la croissance ou la propagation tumorale, en ciblant les anomalies moléculaires ou les mécanismes responsables du développement et de la dissémination des cellules cancéreuses [65].

Depuis l'hypothèse formulée dès 1971 par le médecin et biologiste américain Judah Folkman, il a été largement démontré que l'angiogenèse tumorale joue un rôle crucial dans la croissance des tumeurs et dans le phénomène métastatique, cause principale de décès chez les patients atteints d'une pathologie tumorale [40]. Au cours de ces dernières années, des thérapies ciblées appelées « anti-angiogéniques » ont permis de nouvelles avancées thérapeutiques. Comme leur nom le laisse suggérer, leur but est d'inhiber l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, pour ralentir la croissance des tumeurs ou traiter certaines pathologies liées à la formation excessive de vaisseaux sanguins. Leur efficacité a conduit à des améliorations significatives de la survie dans divers types de cancers tels que le cancer du sein, du côlon, du poumon, du rein et des tumeurs stromales gastro-intestinales [65]. Cependant, bien que ces thérapies présentent des avantages non négligeables dans le traitement du cancer et d'autres maladies, elles pourraient également induire des effets secondaires rares et provoquer des conséquences néfastes, notamment dans le processus de cicatrisation osseuse.

Dans le contexte de la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins représente un processus essentiel. Lorsqu'une dent est extraite, l'alvéole dentaire subit un processus de cicatrisation et de remodelage osseux. La vascularisation est alors indispensable pour apporter les nutriments et les cellules nécessaires à la cicatrisation. En inhibant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, les thérapies anti-angiogéniques pourraient donc, en théorie, perturber le processus de cicatrisation osseuse au sein de l'alvéole dentaire. Les complications associées à ces thérapies sont encore insuffisamment comprises et sont habituellement attribuées aux inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que les bisphosphonates, thérapies fréquemment prescrites en association avec les anti-angiogéniques. L'impact biologique propre des inhibiteurs de l'angiogenèse est encore peu connu. Les rares études disponibles sur le sujet suggèrent une corrélation entre les anti-angiogéniques et une incidence accrue de retard cicatriciel à l'origine potentielle d'ostéonécrose des maxillaires.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier les effets biologiques des thérapies anti-angiogéniques sur la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire.

Dans une première partie, sera décrit le phénomène d'angiogenèse aussi bien sur les processus physiologiques que pathologiques. Dans une seconde partie, sera détaillé le rôle physiologique de l'angiogenèse dans les processus de cicatrisation et de remaniement osseux d'une alvéole dentaire après avulsion de l'organe dentaire. Enfin, la troisième partie de ce travail sera consacrée à la compréhension du fonctionnement des thérapies anti-angiogéniques ainsi qu'à l'identification de leurs conséquences biologiques sur la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire. Y sera alors étudié le rôle de l'angiogenèse lors de phénomènes pathologiques.

Partie 1 – Angiogenèse : un processus physiologique et pathologique

Le système vasculaire est indispensable au bon fonctionnement des organes du corps humain puisqu'il apporte, via la circulation sanguine, l'oxygène et les éléments nutritifs nécessaires aux différentes cellules et tissus tout en éliminant leurs déchets [27]. La formation du réseau vasculaire, qui se produit très tôt chez l'embryon, repose sur l'action coordonnée de cellules vasculaires endothéliales, de facteurs de croissance et de protéines spécifiques. L'objectif de cette première partie est d'expliquer ce phénomène, communément désigné sous le terme d'angiogenèse.

1. Qu'est-ce que l'angiogenèse ?

L'angiogenèse se définit comme la création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux déjà existants. Ce phénomène est avant tout un processus physiologique essentiel à de multiples processus biologiques. Son activité est prééminente au cours du développement embryonnaire et post-natal [27].

La formation du réseau vasculaire comprend deux étapes successives (Figure 1) :

- la vasculogenèse, qui établit un réseau vasculaire primitif formé à partir de cellules progénitrices endothéliales ;
- l'angiogenèse, proprement dite, intervient ensuite pour créer de nouveaux vaisseaux sanguins, étendant ainsi le réseau vasculaire existant. La croissance du réseau mature s'effectue par élongation, bourgeonnement, division et remodelage des vaisseaux existants [23,27,28,106].

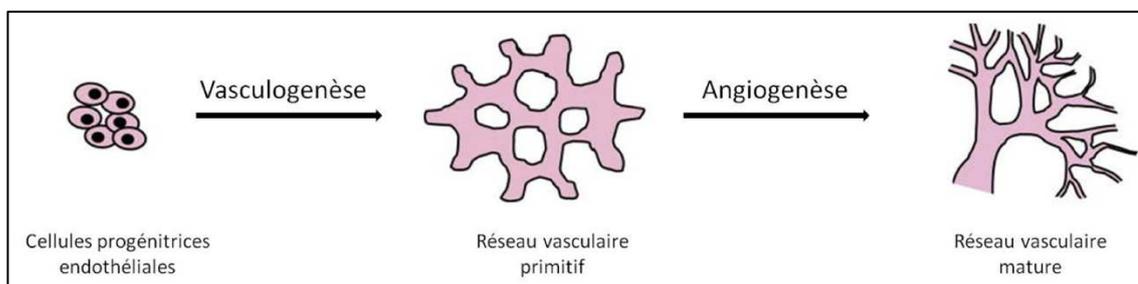


Figure 1 : Formation du réseau vasculaire : étapes de vasculogenèse et d'angiogenèse
(adapté d'après [28])

À l'âge adulte, le système vasculaire est quasiment à l'état quiescent, avec seulement 0,01% des cellules endothéliales en division. Ceci s'explique par la longévité des cellules endothéliales et par leur renouvellement faible [27].

Au repos, les cellules endothéliales forment une seule couche et sont rattachées entre elles par des molécules d'adhésion, appelées des cadhérines. Elles sont enveloppées par des péricytes avec qui elles partagent une membrane basale. Ces péricytes contribuent à réguler leur multiplication et à maintenir l'intégrité vasculaire. Bien qu'elles soient quiescentes, les cellules endothéliales conservent leur capacité à réagir à des stimuli angiogéniques. En effet, en présence de signaux angiogéniques comme l'angiopoïétine 1 et 2 (ANG-1/2), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ou encore des enzymes de dégradation (protéases, glycosidases), l'angiogenèse peut être activée (Figure 2) [22].

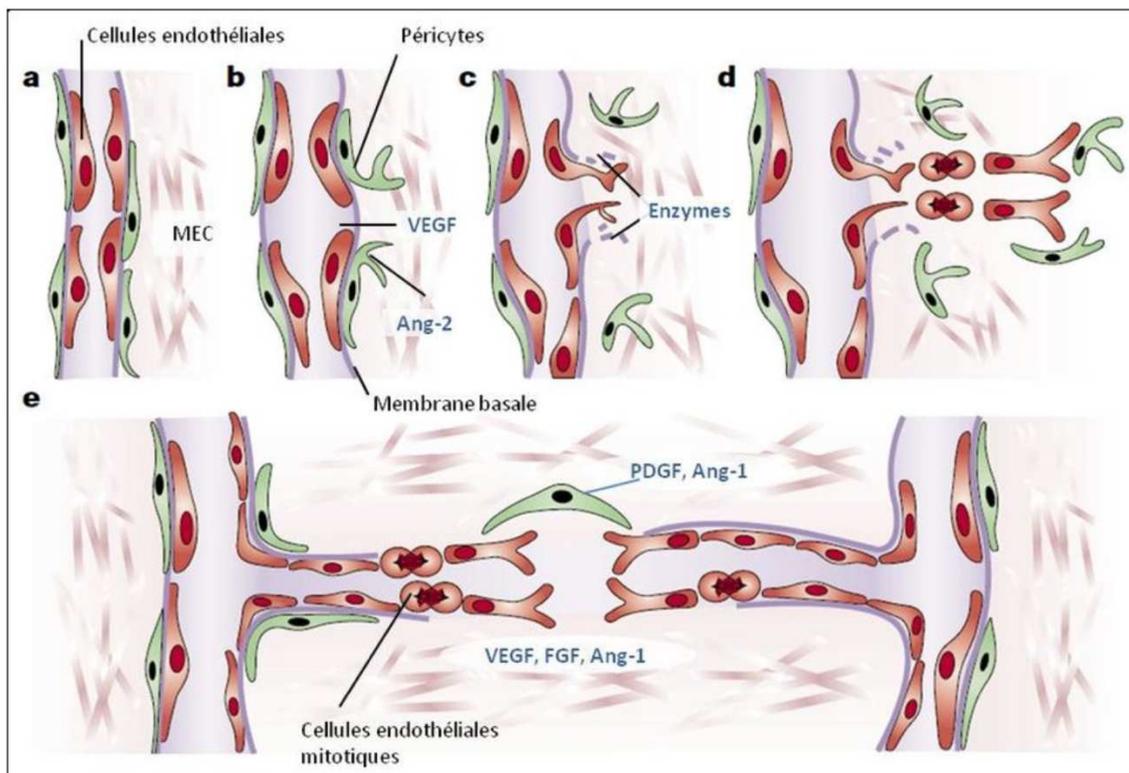


Figure 2 : L'angiogenèse physiologique par bourgeonnement (adapté d'après [22])

Elle se déroule selon les étapes suivantes (Figure 2) :

- vaisseau quiescent (a) ;
- suite à la stimulation par des facteurs angiogéniques, le vaisseau se dilate, les péricytes se détachent et les cellules endothéliales se décollent (b) ;
- les protéases et les glycosidases dégradent la membrane basale et la Matrice ExtraCellulaire (MEC) amorçant ainsi la phase de bourgeonnement (c) ;
- les cellules endothéliales envahissent la MEC, se divisent et s'étirent pour former la lumière du nouveau vaisseau (d) ;
- la jonction avec les ramifications voisines achève la formation du nouveau vaisseau dont l'intégrité est assurée par le recrutement et la maturation des péricytes ainsi que par la restauration de la membrane basale sous l'influence des facteurs de croissance présents (e) [22].

L'activité angiogénique ne se déclenche que de manière locale ou transitoire. Elle est notamment observée physiologiquement lors des menstruations, de la grossesse, du processus de cicatrisation, de la réparation osseuse ainsi qu'au niveau des cellules musculaires lors d'exercices physiques intenses et prolongés [27,49,84,109].

2. Régulateurs de l'angiogenèse : facteurs pro et anti-angiogéniques

L'angiogenèse est contrôlée par un équilibre entre des facteurs activateurs qui favorisent la formation de nouveaux vaisseaux (facteurs pro-angiogéniques) et des facteurs inhibiteurs (facteurs anti-angiogéniques) qui la restreignent. La croissance vasculaire survient lorsque la balance penche en faveur des stimuli pro-angiogéniques [102]. Les facteurs pro-angiogéniques influant, directement ou indirectement, sur la prolifération et la différenciation des cellules endothéliales sont nombreux. Il est retrouvé notamment, de façon non exhaustive, le VEGF, le FGF, le facteur de croissance

dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF), le facteur de croissance épidermique (EGF), le facteur de croissance transformant β (TGF- β) et l'interleukine-8 (IL-8) [30,64,95,118]. De la même façon, plusieurs facteurs anti-angiogéniques ont été identifiés, incluant la thrombospondine-1 (TPS-1), l'angiostatine, l'endostatine, les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles (MMPs) et l'interleukine-12 (IL-12) [94]. Parmi ces régulateurs, les deux molécules les plus étudiées sont le VEGF, qui favorise l'angiogénèse, et la TPS-1, qui la bloque.

En cas de dysfonctionnement du système de régulation, l'angiogénèse peut devenir pathologique et contribuer au développement de diverses maladies ischémiques et inflammatoires [21,27]. Une angiogénèse insuffisante peut conduire à des ischémies tissulaires qui peuvent causer des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), des pré-éclampsies ou des neuropathies [8,73,83]. À l'inverse, une angiogénèse excessive se retrouve dans des pathologies telles que l'obésité, la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA), l'arthrite ainsi que les cancers [16,27,70,76]. Dans le cas du développement des tumeurs, l'angiogénèse joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale (Figure 3) [27,39].

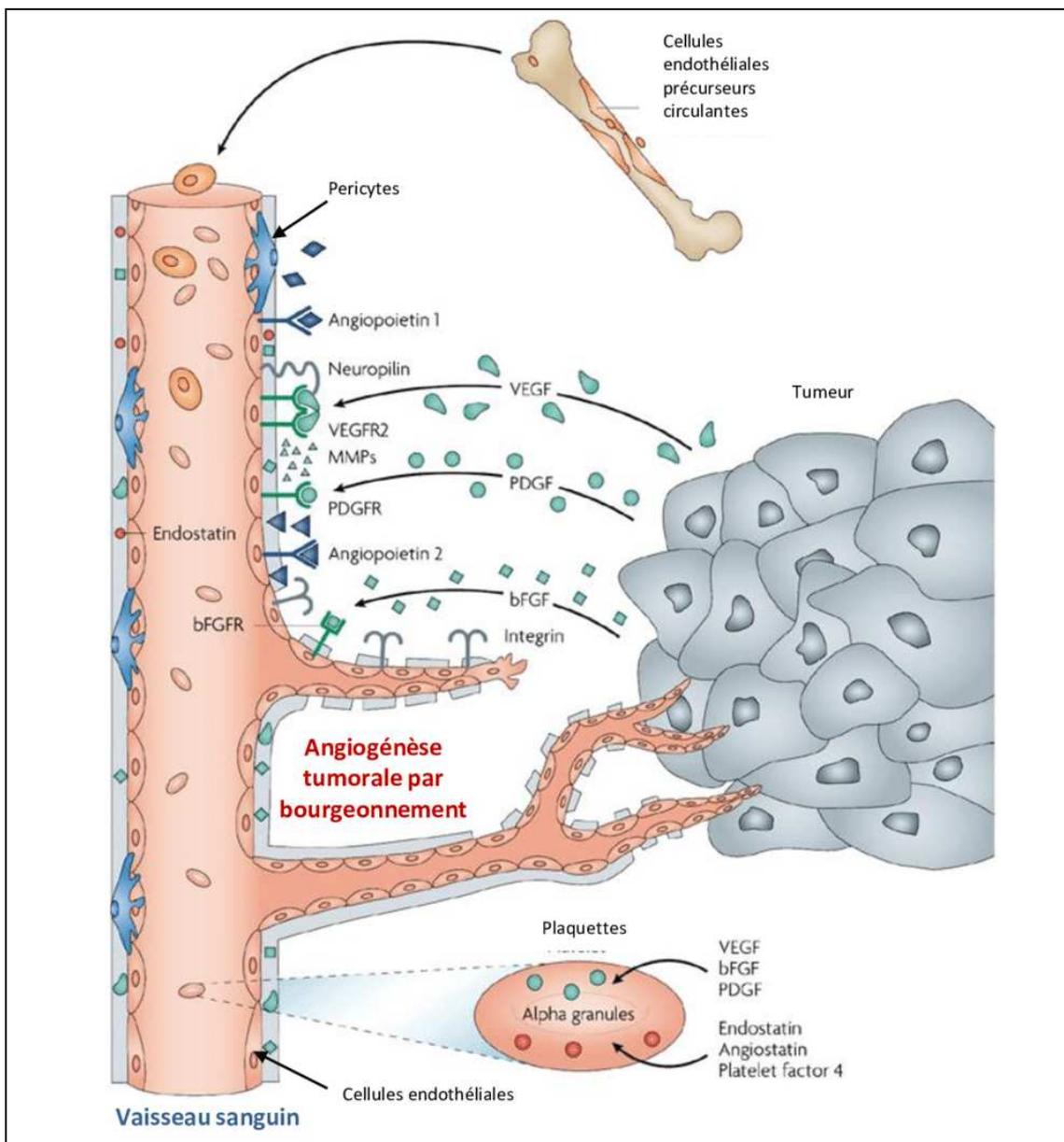


Figure 3 : L'angiogénèse tumorale par bourgeonnement (adapté d'après [39])

Lorsqu'une tumeur atteint une certaine taille, le réseau sanguin préexistant ne suffit plus à l'approvisionner en oxygène et en nutriments. La tumeur déclenche alors la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour garantir une bonne irrigation, favorisant ainsi sa survie et sa croissance. L'équilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques est donc ici rompu en faveur des inducteurs de l'angiogenèse [9,11,27]. En effet, les tumeurs sécrètent un grand nombre de facteurs de croissance comme le VEGF, le FGF ou le PDGF (Figure 3). Ces facteurs pro-angiogéniques interagissent avec les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins adjacents à la tumeur. En activant leurs récepteurs, ils déclenchent diverses réponses biologiques, telles que la dégradation de la membrane basale, la dégradation de la MEC, l'augmentation de la perméabilité vasculaire ou encore la production d'autres facteurs capables de recruter les plaquettes contenant des régulateurs de l'angiogenèse, qu'ils soient positifs ou négatifs. De plus, ces facteurs de croissance sécrétés par la tumeur facilitent le recrutement de cellules endothéliales circulantes issues de la moelle osseuse, contribuant ainsi à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ainsi, ces processus conduisent à la migration, à l'invasion et à la prolifération cellulaire, phénomènes nécessaires au mécanisme de l'angiogenèse tumorale et donc à la croissance tumorale, ainsi qu'à la croissance métastatique puisque les nouveaux vaisseaux sanguins créés peuvent aussi faciliter la dissémination de métastases vers d'autres organes [27,39,42].

3. Principaux acteurs de l'angiogenèse : système VEGF/VEGFR

Parmi les facteurs pro-angiogéniques, le VEGF représente sans aucun doute celui ayant le plus fort impact sur l'angiogenèse aussi bien physiologique que pathologique.

3.1. Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

La famille des VEGFs est composée de 7 protéines (VEGF-A, B, C, D, E, F) et du facteur de croissance placentaire (PlGF). Le VEGF-A, communément appelé VEGF, est la forme la plus étudiée en raison de son rôle central dans la vasculogenèse et l'angiogenèse [27,111]. En effet, le VEGF est physiologiquement essentiel pour le développement du réseau vasculaire embryonnaire, ainsi que pour les processus d'angiogenèse qui surviennent à l'âge adulte [20,27,34]. Ce facteur de croissance des cellules endothéliales joue également un rôle crucial dans l'angiogenèse tumorale, étant souvent surexprimé dans de nombreux cancers [37].

Initialement reconnu pour sa capacité à accroître la perméabilité des vaisseaux sanguins, le VEGF se distingue par ses propriétés multiples [27,29,35,37]. Il exerce son activité pro-angiogénique en modulant la migration, la prolifération, la différenciation et la survie des cellules endothéliales, permettant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins [27,54,111]. Il favorise également la migration, la prolifération et la différenciation des cellules ostéoblastiques (cellules responsables de la formation osseuse) et ostéoclastiques (cellules responsables de la résorption osseuse). De plus, le VEGF exerce une influence sur d'autres types cellulaires comme les cellules du système immunitaire et les cellules souches de la moelle osseuse. En effet, il régule le nombre de cellules inflammatoires, de cellules immunitaires et de Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM), impliquées dans le processus de cicatrisation osseuse [91].

L'expression du VEGF est finement régulée par de multiples facteurs, tels que des facteurs de croissance et de transcription, des hormones et des stimuli mécaniques.

De manière non exhaustive, voici quelques exemples de facteurs régulant le VEGF :

- l'hypoxie, via le facteur de transcription HIF-1 α (facteur 1- α induit par l'hypoxie), est un facteur majeur de l'expression du VEGF [27,35,60]. Le VEGF, gène cible de HIF, permet l'adaptation de la cellule au manque d'oxygène et la promotion de l'angiogenèse, dont l'objectif est d'accroître le flux sanguin vers les tissus privés d'oxygène. Cette régulation de l'angiogenèse par HIF-1 α en réponse à l'hypoxie est cruciale, non seulement pendant le développement embryonnaire où elle est vitale, mais également à l'âge adulte, après un accident ischémique, par exemple, afin de revasculariser un tissu ou un organe infarci. L'angiogenèse est une réponse physiologique de secours mais qui, lorsqu'elle se produit au sein d'une tumeur, peut être délétère en favorisant la croissance de celle-ci [102] ;
- les facteurs inflammatoires, tels que les prostaglandines (PGE1 et PGE2) et les interleukines (IL-1, IL-6 et IL-8), dont les niveaux augmentent pendant la phase inflammatoire de la cicatrisation osseuse, induisent également l'expression du VEGF [54] ;
- le VEGF peut être retenu dans la MEC et sa libération est régulée par diverses protéines telles que les héparinases, la plasmine ou les MMPs. Ce processus de séquestration et de libération contribue à sa régulation [27,51] ;
- plusieurs facteurs de croissance essentiels au développement et à la cicatrisation osseuse régulent également l'expression du VEGF, en particulier dans les cellules ostéoblastiques. Ces facteurs comprennent, sans s'y limiter, le TGF- β , l'IGF, le FGF et les protéines morphogénétiques osseuses (BMPs) : BMP-2, BMP-4 et BMP-7 [54] ;
- le VEGF est aussi régulé par des facteurs de transcription, tels que Cbfa1/Runx2 ou encore Osterix (Osx), exprimés dans les cellules de la lignée ostéoblastique et régulateurs de leur différenciation [54] ;
- la contrainte mécanique est un autre régulateur de l'expression du VEGF. Sous stress mécanique, les ostéoblastes libèrent du VEGF, ce qui stimule les réponses biologiques [54].

La plupart de ces facteurs régulateurs du VEGF jouent un rôle essentiel dans le développement osseux et l'homéostasie [54].

3.2. Récepteurs du VEGF (VEGFRs)

Le VEGF exerce son activité pro-angiogénique en se liant à la partie extracellulaire des récepteurs à activité tyrosine kinase (VEGFRs) situés à la surface des cellules endothéliales.

Trois récepteurs ont été identifiés (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), sur lesquels les membres de la famille des VEGFs se fixent avec des affinités différentes, déclenchant ainsi des voies de signalisation distinctes [51,62,63,101]. Les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 sont impliqués dans l'angiogenèse, tandis que le VEGFR-3 est principalement associé à la lymphangiogenèse, c'est-à-dire à la formation de nouveaux vaisseaux lymphatiques (Figure 4) [27,59,63].

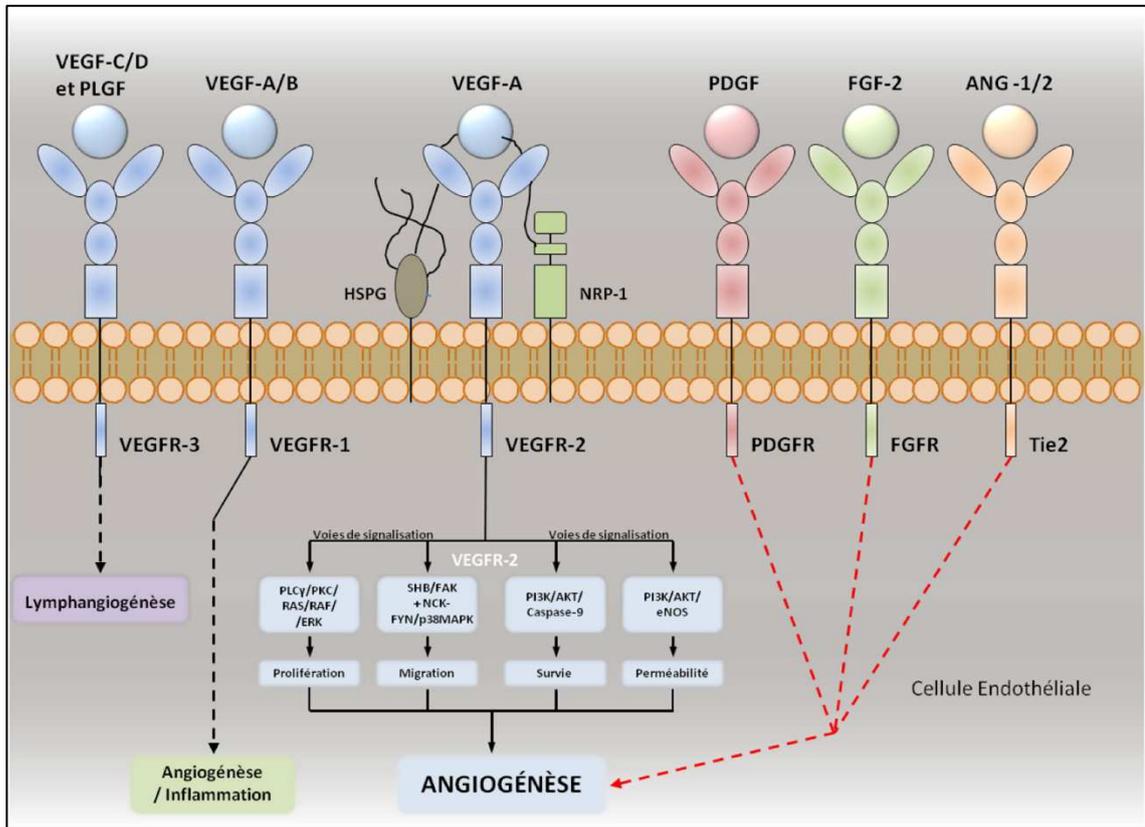


Figure 4 : Les VEGFs, leurs récepteurs et corécepteurs (adapté d'après [80,82])

Le VEGF-A a la capacité d'interagir avec les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, dont les rôles, bien que distincts, ont été démontrés comme primordiaux dans l'angiogenèse. Le VEGFR-2 est le principal récepteur de signalisation du VEGF. Son activation par le VEGF entraîne la prolifération, la migration, la survie des cellules endothéliales et l'augmentation de la perméabilité vasculaire [54,82,100]. Le VEGFR-2 est principalement présent à la surface des cellules endothéliales, avec une expression forte pendant l'embryogenèse qui diminue à l'âge adulte. Sa réactivation est observée lors de phénomènes physiologiques ponctuels ou de pathologies comme le cancer. En effet, le VEGFR-2 est surexprimé dans de nombreuses tumeurs malignes [120]. Bien que le rôle de VEGFR-1 ne soit pas encore complètement élucidé, on sait qu'il est modérément impliqué dans l'angiogenèse via le VEGF ou dans l'inflammation via le PLGF. La liaison du VEGF aux récepteurs 1 et 2 favoriserait la cicatrisation osseuse [91].

Les signaux induits par les VEGFRs peuvent être régulés par l'intervention de différents corécepteurs tels que les neuropilines (NRP) ou les chaînes de protéoglycanes à héparane sulfate (HSPG), formant des complexes plus stables qui améliorent l'affinité des ligands pour les récepteurs. Ces corécepteurs influencent ainsi la réponse intracellulaire et donc la régulation de l'angiogenèse [27,80,82,103,104].

L'angiogenèse peut également être déclenchée par la liaison du PDGF à ses récepteurs PDGFRs, du FGF-2 à ses récepteurs FGFRs et des angiopoïétines Ang-1 et Ang-2 au récepteur Tie2 [80,82].

Points clés à retenir

- Importance du système vasculaire : il est indispensable au bon fonctionnement des organes en apportant oxygène, nutriments et en éliminant les déchets.
- Formation du réseau vasculaire par la vasculogenèse (formation du réseau vasculaire primitif) suivie de l'angiogenèse (création de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de ceux existants).
- Quiescence chez l'adulte : le système vasculaire est majoritairement au repos, avec peu de division des cellules endothéliales.
- Déclenchement local ou transitoire de l'activité angiogénique en présence de signaux angiogéniques (ex : lors du processus de cicatrisation osseuse).
- Régulation de l'angiogenèse par un équilibre entre facteurs pro-angiogéniques (ex : VEGF) et anti-angiogéniques.
- Angiogenèse pathologique : un déséquilibre dans la régulation de l'angiogenèse peut conduire à des maladies telles que les cancers (angiogenèse excessive) ou les ischémies (angiogenèse insuffisante).
- Rôle clé du VEGF dans la croissance vasculaire : il augmente la perméabilité vasculaire et agit sur les cellules endothéliales en induisant leur migration, leur prolifération, leur différenciation et leur survie, ce qui favorise la création de nouveaux vaisseaux sanguins et donc l'angiogenèse.
- Impact significatif du VEGF dans les processus physiologiques et pathologiques, y compris le développement tumoral.
- Régulation du VEGF par de nombreux facteurs (ex : hypoxie, facteurs de croissance, facteurs inflammatoires, facteurs de transcription, stimuli mécaniques).
- Action du VEGF principalement via ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, tous deux impliqués dans l'angiogenèse.

Après avoir expliqué le phénomène d'angiogenèse, il est maintenant temps d'étudier plus précisément son rôle physiologique dans le processus de cicatrisation osseuse, et notamment dans celui d'une alvéole dentaire.

Partie 2 – Rôle de l’angiogenèse dans le processus de cicatrisation osseuse de l’alvéole dentaire

En chirurgie orale, la majorité des actes concernent directement ou indirectement le tissu osseux. La cicatrisation osseuse représente l’un des objectifs recherchés à long terme [71]. Elle est définie comme l’ensemble des phénomènes cellulaires, moléculaires, physiologiques et biochimiques qui permettent à l’organisme de refermer des blessures traumatiques ou infectieuses, puis de les réparer de manière définitive [108]. L’objectif de cette seconde partie est de comprendre le rôle physiologique de l’angiogenèse dans les processus de cicatrisation et de remaniement osseux alvéolaire.

1. Cicatrisation alvéolaire après avulsion dentaire

L’avulsion de l’organe dentaire est un véritable traumatisme impliquant des lésions vasculaires qui interrompent l’apport en oxygène et en nutriments aux différentes populations cellulaires composant l’alvéole dentaire. L’effraction vasculaire entraîne une hypoxie cellulaire locale pouvant provoquer des nécroses cellulaires. Ces lésions vasculaires vont également conduire à la fuite de cellules, de cytokines et de facteurs de croissance. Après un tel traumatisme, l’os alvéolaire est capable, comme tous les autres tissus, de cicatriser. Ses capacités de cicatrisation permettent le comblement de l’alvéole.

La cicatrisation osseuse post-extractionnelle est constituée de trois étapes successives (Figure 5) :

- une phase inflammatoire,
- une phase proliférative,
- une phase de maturation par modelage et remodelage osseux [71].

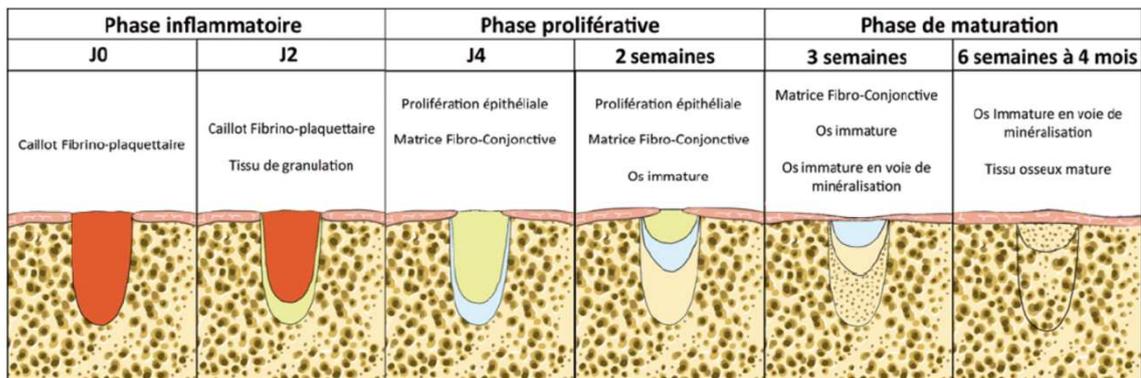


Figure 5 : Étapes de cicatrisation d’une alvéole osseuse après extraction dentaire [71]

1.1. Phase inflammatoire : hémostasie et inflammation

La phase inflammatoire débute par une phase d’hémostasie qui se produit très rapidement après une avulsion dentaire (ordre de quelques minutes). À la suite de la destruction de certaines parois vasculaires, l’alvéole dentaire se remplit de sang et la coagulation qui s’en suit aboutit à la formation d’un caillot fibrino-plaquettaire [5,6,71,110].

Lors de la réponse inflammatoire initiale, l'hypoxie joue un rôle crucial en activant le facteur de transcription HIF-1 α qui régule l'expression du VEGF, essentiel pour l'angiogenèse, mais également l'expression de nombreuses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, contribuant ainsi à la modulation de la réponse inflammatoire. Ces facteurs pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), IL-1, IL-6) attirent les cellules immunitaires sur le site de l'inflammation et favorisent la survie cellulaire dans des conditions de stress. Parallèlement, l'activation plaquettaire entraîne, elle aussi, la libération de facteurs de croissance (VEGF, PDGF, TGF- β , FGF), de cytokines, de chimiokines et de médiateurs inflammatoires qui contribuent à ce recrutement [6].

Les neutrophiles circulants, les monocytes et les autres cellules inflammatoires sont ainsi recrutés au sein de la plaie par des signaux chimiotactiques, dont certains sont induits par le VEGF. En effet, bien que le VEGF soit principalement un facteur de croissance, il possède également des propriétés chimiotactiques, attirant davantage de cellules immunitaires vers le site de l'inflammation. Également, le VEGF peut se lier à l'héparine présente dans la MEC, créant ainsi un réservoir dans le caillot de fibrine. Ce réservoir de VEGF permet une libération localisée et prolongée du facteur de croissance, augmentant ainsi la perméabilité vasculaire et permettant aux protéines plasmatiques et aux cellules immunitaires de pénétrer plus facilement dans les tissus lésés. Ceci contribue à amplifier la réponse inflammatoire [6,27].

Les neutrophiles éliminent les débris cellulaires et les agents pathogènes. Bien que les neutrophiles puissent produire du VEGF, leur contribution à sa production n'est pas aussi significative que celle des macrophages. Les macrophages interviennent après les neutrophiles. Les monocytes recrutés se différencient en macrophages qui phagocytent les débris cellulaires restants et les neutrophiles apoptotiques. Ils sécrètent également des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance pour renforcer la réponse inflammatoire. En réponse à l'hypoxie et aux signaux inflammatoires, les macrophages sécrètent du VEGF qui favorise la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et qui, à son tour, augmente l'apport en cellules immunitaires, créant ainsi un cercle de rétroaction positive qui amplifie l'inflammation et soutient l'angiogenèse. Les macrophages sécrètent ensuite des cytokines anti-inflammatoires, telles que le TGF- β 1, et des médiateurs de résolution qui réduisent l'inflammation et favorisent le passage à la phase de cicatrisation suivante [6,29,54,55].

Il apparaît ici que l'hypoxie joue un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, en favorisant à la fois l'angiogenèse, via le VEGF, et la production de médiateurs pro-inflammatoires. Ainsi, la réponse immunitaire initiée dès les premières étapes de la formation du caillot permet de stimuler l'angiogenèse.

Dès le deuxième jour, soit 48 à 72 heures après l'avulsion, le caillot fibrino-plaquettaire est progressivement remplacé par du tissu de granulation, riche en cellules inflammatoires, qui va permettre la détersion du site [5,67,110].

1.2. Phase proliférative : granulation, contraction et réépithélialisation

La phase proliférative débute vers le quatrième jour après l'extraction et peut durer plusieurs semaines [71]. Elle comprend différents processus simultanés.

La formation du tissu de granulation correspond à la prolifération et à la migration de fibroblastes et de cellules endothéliales vers la plaie. Les cytokines et les différents facteurs de croissance présents dans la zone cicatricielle (PDGF, TGF- β , FGF, EGF) permettent la prolifération et la migration des fibroblastes. Ces derniers synthétisent une nouvelle MEC et contribuent au remodelage matriciel en facilitant la migration cellulaire dans cette matrice. Stimulés par l'hypoxie tissulaire, les facteurs de croissance (VEGF, FGF et TGF- β) libérés par les plaquettes, les macrophages et les kératinocytes, induisent la prolifération et la migration des cellules endothéliales provenant de vaisseaux sanguins sains déjà existants et localisés en périphérie de la plaie, pour former de nouveaux capillaires dans le tissu de granulation. Il apparaît ici que la stimulation pro-angiogénique, soit l'hypoxie et l'inflammation, orchestrée au cours des premières étapes de la cicatrisation, active les cellules endothéliales des vaisseaux non lésés entourant la plaie. La création d'un nouveau réseau vasculaire fonctionnel est essentielle à la réparation tissulaire [6]. En facilitant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, le VEGF contribue ici à la formation du tissu de granulation par augmentation de la perméabilité vasculaire et par stimulation du dépôt de MEC [10].

Sous l'influence de TGF- β , les fibroblastes se différencient en myofibroblastes qui possèdent des propriétés contractiles, contribuant à rapprocher les berges de la plaie et diminuant ainsi la taille de la lésion et la surface à réépithélialiser [6]. En favorisant la perméabilité vasculaire, le VEGF aide ici à la migration des myofibroblastes. Il leur assure un apport sanguin adéquat, ce qui est essentiel pour une contraction efficace de la plaie.

Grâce à certains facteurs de croissance (EGF, facteur de croissance des kératinocytes (KGF), TGF- α et β) produits par les fibroblastes ou par les kératinocytes, les cellules épithéliales migrent progressivement à partir des berges de la plaie pour fermer cette dernière par une monocouche de kératinocytes. Ces kératinocytes sécrètent des facteurs de croissance (VEGF, TGF, KGF, EGF) qui ont une action directe sur la formation du tissu de granulation. En effet, le VEGF soutient la réépithélialisation en stimulant la prolifération et la migration des kératinocytes pour recouvrir la surface de la plaie. Ainsi, une membrane basale se reconstitue progressivement [6]. Le VEGF favorise la régénération de la couche épithéliale en assurant une bonne vascularisation, cruciale pour la survie, la croissance et la différenciation des kératinocytes.

Dès la fin de cette phase, le tissu de granulation est progressivement remplacé par une matrice fibro-conjonctive richement vascularisée, composée de cellules mésenchymateuses entourées de fibres collagéniques [5,71,110].

1.3. Phase de maturation : différenciation ostéoblastique et minéralisation de la matrice osseuse

Trois semaines environ après l'avulsion dentaire, se constitue un tissu osseux immature (tissu ostéoïde), issu de la matrice fibro-conjonctive [71].

Lors de la phase de formation osseuse, l'exposition à l'hypoxie induit les ostéoblastes à libérer du VEGF, par l'intermédiaire de la voie HIF-1 α . En effet, les ostéoblastes matures situés à la surface osseuse expriment les HIF et répondent à leur activation, laquelle peut être déclenchée par de faibles niveaux d'oxygène dans l'environnement osseux et médullaire. Le VEGF, dérivé des ostéoblastes, agit alors, via ses récepteurs, sur les cellules endothéliales en induisant leur migration, leur prolifération ainsi qu'une

perméabilité vasculaire, ce qui favorise l'angiogenèse et augmente indirectement l'apport en oxygène et en nutriments nécessaires à l'ostéogenèse (Figure 6) [47,54,98]. Il apparaît ici que l'hypoxie joue également un rôle crucial dans la formation osseuse en induisant l'expression du VEGF, facteur essentiel pour la création de nouveaux vaisseaux sanguins qui fourniront les éléments nécessaires à la formation du tissu osseux. Dans des modèles murins, il a d'ailleurs été démontré que la surexpression de HIF-1 α , induisant l'expression du VEGF, était à l'origine d'une augmentation de la vascularisation, de la masse et de la densité des os longs [114,116].

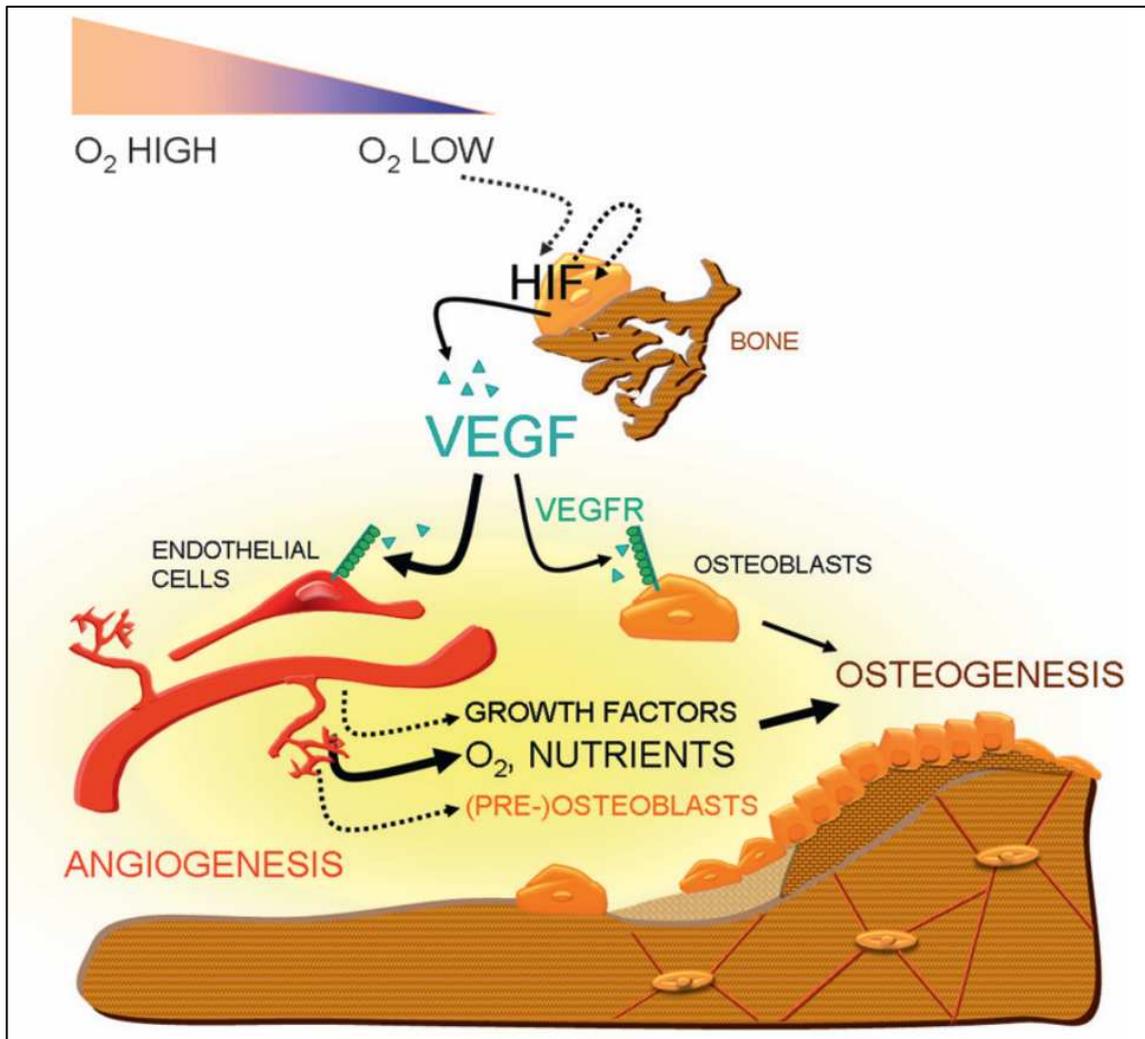


Figure 6 : Régulation du couplage ostéogenèse-angiogenèse par HIF et VEGF [98]

Une vascularisation accrue permet également l'afflux de cellules souches squelettiques et/ou de (pré)ostéoblastes ainsi que des niveaux élevés de facteurs de croissance ostéogéniques dérivés de l'endothélium, tels que le BMP-2 et le BMP-4, qui soutiennent davantage la différenciation des ostéoblastes et la minéralisation de la matrice osseuse (Figures 6 et 7) [98]. Il apparaît donc que la vascularisation est un prérequis essentiel dans le recrutement des ostéoblastes et des facteurs ostéogéniques.

De plus, les ostéoblastes en cours de maturation sécrètent, eux aussi, des facteurs angiogéniques, tels que le VEGF et le PDGF, renforçant davantage l'angiogenèse par une boucle de rétroaction positive (Figure 7) [55,98].

Enfin, le VEGF peut également influencer directement l'ostéogenèse en interagissant avec les ostéoblastes qui expriment, eux aussi, des récepteurs VEGF (Figures 6 et 7) [98].

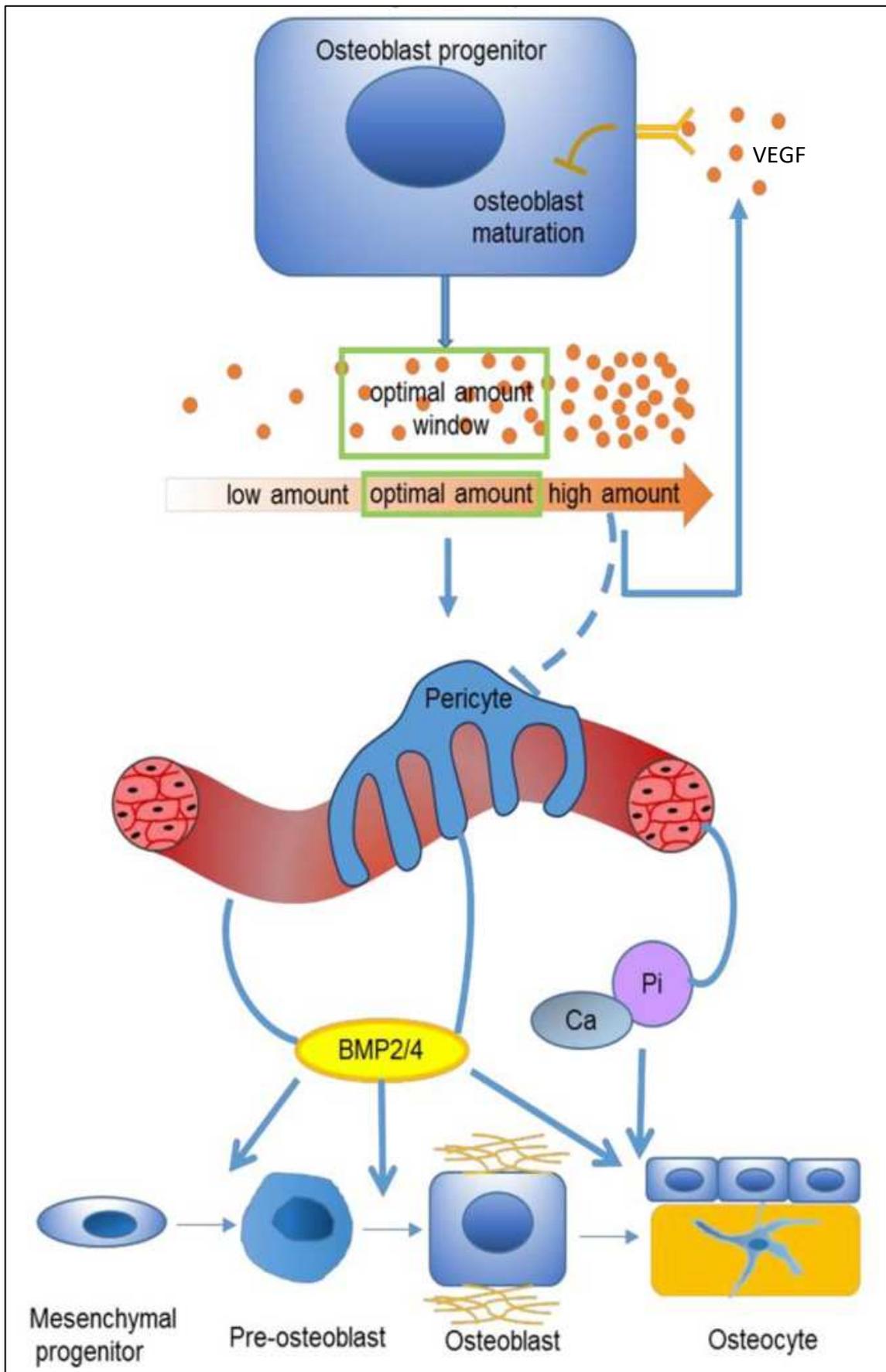


Figure 7 : Régulation du couplage ostéogénèse-angiogénèse par VEGF et BMP (adapté d'après [54])

Il apparaît ainsi que la formation osseuse repose sur le couplage de l'angiogénèse et de l'ostéogénèse. Ce couplage est rendu possible grâce à une communication

intercellulaire entre cellules endothéliales vasculaires et cellules osseuses [47,54]. Les cellules endothéliales sécrètent des facteurs de croissance, des cytokines et des hormones (BMPs, TGF- β , IGF, endothéline 1 (ET-1)) qui favorisent la prolifération, la migration et la différenciation ostéoblastique. En réponse, les cellules ostéoblastiques produisent du VEGF qui stimule, en retour, les cellules endothéliales (Figure 8) [45]. Il y a donc une régulation de la fonction ostéoblastique par les cellules endothéliales et réciproquement.

Le VEGF occupe une place centrale dans cette communication en favorisant d'une part, la migration, la prolifération et la formation de structures tubulaires des cellules endothéliales et d'autre part, la prolifération, la migration et la différenciation des cellules ostéoblastiques ainsi que la régulation de facteurs de croissance ostéogéniques [45]. En agissant sur l'activité des cellules endothéliales, le VEGF régule la fonction ostéoblastique et influence indirectement la différenciation des CSM en cellules ostéogéniques en fournissant un environnement vasculaire propice [31,54]. L'expression du VEGF est induite par de nombreux facteurs (BMPs, TGF β -1, FGF, IGF, hormone parathyroïdienne (PTH), vitamine D) ayant une double fonction, angiogène et ostéogène. Le VEGF est également régulé par des facteurs de transcription, tels que Cbfa1/Runx2 ou encore Osx, essentiels pour la différenciation ostéoblastique et le développement osseux (Figure 8) [45,77].

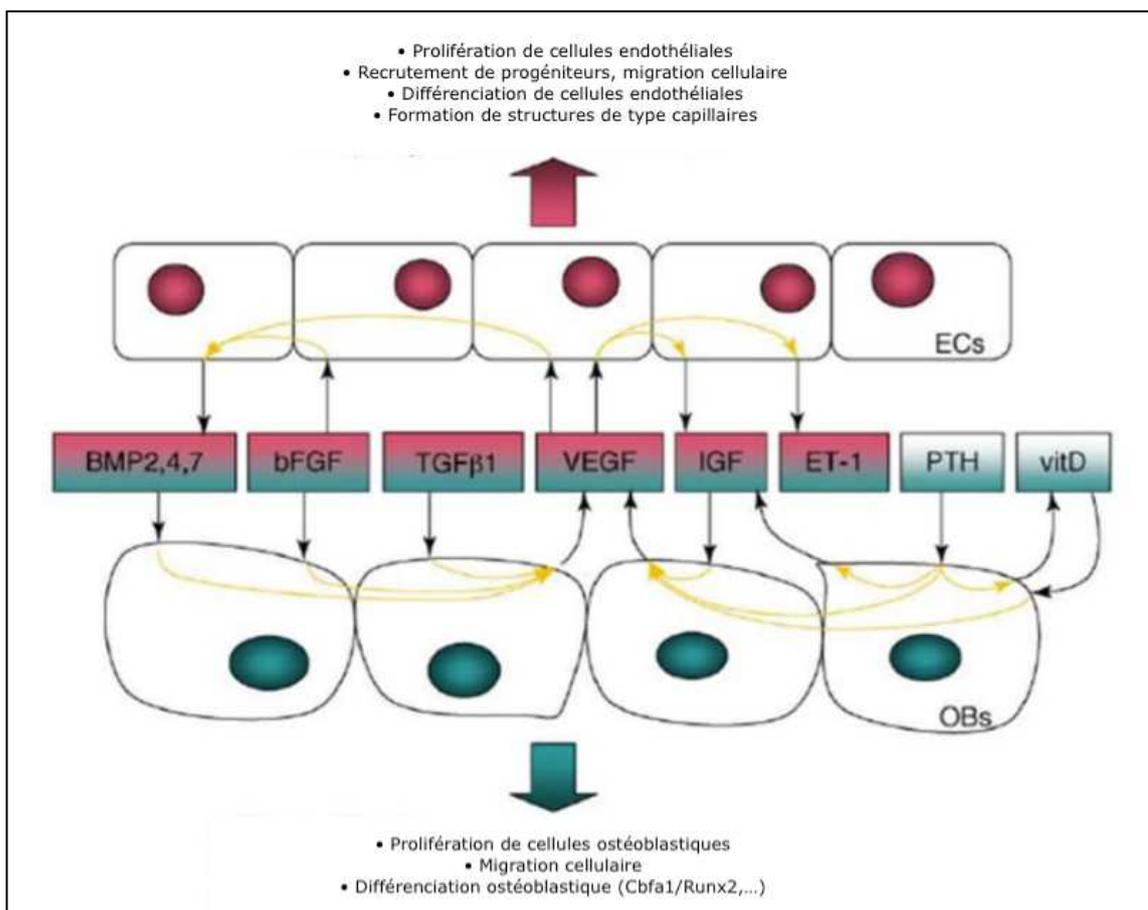


Figure 8 : Communication entre cellules ostéoblastiques et endothéliales
(adapté d'après [45])

Outre les facteurs pro-angiogéniques, comme le VEGF qui demeure l'élément-clé de ce couplage cellulaire, les facteurs ostéogéniques, comme les BMPs, sont également des acteurs principaux de cette communication cellulaire. Les BMPs sont directement

responsables de la différenciation des CSM en ostéoblastes [107]. Ces derniers travaillent en synergie avec le VEGF pour améliorer la survie cellulaire, la formation osseuse et la minéralisation. En effet, les cellules endothéliales, stimulées par du VEGF et/ou en conditions hypoxiques, sont capables de sécréter de la BMP-2, pouvant ensuite améliorer la capacité ostéoformatrice des ostéoblastes [13]. Il a été démontré qu'un rapport élevé de VEGF/BMP-2 produit un os minéralisé bien formé. À contrario, un faible rapport VEGF/BMP-2 produit une quantité réduite d'os [91].

La différenciation des cellules ostéogéniques en ostéoblastes actifs permet la formation d'une matrice ostéoïde. Cette matrice se minéralise sous l'action de la phosphatase alcaline (PAL) libérée par les ostéoblastes. En effet, en présence de cellules endothéliales, les ostéoblastes libèrent du VEGF qui active les récepteurs des cellules endothéliales. En réponse au VEGF produit, les cellules endothéliales sécrètent de l'IGF et de l'ET-1, qui stimulent ainsi la fonction des ostéoblastes et l'augmentation des niveaux de PAL et d'ostéocalcine (Oc), molécules qui permettent d'initier la minéralisation osseuse (Figure 8) [115]. Il a effectivement été démontré que le VEGF favorise les niveaux de PAL et d'Oc dans des cellules ostéoblastiques murines [54]. De plus, l'administration de VEGF exogène a montré une augmentation de la formation d'os minéralisé dans un modèle de fracture osseuse [53]. En stimulant l'angiogenèse, le VEGF améliore donc l'apport en minéraux, soutenant ainsi le processus de minéralisation. La matrice en voie de minéralisation forme ainsi un tissu osseux immature non fonctionnel sans architecture trabéculaire. Cet os spongieux immature correspond à un os fibreux réticulé, caractérisé par une organisation anarchique des fibres de collagène [19].

La fermeture épithéliale complète de l'alvéole survient habituellement après 3 semaines [19,99].

À ce stade, le tissu osseux immature remplit la cavité et représente 88% du tissu présent dans l'alvéole à 1 mois. Il n'a pour rôle que de combler l'espace laissé par l'avulsion. Ce tissu présente une faible résistance mécanique et doit être remodelé pour acquérir une architecture corticale et trabéculaire fonctionnelle capable de supporter les contraintes mécaniques locales. Un début d'activité ostéoclastique est observé, indiquant le début du remaniement vers un nouvel os fonctionnel [19,78].

2. Remodelage osseux de l'alvéole dentaire

Le tissu osseux immature (tissu ostéoïde) va progressivement être remodelé, par un processus d'apposition/résorption, pour aboutir à une alvéole comblée de tissu osseux mature minéralisé (tissu osseux lamellaire et moelle osseuse) à partir du troisième mois [19,67].

Le tissu osseux immature va subir le stress mécanique extérieur, soit directement par l'application extérieure d'une contrainte mécanique sur l'alvéole, soit indirectement par la transmission des forces subies par les dents adjacentes à l'édentement. C'est l'intensité de ce stress extérieur qui va moduler le remodelage osseux. Ce signal est transmis aux cellules ostéogéniques par les ostéocytes. En effet, les contraintes mécaniques extérieures provoquent un mouvement des fluides intracanaliculaires dans le réseau ostéocytaire. Les ostéocytes, en tant que récepteurs de ces mouvements, traitent les informations générées par les contraintes locales et les communiquent aux ostéoblastes, via des cytokines (TGF- β , sclérostine (SOST), RANKL) [47,53].

Les ostéoblastes sécrètent à leur tour des cytokines chimiotactiques (VEGF, TGF- β , BMPs, IL-6) pour recruter des cellules pré-ostéoclastiques. L'interaction entre les ostéoblastes et les pré-ostéoclastes favorise la différenciation de ces derniers en ostéoclastes. En d'autres termes, les ostéoblastes induisent la formation d'ostéoclastes. La différenciation et l'activité des ostéoclastes sont donc régulées par des facteurs sécrétés par les ostéoblastes, mais l'influence des cellules endothéliales vasculaires est également essentielle, bien que moins connue. En effet, les ostéoclastes possèdent des récepteurs spécifiques pour le VEGF [26,72,113]. En se liant à ces récepteurs, le VEGF peut stimuler la maturation, la différenciation, l'activité et la survie des ostéoclastes [119,121]. Le VEGF régule donc la fonction ostéoclastique, favorisant ainsi l'ostéoclastogénèse et la résorption de la matrice osseuse [26,47,53].

Entre 2 et 6 mois, le tissu ostéoïde est progressivement remplacé par un envahissement médullaire avec néovascularisation. La proportion en moelle osseuse augmente au détriment du tissu minéralisé. À ce stade, la proportion du tissu minéralisé décroît progressivement jusqu'à n'occuper que 25% du volume de l'alvéole à 2 mois et 15% à 6 mois. Ce processus conduit à la formation d'un tissu osseux lamellaire qui remplace progressivement le tissu ostéoïde. En pratique, les ostéoclastes résorbent les parois alvéolaires, d'éventuels séquestres osseux résiduels et remanient les travées osseuses du tissu osseux immature [19,78]. Parallèlement, les ostéoblastes produisent un nouvel os plus structuré dont l'épaisseur, la forme, le nombre et l'orientation des trabécules s'adaptent aux contraintes locales. L'action conjointe des ostéoclastes et des ostéoblastes est donc indispensable pour remplacer le tissu ostéoïde par de l'os lamellaire. En effet, ce remplacement nécessite un couplage efficace entre la résorption osseuse, médiée par les ostéoclastes, et la formation osseuse, médiée par les ostéoblastes. En favorisant l'angiogénèse et en influençant les fonctions ostéoblastiques et ostéoclastiques, le VEGF joue un rôle clé dans le remodelage osseux. Il facilite la coordination entre les ostéoblastes et les ostéoclastes, assurant un équilibre entre la formation et la résorption osseuse. Des niveaux adéquats de VEGF sont ainsi nécessaires au maintien d'un remodelage osseux normal. Pour rappel, le VEGF est séquestré dans la MEC en raison de son affinité pour l'héparine. Lorsque les ostéoclastes dégradent la matrice osseuse pendant la résorption osseuse, ils libèrent des MMPs qui dégradent la MEC, libérant ainsi le VEGF. Une fois libéré, le VEGF peut rapidement stimuler la formation osseuse en favorisant l'angiogénèse et en influençant directement les ostéoblastes. Le VEGF contribue ainsi au processus de formation de l'os lamellaire [47,53].

Vers 6 mois, le tissu osseux lamellaire a remplacé l'os fibreux réticulé, des fibres de collagène de la muqueuse alvéolaire s'insèrent dans ce nouvel os cortical, également appelé os compact, et un périoste se forme. Au-delà de 6 mois, l'alvéole est comblée d'un mélange de tissu osseux lamellaire et d'os spongieux [19]. L'os mature ainsi formé devient fonctionnel et résiste aux contraintes locales. Le niveau osseux reformé dépend de la hauteur des parois alvéolaires résiduelles qui maintiennent le caillot sanguin, essentiel à l'ostéogénèse.

Bien que le modelage osseux initial soit rapide, le remodelage osseux est un processus long qui s'étend sur plusieurs mois après l'extraction dentaire. En effet, le remodelage osseux est un phénomène dynamique et continu caractérisé par une résorption osseuse intense et rapide dans les 3 à 6 mois suivant l'extraction, puis se poursuit jusqu'à 1 an après l'avulsion [7,71].

L'ensemble des éléments évoqués montre que l'angiogenèse intervient très précocement dans le processus de cicatrisation osseuse, principalement au travers du VEGF qui joue des rôles critiques à plusieurs stades de ce processus.

Points clés à retenir

- Avulsion dentaire et traumatisme vasculaire : l'extraction dentaire provoque des lésions vasculaires entraînant une interruption de l'apport en oxygène et en nutriments, conduisant à une hypoxie cellulaire locale, à des nécroses cellulaires et à une fuite de cellules et de facteurs de croissance.
- Rôle majeur de l'angiogenèse dans la cicatrisation osseuse post-extractionnelle qui induit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au sein de l'alvéole dentaire à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Cela permet l'apport d'éléments essentiels mais aussi l'activation et la migration des cellules précurseurs d'ostéoblastes et d'ostéoclastes au sein du tissu de granulation, indispensables à la formation d'un nouvel os et à son remodelage.
- Production accrue de VEGF par de nombreuses cellules (ex : cellules endothéliales, cellules inflammatoires, cellules immunitaires, fibroblastes, ostéoblastes) en réponse à l'hypoxie par l'intermédiaire de la voie HIF.
- Rôle du VEGF dans la phase inflammatoire par sa contribution dans le recrutement des cellules inflammatoires et des cellules immunitaires (neutrophiles, monocytes, macrophages).
- Rôle du VEGF dans la phase proliférative par sa contribution à la formation du tissu de granulation par augmentation de la perméabilité vasculaire et par stimulation du dépôt de MEC. Le VEGF soutient également la prolifération épithéliale pour recouvrir la surface de la plaie.
- Rôle du VEGF dans la phase de maturation par son action directe sur la régulation de la fonction ostéoblastique et sur la régulation de facteurs de croissance ostéogéniques mais aussi par son action indirecte sur la différenciation des CSM en cellules ostéogéniques. Le VEGF soutient également la minéralisation de la matrice osseuse.
- Rôle du VEGF dans le remodelage osseux de l'alvéole dentaire par son action sur la régulation des fonctions ostéoclastiques et ostéoblastiques.
- Couplage entre angiogenèse et ostéogenèse par communication intercellulaire entre cellules endothéliales vasculaires et cellules osseuses avec nécessité de niveaux adéquats de VEGF pour faciliter cette communication et assurer la fonction osseuse physiologique (formation d'un os fonctionnel).

Mais alors, sachant que la vascularisation joue un rôle crucial dans le processus de cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire, que se passe-t-il en cas d'altération de la croissance vasculaire ?

Partie 3 – Les thérapies anti-angiogéniques peuvent-elles perturber la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire ?

La recherche sur les effets biologiques des thérapies anti-angiogéniques (AA) sur la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire est relativement limitée. Avec l'ensemble des connaissances apportées et synthétisées tout au long de ce travail et des données qui vont suivre, cette troisième partie permettra d'appréhender l'impact biologique de l'inhibition de l'angiogenèse, et plus précisément du VEGF, sur la cicatrisation osseuse alvéolaire.

1. Pourquoi inhiber l'angiogenèse ?

Comme évoqué précédemment, l'inhibition de l'angiogenèse, c'est-à-dire l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, est une stratégie thérapeutique principalement utilisée pour traiter des pathologies dans lesquelles une croissance anormale ou excessive de vaisseaux sanguins joue un rôle déterminant.

Les indications thérapeutiques où l'angiogenèse peut être inhibée sont multiples et concernent majoritairement le traitement des pathologies tumorales. Pour rappel, l'angiogenèse est nécessaire au développement tumoral et au processus métastatique en fournissant les nouveaux vaisseaux sanguins nécessaires à l'apport en oxygène et en nutriments. Ces vaisseaux permettent aux tumeurs de croître et de se propager via le processus métastatique. En inhibant l'angiogenèse, les tumeurs sont privées de ces éléments essentiels, ce qui ralentit leur croissance ou les rend plus sensibles à d'autres traitements, tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie [27,93].

2. Thérapies anti-angiogéniques : agents ciblant l'axe VEGF/VEGFR

Au vu de l'importance de l'angiogenèse dans la croissance tumorale, choisir l'angiogenèse comme cible thérapeutique apparaît donc comme une stratégie judicieuse. En effet, cela présente certains avantages :

- les cellules de l'endothélium vasculaire n'ont pas, contrairement aux cellules cancéreuses, de résistance naturelle ou acquise aux agents pharmacologiques ;
- un effet thérapeutique basé sur la pharmacologie plutôt que sur une toxicité permet de prévoir une meilleure tolérance, d'autant plus que l'angiogenèse non tumorale est un phénomène rare chez l'adulte ;
- l'angiogenèse est une caractéristique commune à toutes les tumeurs solides, ce qui signifie que le développement d'agents efficaces pourrait théoriquement être bénéfique pour tous les types de tumeurs ;
- il est possible de combiner des cytotoxiques aux agents AA [93].

Par conséquent, dans le cadre de nouvelles approches thérapeutiques ciblées contre le cancer, de nombreux agents anti-angiogéniques, visant les mécanismes biologiques sous-jacents de l'angiogenèse tumorale, ont été développés ces dernières années [27,93]. Suite à la découverte du rôle clé du VEGF dans la régulation de la croissance vasculaire, ce facteur de croissance représente une cible thérapeutique de choix pour contrôler la néovascularisation tumorale et freiner la croissance tumorale. Ainsi, la majorité des stratégies thérapeutiques se concentrent sur l'axe VEGF/VEGFR.

Ces stratégies anti-angiogéniques se divisent en trois catégories principales (Tableau 1) :

- les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion recombinante,
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK),
- les inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR).

Tableau 1 : Les principales molécules anti-angiogéniques (adapté d'après [33,88])

	Nom commercial	Cible	Action	Effet
Anticorps monoclonal anti-VEGF	Bevacizumab (AVASTIN®)	Se lie au VEGF au niveau de la zone de reconnaissance des VEGFRs	Empêche la liaison du VEGF à ses récepteurs VEGFRs	Inhibition des effets biologiques du VEGF = régression des vaisseaux tumoraux et inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux = blocage de la néovascularisation tumorale
	Ranibizumab (LUCENTIS®)	Se lie au VEGF	Empêche la liaison du VEGF à ses récepteurs VEGFRs	
Protéine de fusion recombinante	Aflibercept (ZALTRAP®)	Agit comme récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF avec une affinité plus importante que ses récepteurs natifs	Empêche la liaison du VEGF à ses récepteurs VEGFRs	
Inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK)	Axitinib (INLYTA®)	Se lie au domaine tyrosine kinase des 3 récepteurs du VEGF	Empêche l'activation des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF	Absence de déclenchement de signaux intracellulaires par le VEGFR inactivé = absence de mise en place de la néoangiogenèse tumorale
	Sunitinib (SUTENT®)	Se lie au domaine tyrosine kinase des 3 récepteurs du VEGF	Empêche l'activation des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF	
	Pazopanib (VOTRIENT®)	Se lie au domaine tyrosine kinase des 3 récepteurs du VEGF	Empêche l'activation des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF	
	Sorafenib (NEVAXAR®)	Se fixe aux récepteurs VEGFR 2 et 3	Empêche l'activation des récepteurs 2 et 3 du VEGF	
Inhibiteur de la cible de la rapamycine (mTOR)	Everolimus (AFINITOR®)	Se lie à une protéine intracellulaire FKBP-12	Forme un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1	Réduction des taux de VEGF libérés par la cellule cancéreuse
	Temsirolimus (TORISEL®)	Se lie à une protéine intracellulaire FKBP-12	Forme un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1	

Toutes ces molécules partagent la caractéristique d'inhiber le VEGF, élément clé de la vascularisation et du processus de cicatrisation osseuse [88].

Certaines molécules exercent une action anti-angiogénique directe, tels que les anticorps monoclonaux anti-VEGF et les protéines de fusion recombinante, qui ciblent les facteurs circulants, ou les ITK, qui bloquent les récepteurs. En bloquant le ligand ou en inactivant le récepteur, elles ralentissent la vascularisation de la tumeur, ce qui freine considérablement la croissance tumorale et la prolifération cellulaire. D'autres molécules agissent de manière indirecte en inhibant l'activité de complexes moléculaires présents sur la voie de signalisation du VEGF (Figure 9) [36,88].

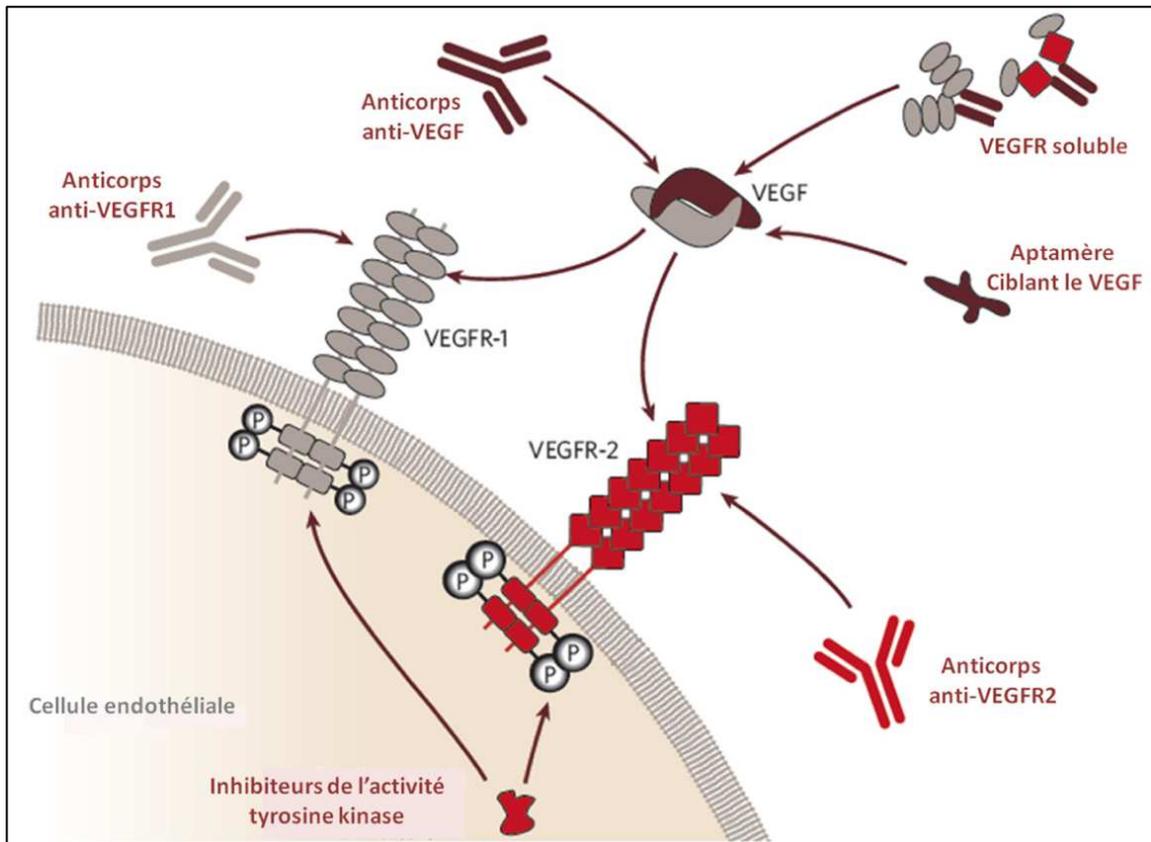


Figure 9 : Principales approches anti-angiogéniques ciblant l'axe VEGF/VEGFR [36]

2.1. Anticorps monoclonaux et protéines de fusion recombinante

Les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion recombinante agissent au niveau extracellulaire. Ils sont dirigés spécifiquement contre le VEGF ou ses récepteurs. Ils se fixent au VEGF circulant et empêchent ainsi sa liaison à ses récepteurs, VEGFR-1 et VEGFR-2, situés à la surface des cellules endothéliales. Pour rappel, cette liaison induit une prolifération des cellules endothéliales, une néovascularisation et une perméabilité vasculaire, éléments qui favorisent la néovascularisation tumorale. En empêchant cette liaison, les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion recombinante inhibent les effets biologiques du VEGF, interrompant ainsi le signal d'angiogenèse aux cellules endothéliales. Cette neutralisation conduit à la régression des vaisseaux tumoraux et à l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, nécessaires à l'alimentation en oxygène et en nutriments des tumeurs. La néovascularisation tumorale est ainsi bloquée (Figures 9 et 10) [33,75].

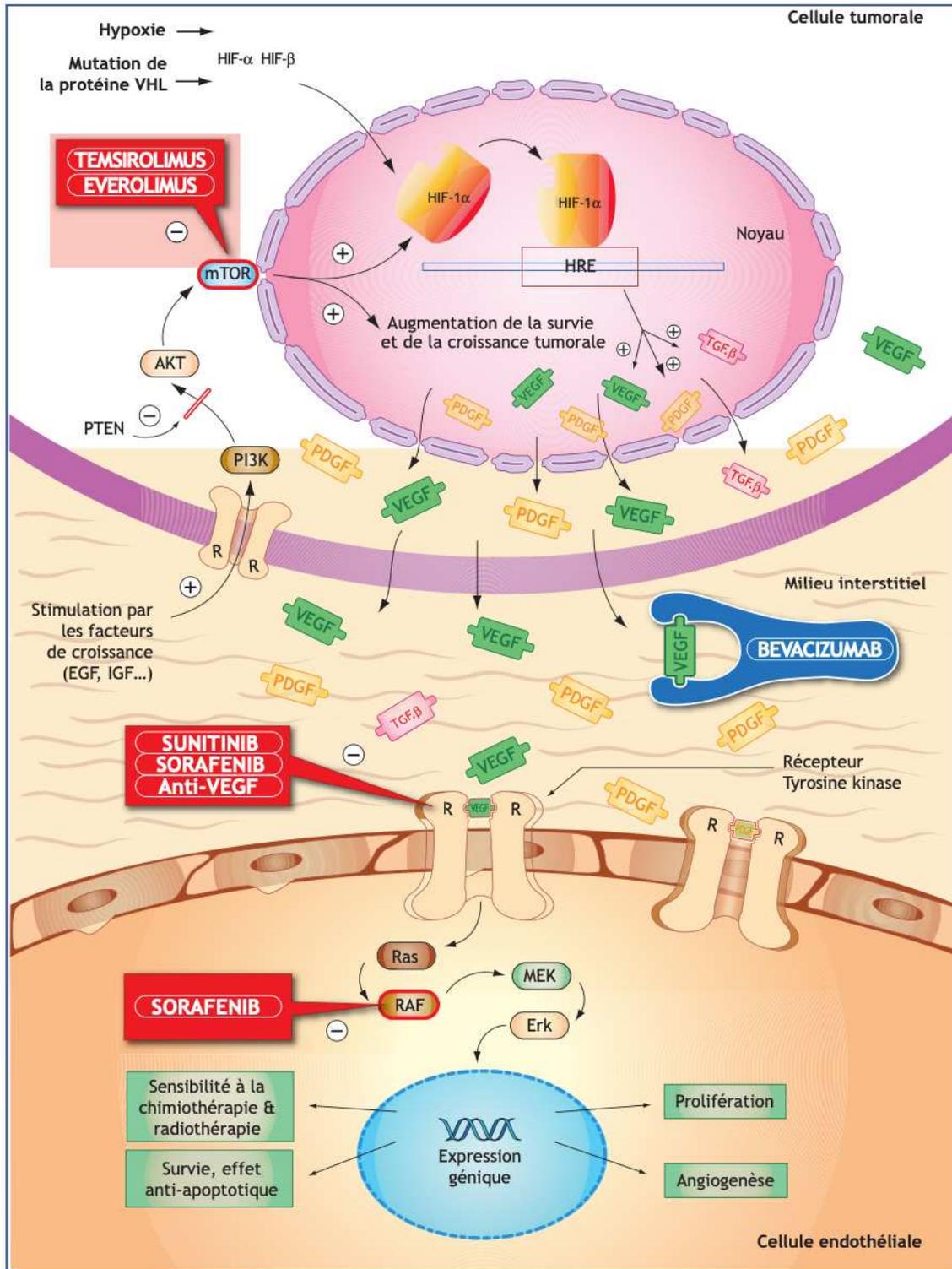


Figure 10 : Mode d'action des inhibiteurs de VEGF et VEGFR [75]

2.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

Les tyrosines kinases sont des protéines transmembranaires. Leur structure comprend une région extracellulaire capable de se lier à des ligands spécifiques et une région intracellulaire qui possède une activité tyrosine kinase. Pour rappel, les VEGFRs sont des récepteurs transmembranaires dotés de cette activité. La liaison du VEGF au VEGFR active ce dernier par autophosphorylation et déclenche la cascade de signalisation intracellulaire conduisant à la prolifération, à la migration et à la survie cellulaire. Les ITK agissent au niveau intracellulaire en se liant au domaine tyrosine

kinase des VEGFRs, ce qui empêche l'autophosphorylation, inhibe l'activation du récepteur et empêche la transmission des signaux de croissance et de survie à l'intérieur de la cellule. La néoangiogenèse tumorale est alors bloquée (Figures 9 et 10) [33,75].

2.3. Inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR)

Les inhibiteurs de mTOR présente également des effets anti-angiogéniques en bloquant la production de VEGF. Ces inhibiteurs se lient à une protéine intracellulaire (FKBP-12), formant ainsi un complexe qui inhibe spécifiquement l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). Ce complexe est un régulateur clé de la croissance et de la prolifération cellulaire. En inhibant mTORC1, la traduction de HIF-1 α est réduite, ce qui diminue la quantité de HIF-1 α disponible dans la cellule. En conséquence, la capacité de HIF-1 α à activer la transcription de ses gènes cibles, y compris le VEGF, est réduite. Étant donné que le VEGF est un facteur majeur dans la promotion de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, sa réduction via l'inhibition de mTORC1 limite l'angiogenèse, particulièrement dans les tumeurs qui dépendent de l'apport sanguin pour leur croissance (Figure 10) [33,75].

Il apparaît ici que les inhibiteurs de mTOR bloquent le VEGF par un mécanisme différent des autres thérapies AA évoquées. En effet, les thérapies ciblant la voie mTOR inhibent indirectement la production de VEGF en agissant sur le facteur de transcription HIF-1 α . En revanche, les autres thérapies AA (anticorps anti-VEGF ou inhibiteurs des VEGFRs) ciblent directement les molécules impliquées dans l'angiogenèse, en bloquant soit l'action du VEGF soit l'activation de ses récepteurs, plutôt que d'influencer leur expression via un facteur de transcription. En résumé, les inhibiteurs de mTOR bloquent la production de VEGF en agissant en amont, via la voie HIF, tandis que les autres thérapies AA agissent en aval, en bloquant le VEGF ou ses récepteurs.

L'ensemble de ces données souligne l'intérêt de choisir l'angiogenèse comme cible thérapeutique. Cependant, cette stratégie thérapeutique n'est pas sans effets secondaires potentiels puisque la formation de nouveaux vaisseaux sanguins est essentielle dans le processus de cicatrisation osseuse.

3. Effets biologiques potentiels de l'inhibition du VEGF sur la cicatrisation osseuse alvéolaire

Lorsqu'une dent est extraite, l'alvéole dentaire subit un processus de cicatrisation et de remodelage osseux, où la vascularisation tient un rôle indispensable. Des altérations de la croissance vasculaire pourraient alors compromettre la cicatrisation osseuse physiologique. Cependant, l'analyse des effets biologiques et des complications potentielles de l'inhibition de l'angiogenèse, et plus particulièrement de l'action du VEGF, sur le processus de cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire reste étudiée de façon encore très disparate.

3.1. Altération de la formation du réseau vasculaire

Les inhibiteurs du VEGF agissent en entravant la signalisation nécessaire à la formation et au développement du réseau vasculaire. En bloquant l'action du VEGF, ces inhibiteurs empêchent la prolifération et la migration des cellules endothéliales, ce qui perturbe la néovascularisation. En effet, dans un modèle de fracture osseuse, il a été

démontré une diminution de la formation vasculaire en l'absence de VEGF [54]. L'inactivation de l'expression du VEGF ou de son récepteur sur des modèles murins knock-out est létale au stade embryonnaire en raison de l'incapacité à former un réseau vasculaire fonctionnel. Ce phénomène entraîne une vascularisation déficiente, caractérisée par une réduction marquée de la densité vasculaire, des anomalies structurelles dans la formation des vaisseaux et, *in fine*, une mort embryonnaire due à un manque d'oxygénation et de nutriments [27,34].

3.2. Perturbation de la signalisation cellulaire et réduction du recrutement cellulaire

Le VEGF est impliqué dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire qui permettent le recrutement d'une multitude de cellules nécessaires à la cicatrisation osseuse. Son inhibition perturbe ces signalisations. Elle diminue par exemple la migration et la prolifération des cellules endothéliales, ce qui réduit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et pourrait affecter l'approvisionnement en oxygène et en nutriments nécessaires à la cicatrisation du tissu osseux. Le VEGF est également impliqué dans la signalisation qui favorise la prolifération et la différenciation des cellules précurseurs mésenchymateuses en ostéoblastes, cellules cruciales pour la formation osseuse. Son inhibition réduirait non seulement cette signalisation mais aussi le recrutement de ces cellules sur le site de la lésion, ce qui pourrait retarder davantage le processus de cicatrisation osseuse [47,55]. Des études montrent que l'absence de VEGF conduit en effet à un ralentissement significatif du processus de cicatrisation en raison de l'insuffisance de la néovascularisation et de la diminution du nombre de cellules ostéogéniques disponibles pour la cicatrisation du tissu osseux [58,81].

3.3. Altération de la réponse inflammatoire

Une réponse inflammatoire adéquate est indispensable au déclenchement du processus de cicatrisation osseuse. Si cette réponse est atténuée, cela impacterait négativement la phase initiale de la cicatrisation, caractérisée par l'inflammation. Le VEGF est impliqué dans la modulation de la réponse inflammatoire en facilitant le recrutement des cellules inflammatoires et immunitaires sur le site de la lésion. En inhibant le VEGF, cette signalisation cellulaire est perturbée, ce qui pourrait affaiblir la réponse inflammatoire. La réduction de la migration des cellules inflammatoires et immunitaires vers la plaie entraînerait une altération de l'équilibre des cytokines, des chimiokines et d'autres médiateurs inflammatoires [44]. Cette perturbation pourrait non seulement affecter l'inflammation locale, mais aussi avoir des répercussions systémiques sur la réponse immunitaire globale, rendant les tissus plus vulnérables à l'infection et retardant la cicatrisation. Des études ont montré que chez des souris présentant une délétion du VEGF dans les cellules ostéoblastiques, les niveaux de VEGF sont significativement réduits au site de la lésion. Cette diminution est associée à une réduction du relargage des neutrophiles dans la circulation pendant la phase inflammatoire aiguë, une baisse du nombre de macrophages recrutés et une densité vasculaire réduite [47,55]. En conséquence, moins de cellules inflammatoires et immunitaires migrent vers la plaie, ce qui pourrait ralentir le nettoyage des débris tissulaires et retarder la transition vers les phases suivantes de la cicatrisation [58,81].

3.4. Perturbation de la formation du tissu de granulation et de la matrice extracellulaire (MEC)

La réduction de la vascularisation limite l'apport en oxygène et en nutriments essentiels à la plaie, ce qui pourrait freiner l'activité des cellules responsables de la production du tissu de granulation et de la MEC, telles que les fibroblastes. Ces cellules, sous des conditions de faible apport énergétique, pourraient devenir moins actives, ce qui se traduirait par une diminution de la synthèse et du dépôt des composants de la MEC, comme le collagène et les glycoprotéines. L'activité réduite des fibroblastes, couplée à une signalisation cellulaire altérée, pourrait engendrer une MEC moins dense et moins structurée, compromettant ainsi la qualité du tissu de granulation. Le tissu formé dans ces conditions pourrait présenter un retard de formation et une intégrité structurelle affaiblie. Une MEC insuffisamment formée affecterait non seulement les premières phases de la cicatrisation, mais compromettrait également la phase finale de remodelage où une MEC robuste est nécessaire pour restaurer pleinement la fonction du tissu. Les dysfonctionnements dans la formation du tissu de granulation et de la MEC, causés par une vascularisation insuffisante et une altération de la fonction fibroblastique, pourraient prolonger le temps de cicatrisation et augmenter les risques de complications, comme la survenue d'infections [58,81].

3.5. Interruption du couplage angiogénèse-ostéogénèse

Des niveaux physiologiques de VEGF sont essentiels pour maintenir l'homéostasie osseuse et protéger les structures vasculaires. En effet, le VEGF est indispensable pour coordonner l'angiogénèse et l'ostéogénèse, deux processus étroitement liés dans la formation et la cicatrisation osseuse. L'inhibition du VEGF entraîne une concentration insuffisante de ce dernier, ce qui pourrait interrompre l'interaction entre les vaisseaux sanguins et le tissu osseux. Comme évoqué précédemment, après une avulsion dentaire, l'activation du facteur de transcription HIF-1 α , en réponse à une faible oxygénation, stimule la transcription du VEGF, qui est essentielle pour initier la néovascularisation nécessaire à la cicatrisation osseuse. Certaines thérapies AA, comme les inhibiteurs de mTOR, peuvent induire l'inhibition de HIF-1 α dans les ostéoblastes, entraînant ainsi une diminution de l'expression du VEGF [31,54]. Sachant que les ostéoblastes matures sont des sources importantes de VEGF lors de la formation osseuse, l'inactivation du VEGF spécifiquement dans les ostéoblastes pourrait perturber l'angiogénèse et l'ostéogénèse [47]. En effet, il a été démontré que la suppression de VEGF chez les ostéoblastes interrompt le couplage de ces deux processus et retarde le processus de guérison de défauts osseux corticaux [55]. En élargissant cette perspective à l'ensemble des thérapies AA, il apparaît que toute réduction indirecte des niveaux de VEGF, que ce soit via l'inhibition de HIF-1 α ou par d'autres mécanismes, pourrait avoir des effets délétères sur la cicatrisation osseuse en perturbant l'équilibre nécessaire à la formation osseuse. En effet, le VEGF n'est pas seulement crucial pour l'angiogénèse, mais il influence également directement l'activité des ostéoblastes, contribuant ainsi au maintien de la densité osseuse et à l'intégrité du squelette. Le blocage du VEGF pourrait altérer la capacité des ostéoblastes à former du tissu osseux efficacement. Les thérapies AA, bien qu'efficaces pour inhiber la croissance tumorale en réduisant la vascularisation, pourraient donc avoir des conséquences indésirables sur la cicatrisation osseuse où un équilibre entre angiogénèse et ostéogénèse est essentiel pour une cicatrisation efficace.

3.6. Diminution de la formation osseuse et de la minéralisation osseuse

L'inhibition du VEGF pourrait avoir des conséquences significatives sur la formation et la densité osseuse, en perturbant les processus essentiels à l'ostéogenèse. Comme mentionné précédemment, les cellules clés de la formation osseuse, telles que les ostéoblastes et les BMPs, dépendent des signaux angiogéniques pour migrer vers la plaie, proliférer et initier la formation de la matrice osseuse. Lorsque le VEGF est bloqué, ce dernier ne peut plus faciliter l'interaction entre angiogenèse et ostéogenèse. L'activité des ostéoblastes pourrait diminuer, ce qui réduirait la formation de la matrice osseuse et, par conséquent, affaiblirait la structure osseuse [29]. Des études chez le rongeur ont montré que l'inhibition du VEGF entraîne une réduction significative des niveaux de BMP-2 et BMP-4, qui sont essentiels pour la différenciation des CSM en ostéoblastes [53]. Cette diminution pourrait impacter négativement la capacité de cicatrisation osseuse en limitant la stimulation nécessaire pour la formation de la nouvelle matrice osseuse [91]. Dans d'autres modèles de fracture osseuse, il a été démontré une réparation osseuse incomplète en l'absence de VEGF [54,58,81]. Le processus de minéralisation, qui consiste en l'incorporation de minéraux comme le calcium et le phosphate dans la matrice osseuse, serait également affecté par une réduction du VEGF. Une mauvaise vascularisation limiterait l'apport des minéraux nécessaires, ce qui compromettrait la densité et la solidité de l'os formé. Des études ont montré que la surexpression du VEGF dans les CSM humaines a augmenté le dépôt de MEC minéralisée, tandis que la surexpression d'un inhibiteur du VEGF l'a diminué [58].

3.7. Altération du remodelage osseux

Le tissu osseux initialement formé au niveau de l'alvéole dentaire subit un processus de remodelage pour se transformer en un os alvéolaire mature, capable de résister aux contraintes mécaniques locales. L'inhibition du VEGF pourrait perturber ce processus naturel de remodelage osseux en diminuant le recrutement des ostéoclastes, ce qui ralentirait la résorption osseuse et déséquilibrerait la dynamique essentielle entre résorption et formation osseuse [47,53]. Cette altération du processus pourrait également affecter l'activité des ostéoblastes, ce qui réduirait la formation de nouvel os mature de remplacement. De plus, la diminution de la vascularisation, due à l'inhibition du VEGF, pourrait provoquer une réduction de la densité osseuse car une vascularisation insuffisante limiterait la capacité de remplacement de l'os cicatriciel et conduirait à une minéralisation insuffisante de l'os mature. Par exemple, dans un modèle murin de fracture fémorale, l'inhibition du VEGF a conduit à des cals moins volumineux et moins densément minéralisés, indiquant un défaut dans la qualité et la quantité de l'os nouvellement formé [54]. Ces effets perturbateurs pourraient donc entraîner une perte de volume osseux significative dans l'alvéole, une formation insuffisante d'un nouvel os et une diminution de la densité et de la solidité de la structure osseuse alvéolaire. En somme, une vascularisation insuffisante pourrait affecter non seulement la formation initiale de l'os cicatriciel, mais également le processus de remodelage osseux, compromettant ainsi la stabilité et la fonctionnalité de l'os alvéolaire.

3.8. Augmentation du risque d'affections osseuses

Une vascularisation insuffisante ou défectueuse pourrait créer un environnement propice à l'infection, entraîner un retard de cicatrisation et favoriser l'apparition de complications osseuses.

3.8.1. Retard de cicatrisation osseuse alvéolaire

En réduisant de manière significative la formation vasculaire, l'inhibition du VEGF pourrait avoir un impact direct sur la néovascularisation au sein de l'alvéole dentaire. En sachant qu'une vascularisation adéquate est essentielle pour fournir l'oxygène, les nutriments et les cellules nécessaires à la cicatrisation de l'os alvéolaire, un apport insuffisant de ces éléments aux cellules osseuses en croissance pourrait compromettre leur capacité à proliférer et à se différencier. Par conséquent, l'inhibition du VEGF par thérapie AA serait susceptible de ralentir le processus de cicatrisation au niveau de l'alvéole après avulsion dentaire.

Des études sur des modèles animaux ont en effet évoqué un retard de cicatrisation osseuse suite à l'utilisation d'un traitement par AA par inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans la zone lésée de l'alvéole dentaire [4]. Chez le rongeur, des études ont mis en évidence que l'effet cumulatif AA et Inhibiteurs de la Résorption Osseuse (IRO) potentialise les retards de cicatrisation suite à une avulsion dentaire par rapport à la prise seule d'IRO [92]. Chez le lapin, il a été montré une cicatrisation alvéolaire retardée de 6 semaines à la suite d'extractions dentaires réalisées après injection de Bevacizumab (BVZ). Ce retard de cicatrisation s'accompagne d'une réduction du volume osseux total, de la surface osseuse, du rapport surface/volume osseux et d'une modification du motif trabéculaire (Figure 11), avec des trabécules osseuses moins nombreuses et plus fines ainsi que des espaces intertrabéculaires élargis (Figure 12) [1].

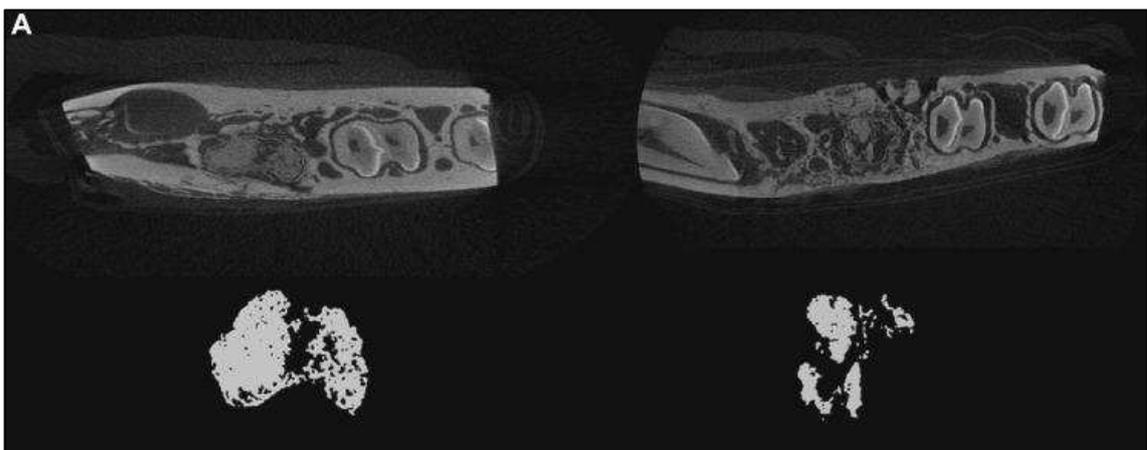


Figure 11 : Analyse histomorphométrique d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction chez le lapin [1]

Groupe témoin à gauche et groupe BVZ à droite.

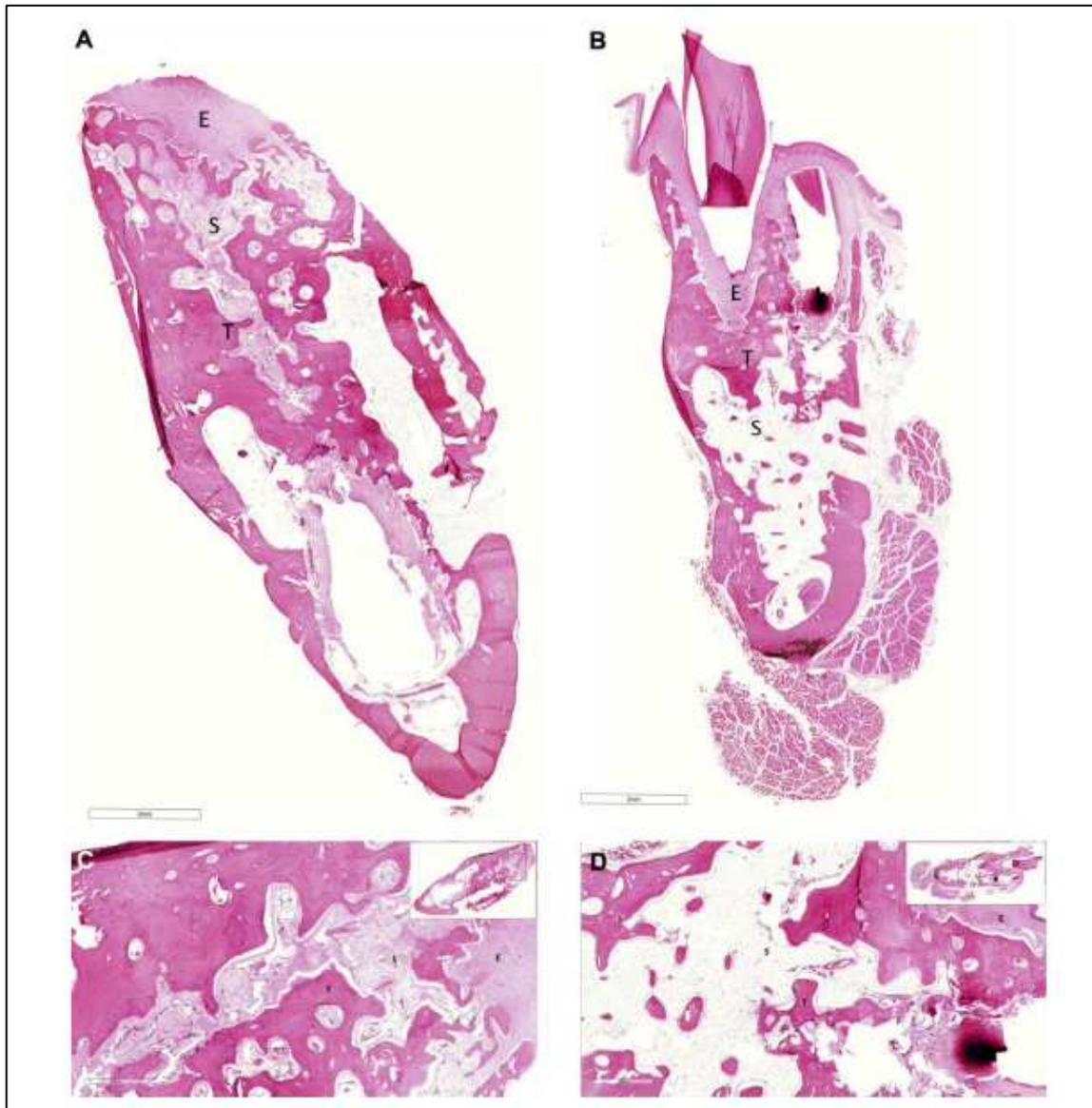


Figure 12 : Photomicrographies des coupes histologiques d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction chez le lapin [1]

(A) Groupe témoin à faible grossissement (barre d'échelle, 2 mm) ; (B) Groupe BVZ à faible grossissement (barre d'échelle, 3 mm) ; (C) Groupe témoin à fort grossissement (barre d'échelle, 700 μ m) ; (D) Groupe BVZ à fort grossissement (barre d'échelle, 900 μ m) ; (E) Couvrant l'épithélium ; (S) Espaces médullaires ; (T) Trabécules osseuses nouvellement formées.

Des retards de cicatrisation chez des patients ont également été évoqués dans la littérature consécutivement à la prise d'AA où les auteurs rapportent des suites de fermeture muqueuse retardée dans un contexte de suivi oncologique [14,57]. Dans les trois cas cliniques suivants, les patients souffrent d'une pathologie maligne et sont traités, entre autres, par BVZ (Tableau 2) [14]. Tous les patients sont sujets à un retard de cicatrisation, ce qui corrobore l'association entre le BVZ et les complications cicatricielles observées. Le retard cicatriciel survient à la suite d'extractions dentaires dans les deux premiers cas cliniques, contrairement au troisième cas clinique qui évoque des pertes dentaires spontanées. Dans ce troisième cas clinique, le BVZ est associé à la prise d'un bisphosphonate (BP), un IRO, connu pour perturber le processus de remodelage osseux et pouvant, dans de très rares cas, être à l'origine d'une OstéoNécrose des Maxillaires (ONM). Cette association de traitements rend difficile la détermination précise du rôle de chacun dans les complications post-opératoires observées chez la patiente.

Tableau 2 : Prise en charge odontologique de patients traités par Bevacizumab (BVZ)
(adapté d'après [14])

	Cas clinique n°1	Cas clinique n°2	Cas clinique n°3
Sexe et âge	Femme, 37 ans	Homme, 69 ans	Femme, 56 ans
Pathologie	Adénocarcinome du côlon métastatique	Carcinome canalaire invasif du sein gauche avec métastases ganglionnaires	Adénocarcinome du sein gauche avec métastases osseuses
Traitements médicaux	5-fluorouracile + Irinotécan + Acide folinique + BVZ	Paclitaxel + BVZ	Acide zolédronique (antériorité de prise de 1 an) + BVZ
Motif de consultation	Tuméfaction génienne basse gauche associée à un fébricule depuis 3 jours (pas d'information sur la durée de prise de BVZ). Avulsions différées des dents causales (37 et 38 incluse) avec moyens locaux d'hémostase (colle biologique).	Un mois après l'introduction du BVZ, avulsions des 37 et 38 cariées. Deux semaines plus tard, le patient consulte pour des douleurs persistantes depuis l'intervention.	Quatre mois après l'introduction du BVZ, apparaissent des mobilités dentaires suivies d'exfoliations spontanées dans les secteurs postérieurs, motivant l'arrêt du traitement par bisphosphonates et BVZ (réinstauré 2 ans après l'arrêt).
Examen clinique / diagnostic	Suites opératoires immédiates normales mais retard de cicatrisation à 6 semaines.	Plage d'os nécrotique sur le versant lingual de la zone opératoire.	Large zones de nécrose osseuse dans les secteurs 1, 2 et 4, bordées par une muqueuse inflammatoire et algique.
Prise en charge odontologique	Surveillance simple.	Ostéoplastie avec résection de la zone nécrosée, mise en place d'une colle biologique et arrêt du BVZ.	Séquestrectomie et soins locaux hebdomadaires.
Suites opératoires	À 6 semaines, persistance d'une dépression alvéolaire recouverte par une muqueuse fine. Pas d'information sur le suivi au long court.	Les suites opératoires sont satisfaisantes avec disparition des douleurs en quelques jours. Après 7 mois, l'examen de contrôle ne met en évidence aucune exposition osseuse malgré un retard de cicatrisation évident.	Malgré la séquestrectomie et les soins locaux hebdomadaires, l'extension des lésions ne peut être contenue. Le diagnostic semble être une ostéochimionécrose des maxillaires. La patiente décèdera.

L'ensemble de ces observations laisse suggérer l'existence d'un lien entre la prise d'AA, qu'ils soient utilisés seuls ou associés à des IRO, et un retard de cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire. Des recherches supplémentaires restent pour autant nécessaires pour comprendre les effets des thérapies AA sur la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire chez les humains ou au sein de modèles osseux plus fiables que le rongeur ou le lapin, pour qui le remodelage osseux reste limité.

3.8.2. Ostéonécrose des maxillaires (ONM)

L'utilisation de thérapies AA fait partie des thérapeutiques médicamenteuses pouvant être à l'origine de la survenue d'ONM. En effet, l'ONM induite par les médicaments se caractérise par le développement d'une nécrose osseuse dans les mâchoires des patients recevant ou ayant reçu des traitements de type IRO et/ou AA. D'après l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS), l'ONM induite par les médicaments se définit comme un os exposé ou pouvant être sondé à travers une fistule intra-orale ou extra-orale dans la région maxillo-faciale, au-delà de 8 semaines d'exposition et en l'absence d'antécédents de radiothérapie cervico-faciale ou de localisation métastatique au niveau de la zone nécrosée [96]. Cette absence de cicatrisation supérieure à 8 semaines avec exposition osseuse fait référence au cas clinique n°3 dont l'évolution clinique et le diagnostic sont peu développés dans l'article en question (Tableau 2). Si la guérison intervient avant les 8 semaines d'exposition osseuse, il ne s'agit alors que d'un simple retard de cicatrisation.

Parmi les hypothèses de survenue des ONM, la théorie de la nécrose avasculaire de l'os est souvent évoquée. Cette théorie suggère que l'ONM est une affection caractérisée par la nécrose du tissu osseux en raison d'un apport sanguin insuffisant. Suite à l'inhibition de l'angiogenèse, les os des maxillaires, et en particulier la mandibule qui est un os dense et vascularisé par des artères terminales, pourraient être moins irrigués. Cette hypovascularisation entraînerait alors plus fréquemment une potentielle nécrose avasculaire de l'os. Cette hypothèse est soutenue par de nombreuses études ayant démontré une diminution de l'angiogenèse sous l'effet de certains IRO [112]. Hypothèse qui pourrait également mettre en cause l'utilisation du VEGF, reconnu pour son rôle central dans l'angiogenèse.

La théorie du retard de cicatrisation avec surinfection est également exposée. Selon cette hypothèse, les AA peuvent endommager la muqueuse buccale, provoquant des mucites qui peuvent évoluer en ulcération voire en nécrose. Cette dégradation expose l'os sous-jacent, déjà hypovascularisé, au milieu buccal septique, favorisant ainsi une surinfection du tissu osseux qui conduit à sa nécrose. En inhibant le VEGF, les AA pourraient compromettre la réparation des muqueuses lésées en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et en réduisant la migration des cellules inflammatoires vers la plaie et des autres éléments essentiels à la cicatrisation, qui s'en trouve ainsi altérée [44]. Dans des rapports de cas, des auteurs ont d'ailleurs évoqué cette théorie en incriminant l'absence de cicatrisation de lésions muqueuses (mucites), ayant favorisé la survenue d'une ONM associée aux IRO, au traitement par AA (sunitinib). Il a été montré que les mucites induites par les ITR s'améliorent spontanément à l'arrêt du traitement, ce qui pourrait favoriser la cicatrisation des lésions [15,52].

Une troisième hypothèse pour expliquer la survenue des ONM est aussi mentionnée. Il s'agit de la théorie de l'altération du remodelage osseux. Cette hypothèse, classiquement évoquée dans les ONM induites par IRO [112], pourrait également incriminer l'utilisation du VEGF ayant un rôle dans le processus de remodelage osseux où il régule la différenciation des ostéoclastes et stimule directement la résorption osseuse. En inhibant l'angiogenèse, les AA pourraient également perturber ce remodelage, rendant l'os plus vulnérable à la nécrose [50].

Dans la littérature, la grande majorité des cas d'ONM est liée à l'utilisation seule d'IRO. Un nombre significativement plus faible de cas est attribué à l'utilisation combinée d'IRO et d'AA, du fait de l'imputabilité récente des thérapies AA où leur association à un IRO n'était pas systématiquement recherchée. À l'heure actuelle, il est cependant bien établi que cette association pourrait augmenter le risque de développer une ONM dans un contexte oncologique [18,57,89,96,112]. En effet, le risque de survenue d'une ONM serait multiplié par 6 d'après une étude rétrospective en cas de traitement combiné IRO (acide zolédronique (ZA)) et AA (BVZ) comparativement à l'utilisation seule d'IRO. Dans cette étude, chez les patients traités par ZA/BVZ, la durée moyenne du traitement au moment du diagnostic d'ONM était inférieure à celle des patients ayant reçu uniquement du ZA (12,4 mois contre 22,9 mois). Enfin, le nombre de sites osseux d'ONM était plus élevé dans le groupe traité par ZA/BVZ par rapport au groupe traité uniquement par ZA. Dans les limites de cette étude, réalisée sur un nombre restreint de patients (42 patients traités par ZA dont seulement 10 ont également reçu du BVZ), les résultats suggèrent que le traitement combiné ZA/BVZ pourrait prédisposer au développement d'une ONM spontanée et plus précoce [66]. Dans une autre analyse rétrospective, une incidence de 16% d'ONM a été rapportée chez des patients recevant des BP avec une thérapie AA (22 patients traités par BP/BVZ dont 3 ont développé une ONM, 2 patients traités par BP/sunitinib dont 1 a développé une ONM et 1 patient traité par BP/sorafénib qui n'en a pas développée) pour divers types de tumeurs [25]. Bien que cette étude suggère une forte augmentation de l'incidence de l'ONM en cas de traitement combiné IRO/AA, des études ultérieures ont été plus réservées sur le niveau d'augmentation de l'incidence, qualifié de faible ou inexistant, en cas de traitement combiné IRO/AA par rapport au traitement par IRO seul [112]. En effet, une étude basée sur une cohorte prospective de 59 patients traités par une combinaison de ZA et de BVZ, ne relève aucun cas d'ONM après une période de suivi moyenne de 19,7 mois [41]. Dans cette étude, il ne peut cependant être exclu la possibilité d'une survenue plus tardive au-delà de la période d'observation; néanmoins cela suggère également que la survenue d'ONM reste un événement rare et non systématique, y compris dans le cas d'association AA et IRO. D'autres études impliquant de plus larges cohortes restent par conséquent à effectuer pour confirmer la prévalence de survenue d'ONM. C'est le cas notamment d'une cohorte prospective de 3 560 patients traités par BP et/ou BVZ. À ce jour, cette étude est la seule à inclure un nombre significatif de patients. L'incidence de l'ONM était comprise entre 0,9% et 2,4% chez les patients exposés aux BP et recevant du BVZ. Cette incidence serait comparable et se situerait dans la plage de 1% à 6% classiquement rapportée pour les BP seuls, utilisés lors des traitements oncologiques. L'incidence chez les patients traités par BVZ uniquement était de 0,3% à 0,4%. L'incidence de l'ONM serait donc plus faible quand le BVZ n'est pas associé à un BP [48]. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une analyse rétrospective réalisée sur 1 711 patients atteints de cancer où l'incidence de l'ONM était de 0,1% chez les patients traités par BVZ sans BP et de 2% chez ceux traités par traitement combiné BVZ/BP [74].

Concernant la survenue d'ONM dans un contexte de prise seule d'AA, les données de la littérature sont plus éparpillées. Parmi les études chez l'animal (rongeur), l'utilisation d'AA seul (sunitinib) ne semble pas associée à la présence d'os nécrosés suite à une avulsion dentaire, contrairement à l'association IRO (ZA)/AA (sunitinib) ou à l'IRO seul (ZA) [92]. Chez l'homme, de rares cas d'ONM ont été décrits dans la littérature après traitement par un inhibiteur de l'angiogenèse sans antécédent d'exposition aux IRO [3,17,32,38,43,46,61,69,79,85,86,89,90,97,117]. Une revue de la littérature a identifié 35 cas d'ONM induits par des AA seuls, dans un contexte oncologique, où un certain

nombre de facteurs de risque prédisposants à l'ONM ont été identifiés. Près de 40% des cas rapportés dans cette étude étaient précédés d'une extraction dentaire [89]. D'autres cas d'ONM ont été évoqués dans la littérature consécutivement à la prise d'AA avec absence de fermeture muqueuse plusieurs mois après une avulsion dentaire (Figure 13) [38,46,61,69,87,90].



Figure 13 : Retard de cicatrisation 2 mois après extraction des dents 45 et 46 chez une patiente en cours de traitement par Sunitinib (documentation du Dr Bornert) [87]

Les autres principaux facteurs déclenchants identifiés sont les mucites, les causes parodontales, le port de prothèses dentaires et les implants dentaires [3,12,17,79,85,89]. C'est le cas d'une patiente atteinte d'une maladie parodontale et porteuse d'une prothèse dentaire partielle fixée sur la mandibule gauche. Au cours de son traitement oncologique par BVZ, la patiente a présenté une large zone d'os nécrotique exposé au niveau de la mandibule gauche après une perte spontanée de deux dents mandibulaires (Figure 14) [12].

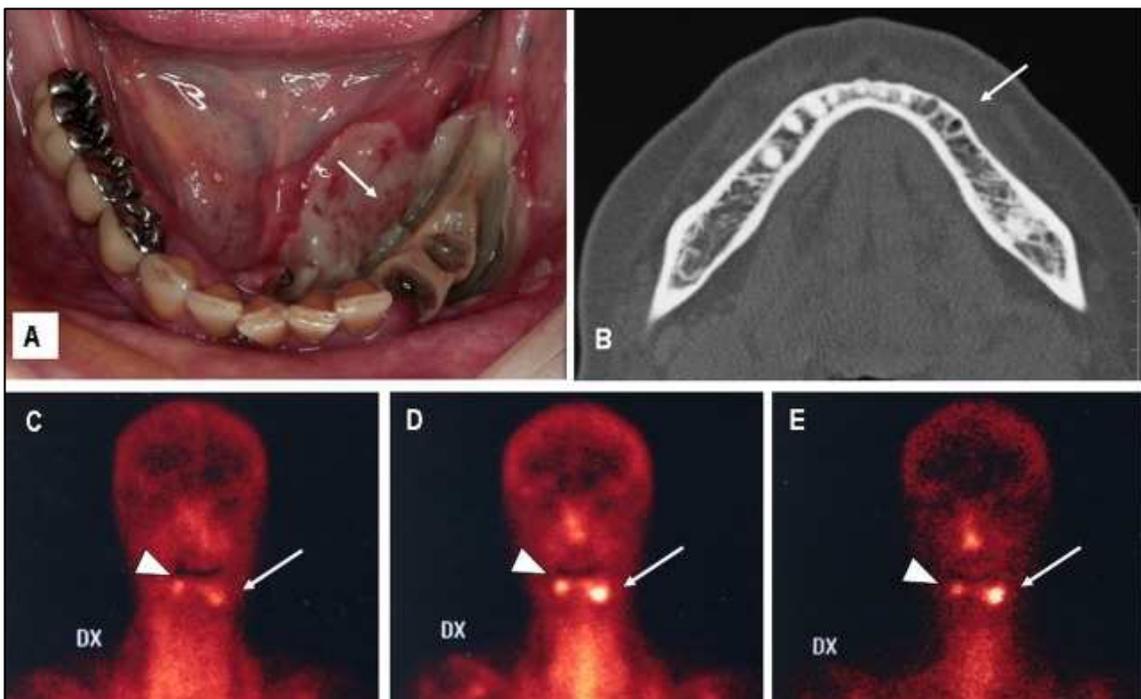


Figure 14 : Ostéonécrose mandibulaire après perte dentaire spontanée lors d'un traitement par Bevacizumab (BVZ) [12]

(A) Vue intra-orale : large zone d'os exposé impliquant la région prémolaire de la mandibule gauche, avec une déhiscence massive à la fois de la muqueuse orale vestibulaire et linguale (flèche blanche) ; (B) Scanner axial initial : aucun signe de maladie osseuse du corps mandibulaire gauche n'est détecté par rapport au côté droit sain, à l'exception des vestiges des alvéoles des dents qui se sont déchaussées spontanément (flèche blanche) ; (C-E) Scintigraphie aux leucocytes marqués au technétium 99m (vues antérieures) : prise de contraste persistante à 1h (C), 4h (D) et 24h (E) au niveau du corps mandibulaire gauche (flèche blanche) et de la région prémolaire droite (pointe de flèche blanche). La prise de contraste persistante à 24h témoigne d'une infection active de l'os mandibulaire.

Les caractéristiques de l'ONM semblent similaires en cas de survenue liée à l'utilisation seule d'AA et celles observées avec les IRO avec une néoangiogenèse réduite, un faible taux de cellules inflammatoires et une infiltration importante d'actinomyces, une infection opportuniste courante dans la pathogénie des ONM. En effet, la biopsie de cette patiente a révélé une muqueuse orale presque dépourvue de vaisseaux et un infiltrat inflammatoire peu abondant (Figure 15) [12].

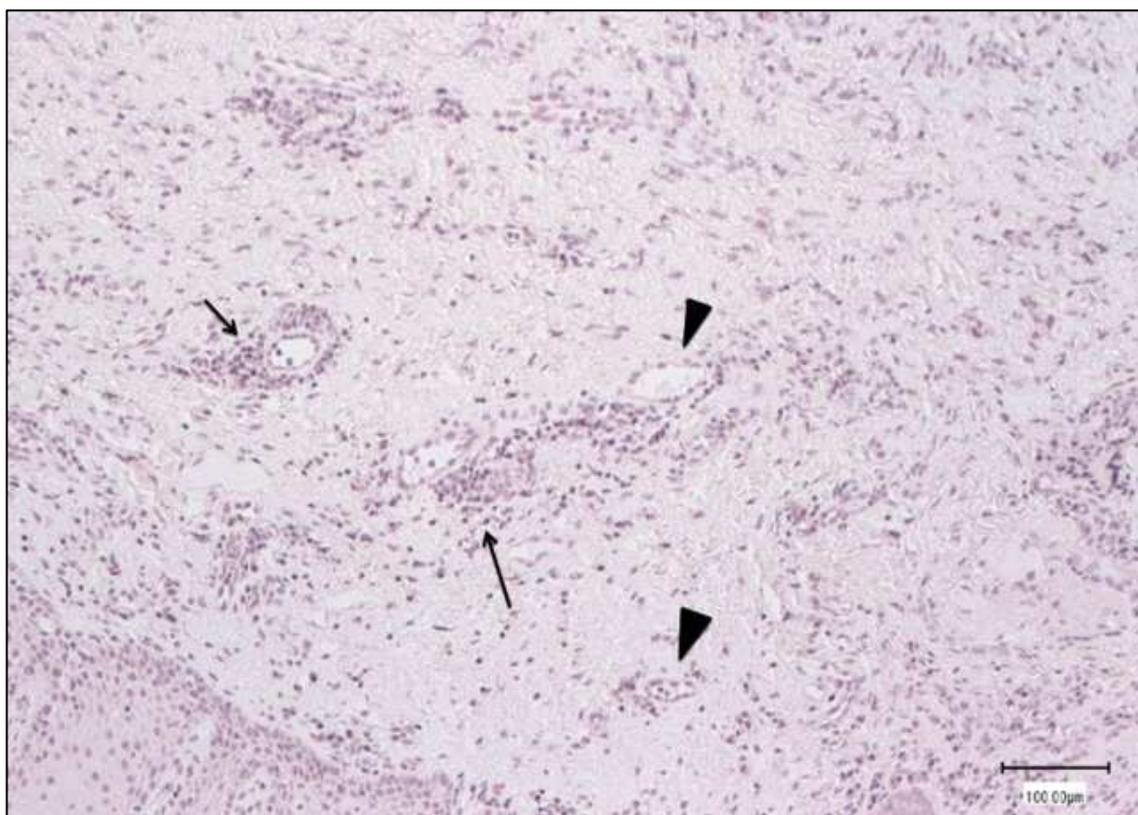


Figure 15 : Caractéristiques histologiques de la biopsie gingivale prélevée dans la zone de l'os exposé 8 semaines après l'arrêt du Bevacizumab (BVZ) [12]
Tissu peu vascularisé avec de rares cellules inflammatoires (flèches) entourant les vaisseaux sanguins (pointes de flèche) (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E)).

Comme expliqué précédemment, l'angiogenèse médiée par le VEGF est indispensable dans la réponse inflammatoire, notamment pour la cicatrisation des plaies. Le BVZ inhibe la réparation tissulaire en bloquant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et la migration des cellules inflammatoires vers les tissus lésés. Effectivement, l'histologie de la muqueuse buccale, réalisée 4 semaines après l'apparition des symptômes, soit 8 semaines après l'arrêt du BVZ, a révélé une néoangiogenèse altérée et une réponse inflammatoire limitée. La diminution de la capacité de cicatrisation de la muqueuse, causée par le BVZ, aurait pu favoriser la progression de la maladie parodontale avec une potentielle atteinte infectieuse secondaire de l'os sous-jacent. De plus, l'angiogenèse régulée par le VEGF est également

essentielle pour le remodelage et la cicatrisation osseuse. Pour rappel, il a été démontré que le VEGF régule la différenciation des ostéoclastes et stimule directement la résorption osseuse par les ostéoclastes, en augmentant la survie des ostéoclastes matures. Chez cette patiente traitée au BVZ, l'inactivation des ostéoclastes et l'inhibition de la néoangiogenèse ont pu perturber le mécanisme normal de réparation osseuse, entraînant l'accumulation d'os avasculaire et non viable. Cela pourrait expliquer l'étendue rapide de zone nécrotique observée chez cette patiente pendant le traitement anti-VEGF [12].

Il a été suggéré que les effets des AA soient dose-dépendants et temps-dépendants. Ainsi, l'interruption de la thérapie AA semble améliorer le tableau clinique avec une reprise de l'angiogenèse et des réponses inflammatoires, favorisant la séquestration spontanée de l'os nécrosé et la cicatrisation complète. En effet, chez cette patiente, les premiers signes de guérison de la muqueuse ont été observés au niveau de la surface osseuse exposée (Figure 16A) et le scanner a montré un début de séquestration du processus alvéolaire gauche de la mandibule (Figure 16B) 12 semaines après l'arrêt du BVZ. Une deuxième biopsie de la muqueuse a montré une expansion marquée du réseau vasculaire muqueux et la présence d'un infiltrat inflammatoire diffus (Figure 16C,D) [12].

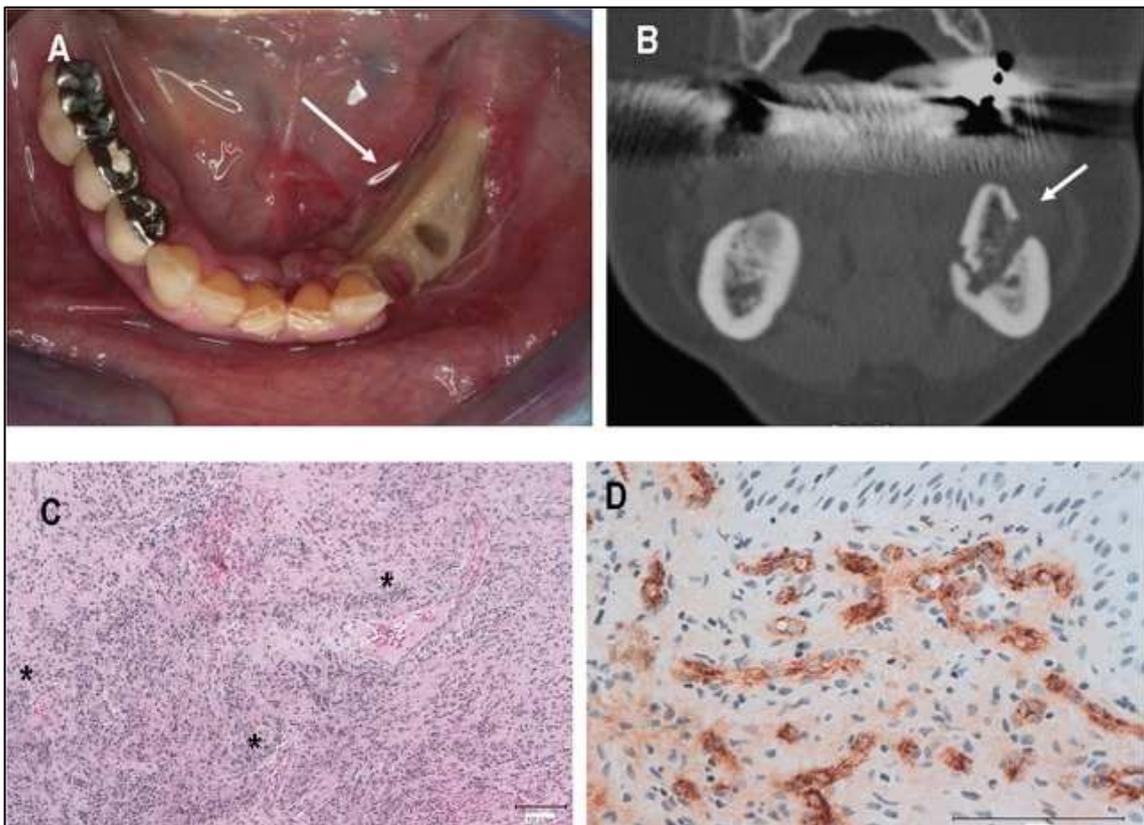


Figure 16 : Imageries et analyses histologiques 12 semaines après l'arrêt du Bevacizumab (BVZ) [12]

(A) Vue intra-orale : premiers signes de cicatrisation muqueuse avec une couverture gingivale partielle des aspects lingual et vestibulaire de la surface osseuse exposée (flèche) ; (B) Scanner coronal : la séquestration de l'os alvéolaire (flèche blanche) est clairement visible ; (C) Biopsie gingivale prélevée 12 semaines après l'arrêt du bevacizumab (coloration H&E) : infiltration marquée de cellules inflammatoires entourant les espaces périvasculaires (astérisques). On note l'expansion du réseau vasculaire associée à l'exsudat dans le stroma muqueux ; (D) Même échantillon à plus fort grossissement, montrant de petits vaisseaux avec des cellules endothéliales gonflées imprégnées de coloration antigénique, suggérant une activité angiogénique muqueuse (coloration à l'antigène lié au facteur VIII).

En parallèle, la patiente a présenté un abcès parodontal dans la région des prémolaires droites de la mandibule. Celles-ci ont dû être extraites. Bien qu'une cicatrisation muqueuse stable des sites d'extraction ait été obtenue en 2 semaines, la patiente a connu des épisodes répétés de gonflement douloureux au niveau du site ostéonécrotique, ce qui a nécessité plusieurs cycles d'antibiotiques. Un mois plus tard, la résolution de l'infection a été constatée (Figure 17A-C) [12].

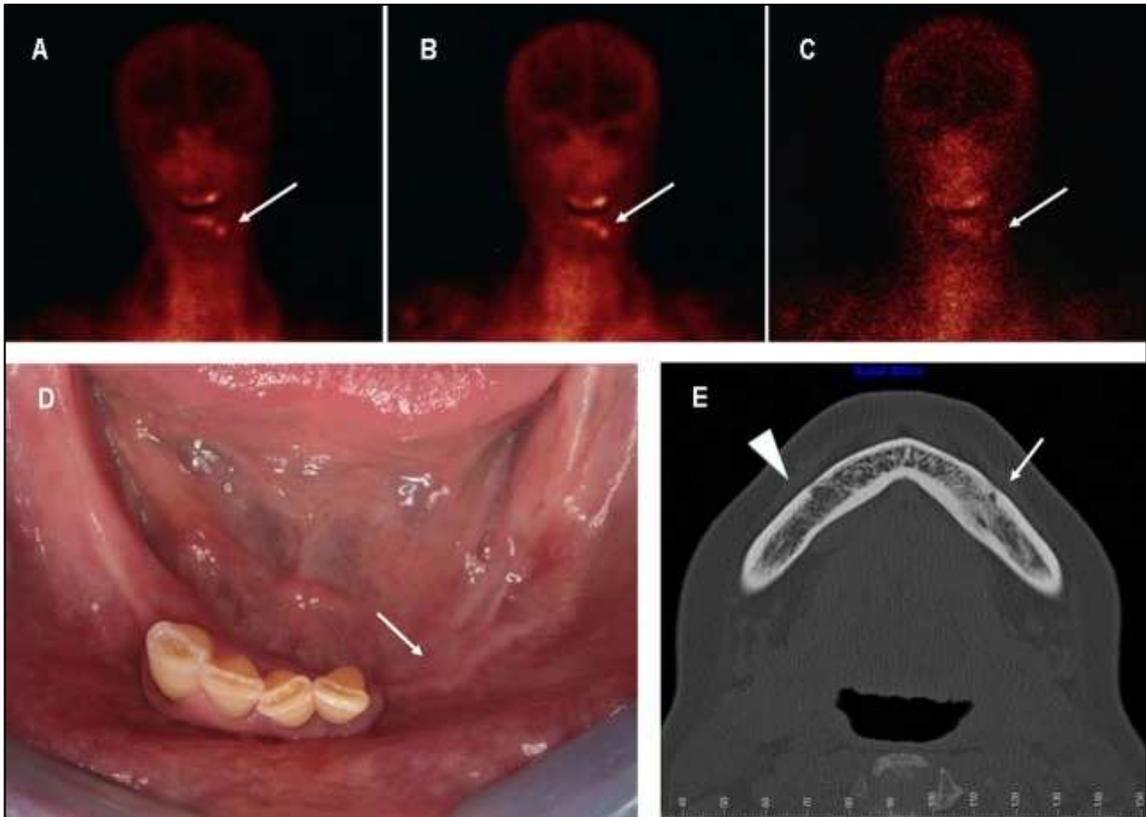


Figure 17 : Résolution de l'ostéonécrose mandibulaire [12]

(A-C) Scintigraphie aux leucocytes marqués au technétium 99m (vues antérieures) : l'absence presque complète de captation du contraste à 24h (C) par rapport à 1h (A) et 4h (B) suggère une résolution de l'infection osseuse ; (D) Vue intra-orale de la patiente (suivi à 3 ans) : muqueuse orale saine sans signes d'inflammation ni d'exposition osseuse (flèche blanche) ; (E) Scanner axial (suivi à 3 ans) : une discrète sclérose de la moelle osseuse du corps mandibulaire gauche est visible par rapport au côté opposé (pointe de flèche blanche). Aucun signe de nécrose osseuse ni de séquestration n'est observé.

D'autres rapports de cas ont également montré une guérison complète de la nécrose alvéolaire plusieurs semaines après l'arrêt de l'AA (BVZ et sunitinib) en complément d'un traitement médicamenteux par antibiotiques et antiseptiques locaux, associé ou non à une chirurgie conservatrice de type débridement superficiel ou résection osseuse partielle [18,32,38,48,97]. Il a été décrit que l'ONM causée par les inhibiteurs de l'angiogenèse présentait des taux de guérison supérieurs à celle causée par les IRO [56,89]. Des cas de récives ont été rapportés après une reprise du traitement par AA avec une amélioration rapide des signes cliniques dans les premières semaines suivant son arrêt, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'un processus autolimitant qui tend à la rémission après l'interruption du traitement [12,18,48,52].

L'ONM induite par les AA peut néanmoins survenir spontanément en l'absence de tout facteur déclenchant local reconnu (acte de chirurgie orale récent, maladies orales inflammatoires et infectieuses, traumatisme buccal), et toujours sans traitement concomitant avec des IRO. C'est le cas d'une patiente traitée par BVZ après une récive

de cancer. Six semaines après la dernière dose de BVZ, l'examen clinique a révélé une petite zone d'exposition osseuse dans la région linguale postérieure gauche de la mandibule, sans signe d'inflammation des muqueuses environnantes. Après l'arrêt du traitement par BVZ et la mise en place de traitements conservateurs, la zone d'os exposé s'est refermée quelques semaines plus tard. Cependant, une nouvelle zone d'os exposé nécrosé est apparue dans la région vestibulaire postérieure droite de la mandibule, et ce, malgré l'arrêt du BVZ (Figure 18) [32]. Le risque d'ONM pourrait donc persister pendant plusieurs semaines, même après la suspension prolongée des AA [32,48,68]. Certains cas d'ONM se manifestent bien après l'arrêt du traitement, parfois jusqu'à un an plus tard et sans IRO associé. Toutefois, la plupart des cas décrits surviennent pendant la phase thérapeutique, ce qui justifie, si possible, une interruption du traitement pendant le temps de la cicatrisation [66,89]. Peu de données sont accessibles concernant la rémanence des effets délétères des AA.

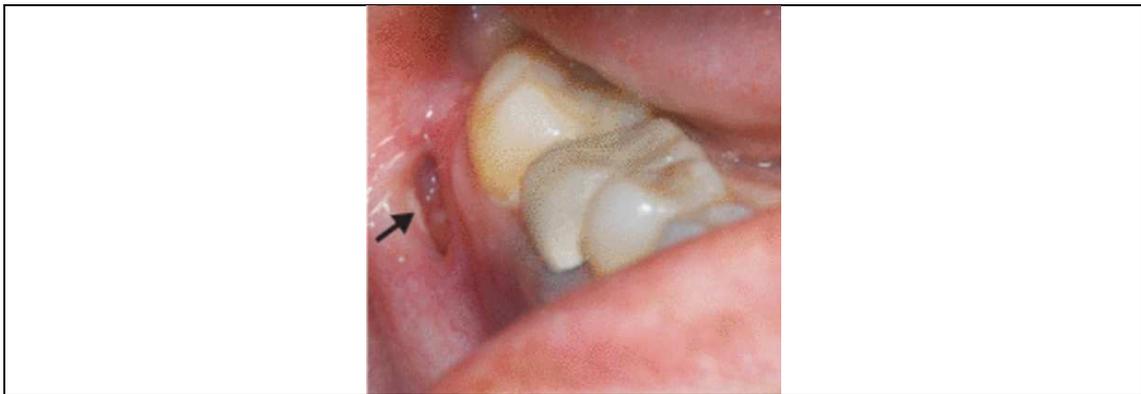


Figure 18 : Ostéonécrose mandibulaire spontanée sans facteur de risque associé lors d'un traitement par Bevacizumab (BVZ) [32]

Ces présentations de cas cliniques isolés retrouvées dans la littérature renforcent l'idée selon laquelle les propriétés anti-angiogéniques des thérapies ciblées pourraient représenter une source potentielle d'ONM chez les patients recevant un traitement contre le cancer. En ce qui concerne les classes d'AA associées à l'apparition d'ONM, le BVZ et le sunitinib sont les plus souvent incriminés. Et pour cause, ce sont les premiers AA découverts et, par conséquent, les plus largement utilisés. Il est intéressant de noter qu'ils sont souvent associés à un IRO. En revanche, très peu de cas d'ONM ont été signalés avec d'autres AA plus récemment découverts, tels que le pazopanib, l'axitinib ou encore le temsirolimus, dont l'utilisation est moins répandue [57,122]. Malgré leurs mécanismes d'action distincts, tous les AA seraient susceptibles d'entraîner des altérations du métabolisme et du renouvellement osseux. Bien que les cas d'ONM associés aux AA restent peu fréquents, le nombre de rapports publiés semble en augmentation.

En résumé, l'ONM associée aux AA doit être considérée comme une complication rare mais potentiellement grave où l'inhibition de l'angiogenèse semble jouer un rôle étiopathogénique important [12]. Son incidence semble généralement beaucoup plus faible que celle observée avec les IRO seuls [96,112]. Cependant, ces cas sont souvent plus imprévisibles, avec des occurrences spontanées plus fréquentes. Toutefois, les effets néfastes des thérapies AA sont dépendants du temps et tendent à se normaliser dans les semaines suivant leur arrêt. Malgré sa présentation clinique destructrice, l'ONM associée aux AA pourrait avoir des effets moins préjudiciables à long terme sur la qualité de vie des patients que l'ONM liée aux IRO [12]. Le risque d'ONM paraît plus

élevé lorsque les inhibiteurs de l'angiogenèse sont combinés à des IRO, car ils pourraient en potentialiser les effets [15]. Néanmoins, des ONM peuvent également survenir en l'absence de tout autre facteur de risque supplémentaire. Il est important de noter que ces observations doivent être validées par des études de plus grande envergure et de niveau de preuve plus élevé.

3.8.3. Alvéolite dentaire

L'alvéolite est une complication courante après une extraction dentaire où le caillot sanguin, essentiel pour protéger le site d'extraction et favoriser la cicatrisation, est instable, ne se forme pas correctement ou se désintègre prématurément. L'os alvéolaire sous-jacent et les terminaisons nerveuses sont alors exposées, ce qui peut entraîner une inflammation persistante de la paroi alvéolaire [56,105]. Une mauvaise vascularisation pourrait potentialiser ce problème en ralentissant la formation du caillot, en compromettant sa stabilité et en altérant la réponse inflammatoire, augmentant ainsi le risque de douleur et d'infection. L'inhibition du VEGF pourrait donc théoriquement augmenter le risque d'alvéolite dentaire, compliquant davantage la cicatrisation. En effet, son inhibition pourrait altérer le recrutement et l'activité des cellules inflammatoires et immunitaires au sein de l'alvéole, diminuant leur capacité à nettoyer les débris, lutter contre les agents pathogènes, combattre les infections et gérer la réponse inflammatoire initiale. L'inhibition du VEGF pourrait également ralentir la formation de tissu de granulation, qui est crucial pour la cicatrisation initiale et la protection contre les infections. Tout ceci pourrait donc rendre le site plus vulnérable aux infections, augmenter le risque de développer une inflammation persistante du site d'extraction et provoquer une alvéolite dentaire, souvent causée par une infection bactérienne ou une contamination du site d'extraction. Enfin, en cas de survenue d'une alvéolite, il se pourrait également que celle-ci s'aggrave, se chronicise en l'absence de processus de cicatrisation effectif et évolue vers une ONM avérée.

Bien que cela n'ait pas été clairement démontré dans la littérature, un cas de guérison retardée d'alvéoles d'extraction dentaire, associé à un inhibiteur de l'angiogenèse et présentant des caractéristiques similaires à l'ONM, a été rapporté. Les auteurs décrivent deux phases d'extractions dentaires chez un patient traité avec un anticorps monoclonal (ramucirumab) pour raison oncologique. La première série d'extractions (dents 11, 15, 26, 27 et 32) a eu lieu 4 semaines après l'arrêt de l'AA et les alvéoles ont cicatrisé normalement. En revanche, la deuxième série d'extractions (dents 45, 46 et 48) a été réalisée sans interruption de l'AA et une douleur sévère au niveau des alvéoles est rapidement apparue (Figure 19A). Bien que la guérison ait finalement été obtenue, il a fallu plus de 20 semaines pour que l'alvéole de la dent 48 guérisse complètement. À titre de comparaison, les alvéoles d'extraction des dents 45 et 46 étaient complètement recouvertes de tissus mous à 16 semaines (Figure 19B). Cela peut s'expliquer par le fait que la dent 48 était incluse, ce qui a rendu son extraction plus invasive que celle des dents 45 et 46 [56].

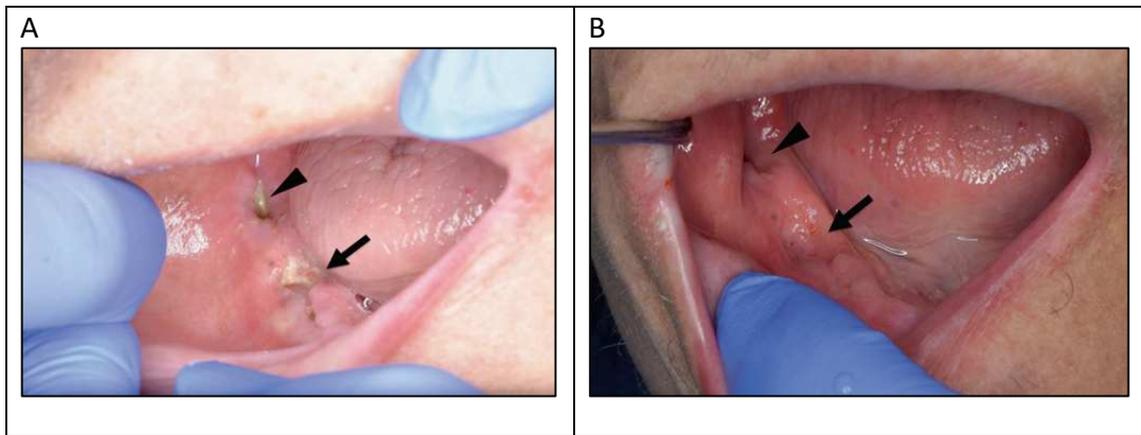


Figure 19 : Guérison retardée d'alvéoles d'extraction dentaire associée à un inhibiteur de l'angiogenèse [56]

(A) Une exposition osseuse a été observée 23 jours après les extractions dans chaque alvéole (flèche, alvéoles de 45 et 46 ; pointe de flèche, alvéole de la 48) ; (B) Cent dix-sept jours après les extractions, les alvéoles de 45 et 46 étaient complètement recouvertes de tissu mou (flèche). Cent trente jours après l'extraction, l'alvéole de la 48 était presque complètement recouverte de tissu mou (pointe de flèche).

Dans ce cas, une guérison retardée des alvéoles d'extraction a été observée, avec une exposition osseuse de plus de 8 semaines et sans antécédents de radiothérapie des mâchoires ou de maladie métastatique dans cette région. Sur la base de ces résultats, le patient aurait pu être considéré comme étant dans une phase avancée de l'ONM. Cependant, les auteurs étaient préoccupés par le fait que ce cas différait du tableau clinique typique de l'ONM. En effet, une douleur intense est survenue peu après les extractions. Dans le cas d'une alvéolite sèche, la douleur est généralement vive, tandis que dans l'ONM, une douleur intense survient rarement immédiatement après l'extraction, l'inflammation augmente progressivement et l'antibiothérapie est efficace pour améliorer l'état du patient. Dans ce cas particulier, il n'y avait pas d'écoulement purulent des alvéoles d'extraction et celles-ci ont guéri sans besoin d'antibiothérapie continue, bien que cela ait pris beaucoup de temps. Ces résultats suggèrent que l'AA pourrait provoquer une guérison retardée des alvéolites sèches et que les patients pourraient présenter des symptômes similaires à ceux de l'ONM ou répondre aux critères diagnostiques de cette dernière. La distinction entre le tableau clinique de l'alvéolite dentaire et celui de l'ONM n'est pas évidente. Ce cas a été interprété par les auteurs comme une guérison retardée de l'alvéolite sèche plutôt que comme une ONM induite par l'AA [56].

En conclusion, les inhibiteurs de l'angiogenèse pourraient non seulement induire une ONM mais aussi provoquer des alvéolites guérissant très lentement après une extraction dentaire.

Points clés à retenir

- Inhibition de l'angiogenèse, via des thérapies AA, utilisée comme stratégie thérapeutique principalement pour traiter les pathologies tumorales en privant les tumeurs des ressources nécessaires à leur croissance et à leur propagation.
- Focus des thérapies AA sur l'axe VEGF/VEGFR en raison de son rôle clé dans la régulation de la croissance vasculaire des tumeurs.
- Inhibition du VEGF pour contrôler la néovascularisation et freiner la croissance tumorale via trois types de thérapies AA : anticorps monoclonaux et protéines de fusion recombinante (blocage direct du ligand VEGF), inhibiteurs de la tyrosine kinase (blocage direct des récepteurs VEGFRs), inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (blocage indirect du VEGF via le facteur de transcription HIF-1 α).
- Effets secondaires potentiels de l'inhibition du VEGF sur le processus de cicatrisation osseuse alvéolaire car la formation de nouveaux vaisseaux sanguins lui est essentielle (altération de la formation du réseau vasculaire, perturbation de la signalisation cellulaire et réduction du recrutement cellulaire, altération de la réponse inflammatoire, perturbation de la formation du tissu de granulation et de la MEC, interruption du couplage angiogenèse-ostéogenèse, diminution de la formation osseuse et de la minéralisation osseuse, altération du remodelage osseux).
- Augmentation potentielle du risque d'affections osseuses (retard de cicatrisation osseuse alvéolaire, ONM, alvéolite dentaire) en cas d'inhibition du VEGF.
- Données de la littérature limitées sur l'impact biologique spécifique des inhibiteurs de l'angiogenèse dans la survenue des ONM et leur potentialisation dans le cas de thérapie combinée avec les IRO.

Conclusion

Ce travail avait pour objectif de faire le point sur les connaissances actuelles des effets biologiques des thérapies anti-angiogéniques sur la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire.

Les traitements par inhibiteurs de l'angiogenèse représentent une avancée prometteuse dans la prise en charge des pathologies tumorales. Malgré les bénéfices significatifs apportés aux patients, ces thérapies s'accompagnent de potentiels effets indésirables rares mais notables. Bien que les articles sélectionnés soient principalement constitués de rapports de cas avec un nombre limité de patients ou d'études de cohortes rétrospectives avec ou sans groupe témoin, il semble qu'un lien puisse être établi entre l'utilisation d'agents anti-angiogéniques et les risques de retard de cicatrisation osseuse et/ou de survenue d'ostéonécrose des maxillaires, que ces traitements soient associés ou non à des inhibiteurs de la résorption osseuse. Cependant, il est important de souligner que ces effets potentiels sur la cicatrisation osseuse peuvent varier en fonction de nombreux facteurs, tels que la durée du traitement, la dose administrée, le type de molécule, mais également d'autres aspects tels que l'état de santé général du patient et d'autres caractéristiques individuelles. Certains agents anti-angiogéniques peuvent avoir des impacts plus importants que d'autres sur la cicatrisation osseuse en raison de leurs mécanismes d'action spécifiques. Des études supplémentaires, avec des effectifs plus importants, sont nécessaires pour mieux comprendre ces phénomènes. Toutefois, la réalisation d'études de plus haut niveau de preuve, telles que des essais randomisés contrôlés, est difficilement envisageable en raison de l'absence de traitements de substitution aussi efficaces contre le cancer, ce qui complique la comparaison entre groupes. De plus, les cohortes prospectives sont également complexes à mener car les traitements évoluent au fil du temps en fonction de la progression du cancer. En effet, plusieurs agents anti-angiogéniques peuvent être prescrits simultanément et les modalités d'association avec les inhibiteurs de la résorption osseuse varient considérablement d'un patient à l'autre, rendant les résultats difficilement reproductibles.

La prévention bucco-dentaire, le maintien d'une hygiène rigoureuse et un suivi régulier sont essentiels pour minimiser le risque de complications, permettre un diagnostic précoce et assurer une prise en charge rapide et efficace de potentiels effets indésirables. Par mesure de précaution, les soins bucco-dentaires chez les patients traités par thérapies anti-angiogéniques doivent suivre des protocoles stricts, similaires à ceux appliqués aux patients traités par bisphosphonates, avec une attention particulière aux interventions chirurgicales. Si des actes invasifs, tels que des avulsions, sont effectués au préalable, une cicatrisation muqueuse complète est recommandée avant la mise en place du traitement. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'éviter au maximum tout acte chirurgical au cours du traitement. Si toutefois cela s'avère nécessaire, il convient de se mettre en relation avec le médecin prescripteur pour planifier l'intervention dans la fenêtre thérapeutique adéquate [24,56,57]. Selon les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de 2007, le geste chirurgical doit être réalisé de manière le plus atraumatique possible et sous antibioprofylaxie, poursuivie jusqu'à la cicatrisation complète. Un protocole d'hémostase locale est mis en place ainsi qu'une surveillance attentive de la cicatrisation muqueuse et osseuse [2]. Le traitement médical prime toujours et la décision thérapeutique d'adapter ou de suspendre le traitement revient au médecin prescripteur, en fonction des éléments transmis par le chirurgien-dentiste.

Table des figures

Figure 1 : Formation du réseau vasculaire : étapes de vasculogénèse et d'angiogénèse.....	17
Figure 2 : L'angiogénèse physiologique par bourgeonnement.....	18
Figure 3 : L'angiogénèse tumorale par bourgeonnement.....	19
Figure 4 : Les VEGFs, leurs récepteurs et corécepteurs.....	22
Figure 5 : Étapes de cicatrisation d'une alvéole osseuse après extraction dentaire.....	24
Figure 6 : Régulation du couplage ostéogénèse-angiogénèse par HIF et VEGF.....	27
Figure 7 : Régulation du couplage ostéogénèse-angiogénèse par VEGF et BMP.....	28
Figure 8 : Communication entre cellules ostéoblastiques et endothéliales.....	29
Figure 9 : Principales approches anti-angiogéniques ciblant l'axe VEGF/VEGFR.....	35
Figure 10 : Mode d'action des inhibiteurs de VEGF et VEGFR.....	36
Figure 11 : Analyse histomorphométrique d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction chez le lapin.....	41
Figure 12 : Photomicrographies des coupes histologiques d'alvéoles dentaires 6 semaines après extraction chez le lapin.....	42
Figure 13 : Retard de cicatrisation 2 mois après extraction des dents 45 et 46 chez une patiente en cours de traitement par Sunitinib.....	46
Figure 14 : Ostéonécrose mandibulaire après perte dentaire spontanée lors d'un traitement par Bevacizumab (BVZ).....	46
Figure 15 : Caractéristiques histologiques de la biopsie gingivale prélevée dans la zone de l'os exposé 8 semaines après l'arrêt du Bevacizumab (BVZ).....	47
Figure 16 : Imageries et analyses histologiques 12 semaines après l'arrêt du Bevacizumab (BVZ).....	48
Figure 17 : Résolution de l'ostéonécrose mandibulaire.....	49
Figure 18 : Ostéonécrose mandibulaire spontanée sans facteur de risque associé lors d'un traitement par Bevacizumab (BVZ).....	50
Figure 19 : Guérison retardée d'alvéoles d'extraction dentaire associée à un inhibiteur de l'angiogénèse.....	52

Table des tableaux

Tableau 1 : Les principales molécules anti-angiogéniques.....	34
Tableau 2 : Prise en charge odontologique de patients traités par Bevacizumab (BVZ).....	43

Bibliographie

1. Abuhashish H, Al-Mahalawy H, Zakaria O, Marei H, Abdelhady A, AlKindi M, et al. Delayed healing of tooth extraction sockets after vascular endothelial growth factor inhibition by bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Oct;77(10):1975-81.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 2007.
3. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Jul;16(7):952-7.
4. Akita Y, Kuroshima S, Nakajima K, Hayano H, Kanai R, Sasaki M, et al. Effect of anti-angiogenesis induced by chemotherapeutic monotherapy, chemotherapeutic/bisphosphonate combination therapy and anti-VEGFA mAb therapy on tooth extraction socket healing in mice. *J Bone Miner Metab*. 2018 Sep;36(5):547-559.
5. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1969 Mar;27(3):309-18.
6. *Ann Dermatol Venereol*. Comprendre la peau. Les grandes fonctions de la peau. Cicatrisation cutanée. 2005;132:8549-68.
7. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000*. 2015 Jun;68(1):122-34.
8. Arenillas JF, Sobrino T, Castillo J, Dávalos A. The role of angiogenesis in damage and recovery from ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2007 Jun;9(3):205-12.
9. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2009 Oct;19(5):329-37.
10. Baron R. Remaniement de la lame cribreuse et des fibres desmodontales au cours de la migration physiologique. *Journal de Biologie Buccale*. 1973;1:151-71.
11. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jun;3(6):401-10.
12. Bettini G, Blandamura S, Saia G, Bedogni A. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep*. 2012 Oct 22;2012:bcr2012007284.
13. Bouletreau PJ, Warren SM, Spector JA, Peled ZM, Gerrets RP, Greenwald JA, et al. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: implications for fracture healing. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Jun;109(7):2384-97.
14. Bourgeois G, Grenier S, Bouché O, Lefèvre B. Prise en charge odontologique des patients traités par bevacizumab. 57ème congrès de la SFMBCB. 2011.
15. Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. *Onkologie*. 2010;33(6):321-3.
16. Bruemmer D. Targeting angiogenesis as treatment for obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Feb;32(2):161-2.
17. Brunamonti Binello P, Bandelloni R, Labanca M, Buffoli B, Rezzani R, Rodella LF. Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Jul-Sep;25(3):789-91.

18. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*. 2009 Jan;44(1):173-5.
19. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2003 Sep;30(9):809-18.
20. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996 Apr 4;380(6573):435-9.
21. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):249-57.
22. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011 May 19;473(7347):298-307.
23. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000 Apr;6(4):389-95.
24. Chevreau C, Méjean A, Pocard M. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein: complications de la chirurgie. *Bull Cancer*. 2011 Oct;98(3):S61-S67.
25. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009;76(3):209-11.
26. Clarkin CE, Gerstenfeld LC. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication? *Cell Biochem Funct*. 2013 Jan;31(1):1-11.
27. Corvol P. VEGF, anti-VEGF et pathologies. *Bull Acad Natle Méd*. 2008;192(2):289-302.
28. Curtis CD, Davis RB, Ingram KG, Griffin CT. Chromatin-remodeling complex specificity and embryonic vascular development. *Cell Mol Life Sci*. 2012 Dec;69(23):3921-31.
29. Diomede F, Marconi GD, Fonticoli L, Pizzicanella J, Merciaro I, Bramanti P, et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020 May 3;21(9):3242.
30. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan JA, Mouhyi J, et al. Platelet-Rich Fibrin (PRF): a new healing biomaterial. Part II: Platelets and cytokines. *Implantodontie*. 2004;13:99-108.
31. Dreyer CH, Kjaergaard K, Ding M, Qin L. Vascular endothelial growth factor for in vivo bone formation: A systematic review. *J Orthop Translat*. 2020 Jun 7;24:46-57.
32. Estilo CL, Fournier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):4037-8.
33. Fantasia JE. The role of antiangiogenic therapy in the development of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2015 Nov;27(4):547-53.
34. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996 Apr 4;380(6573):439-42.
35. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997 Feb;18(1):4-25.
36. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. 2005 Dec 15;438(7070):967-74.

37. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist*. 2004;9 Suppl 1:2-10.
38. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Mar;113(3):e1-3.
39. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Apr;6(4):273-86.
40. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971 Nov 18;285(21):1182-6.
41. Francini F, Pascucci A, Francini E, Miano ST, Bargagli G, Ruggiero G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab. *J Am Dent Assoc* 1939. 2011 May;142(5):506-13.
42. Gacche RN, Meshram RJ. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Aug;1846(1):161-79.
43. Garuti F, Camelli V, Spinardi L, Bucci L, Trevisani F. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori*. 2016 Nov 11;102 Suppl 2.
44. Gounant V, Milleron B, Assouad J, Gligorov J, Lavole A, Wislez M, et al. Bevacizumab et actes invasifs: recommandations pratiques. 2019;26(2):221-226.
45. Grellier M, Bordenave L, Amédée J. Cell-to-cell communication between osteogenic and endothelial lineages: implications for tissue engineering. *Trends Biotechnol*. 2009;27:562-71.
46. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*. 2008 Dec;19(12):2091-2.
47. Grosso A, Burger MG, Lunger A, Schaefer DJ, Banfi A, Di Maggio N. It takes two to tango: coupling of angiogenesis and osteogenesis for bone regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2017 Nov 3;5:68.
48. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul;122(1):181-8.
49. Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999 Feb;276(2):H679-85.
50. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*. 2015 May;41(5):455-64.
51. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23(5):1011-27.
52. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Oct;110(4):463-9.
53. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J Clin Invest*. 2016 Feb;126(2):509-26.
54. Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone*. 2016 Oct;91:30-8.
55. Hu K, Olsen BR. Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair. *Dev Dyn*. 2017 Apr;246(4):227-234.
56. Iijima Y, Yamada M, Hino S, Sano M, Kaneko T, Horie N. Delayed Healing of Tooth Extraction Sockets with Ramucirumab Use. *Case Rep Dent*. 2020 Sep 30;2020:8881749.

57. Joly F, Bouhier-Leporrier K, Coquan E, Delcambre C, Gervais R, Henri P, et al. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Les livrets de médecine pratique. 2011:66.
58. Kahrizi MS, Mousavi E, Khosravi A, Rahnama S, Salehi A, Nasrabadi N, et al. Recent advances in pre-conditioned mesenchymal stem/stromal cell (MSCs) therapy in organ failure; a comprehensive review of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther.* 2023 Jun 7;14(1):155.
59. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, Van Hinsbergh VW, Fang GH, Dumont D, et al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Apr 11;92(8):3566-70.
60. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):2039-49.
61. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2011 Mar;15(1):63-6.
62. Koch S, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Jul;2(7):a006502.
63. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J.* 2011 Jul 15;437(2):169-83.
64. Koskievic J, Garel JM, Rouah Y. Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale: mythes ou réalités? Première partie: Aspects fondamentaux. *Implant.* 2003;9(4):263-281.
65. L'Allemain G, Soria J-C. Angiogenèse. *Bulletin du Cancer.* 2007;94(5):159.
66. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot M-J, et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone.* 2014 Jan;58:103-7.
67. Lindhe J, Lang N. *Clinical periodontology and implant dentistry.* 6th ed. 2015;2.
68. Maluf G, Caldas RJ, Fregnani ER, Da Silva Santos PS. A rare case of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Int J Implant Dent.* 2019 Oct 1;5(1):34.
69. Marino R, Orlandi F, Arecco F, Gandolfo S, Pentenero M. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J.* 2015 Dec;60(4):528-31.
70. Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol.* 2006 May;21(5):557-66.
71. Masson-Regnault E, Fénelon M, Catros S. La cicatrisation osseuse en chirurgie orale. *Réal Clin.* 2016; 27(1):37-43.
72. Mayer H, Bertram H, Lindenmaier W, Korff T, Weber H, Weich H. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation. *J Cell Biochem.* 2005 Jul 1;95(4):827-39.
73. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar;111(5):649-58.
74. McArthur HL, Estilo C, Huryn J, Williams T, Fournier M, Traina TA, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) among intravenous (IV) bisphosphonate- and/or bevacizumab-treated patients (pts) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) *J Clin Oncol.* 2008;26:9588.

75. Méjean A, Leuret T. Prise en charge du cancer rénal métastatique. *Progrès en urologie*. 2008;18(7):S298-S308.
76. Moutray T, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: current treatment and future options. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011 Sep;2(5):325-31.
77. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell*. 2002 Jan 11;108(1):17-29.
78. Nefussi, J.R. *Biologie de la réparation osseuse: technique d'augmentation du volume osseux implantable*. EMC - Médecine Buccale. 2011:1-12.
79. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Feb;113(2):234-8.
80. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma. *Nat Rev Neurol*. 2009 Nov;5(11):610-20.
81. Ocansey DKW, Pei B, Yan Y, Qian H, Zhang X, Xu W, et al. Improved therapeutics of modified mesenchymal stem cells: an update. *J Transl Med*. 2020 Jan 30;18(1):42.
82. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 May;7(5):359-71.
83. Oosthuyse B, Moons L, Storkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet*. 2001 Jun;28(2):131-8.
84. Otani N, Minami S, Yamoto M, Shikone T, Otani H, Nishiyama R, et al. The vascular endothelial growth factor/fms-like tyrosine kinase system in human ovary during the menstrual cycle and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3845-51.
85. Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg*. 2013 Dec;17(4):303-6.
86. Patel V, Sproat C, Kwok J, Tanna N. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017 Nov;124(5):e257-e260.
87. Petit E. *Les thérapies ciblées dans le traitement des cancers: effets indésirables bucco-dentaires et prise en charge en odontologie [Thèse d'exercice]*. Strasbourg, France:Université de Strasbourg;2016.
88. Pignot G, Leuret T, Chekulaev D, Peyromaure M, Saighi D, Flam T, et al. Cicatrisation et thérapies ciblées: quelles précautions en période périopératoire? *Progrès en Urologie*. 2011;21(3):166-172.
89. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naïve patient: a comprehensive review of the literature. *Biomed Res Int*. 2018 Apr 23;2018:8071579.
90. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R, Mecca C, Fanchini L, Zanini M, et al. Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori*. 2016 Nov 11;102 Suppl 2.
91. Qin Q, Lee S, Patel N, Walden K, Gomez-Salazar M, Levi B, et al. Neurovascular coupling in bone regeneration. *Exp Mol Med*. 2022 Nov;54(11):1844-1849.
92. Ratzkowski B, Koth VS, Azambuja AA, Salum FG, De Figueiredo MAZ, Cherubini K. Effect of tyrosine kinase inhibitor sunitinib on tissue repair at tooth extraction sites. *Oral Dis*. 2023 Apr;29(3):1070-1079.

93. Ray-Coquard I, Bachelot T, Saba C, Confavreux C, Brantus JF, Rustam F, et al. Traitements anti-VEGF: un emploi universel? *Bull Cancer*. 2007; 94: S191-6.
94. Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leuk Res*. 2009 May;33(5):638-44.
95. Rosenberg E. Utilisation des facteurs de croissance pour la régénération osseuse. *J Parodontol Implantol Orale*. 1999;18:301-311.
96. 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 May;80(5):920-943.
97. Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior Gd, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Jun;115(6):e32-6.
98. Schipani E, Maes C, Carmeliet G, Semenza GL. Regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling by HIFs and VEGF. *J Bone Miner Res*. 2009 Aug;24(8):1347-53.
99. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003 Aug;23(4):313-23.
100. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res*. 2006 Mar 10;312(5):549-60.
101. Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease. *Biomol Ther (Seoul)*. 2014 Jan;22(1):1-9.
102. Simon J-M. Hypoxie et angiogénèse. *Bulletin du Cancer*. 2007;94(5):160-165.
103. Soker S. Neuropilin in the midst of cell migration and retraction. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001 Apr;33(4):433-7.
104. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*. 1998 Mar 20;92(6):735-45.
105. Souaga K, Attobgain Kouame P, Aka-Adouko J, Jonas Adou A, Adou A, Angoh Y. Traitement des alvéolites post-extractionnelles. Données actuelles et expérience du centre de consultations et de traitements odontostomatologiques (CCTOS) d'Abidjan. *Med Buccale Chir Buccale*. 2009;15(3):147-51.
106. Swift MR, Weinstein BM. Arterial-venous specification during development. *Circ Res*. 2009;104(5):576-88.
107. Ten Dijke P. Bone morphogenetic protein signal transduction in bone. *Curr Med Res Opin*. 2006;22 Suppl 1:S7-11.
108. Tenenbaum H, Cuisinier F, Fricain J, Lemaitre J. Les matériaux de substitution osseuse. *Dossiers ADF*. 2005.
109. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2000 Dec;5(1):40-6.
110. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol*. 2008 Jul;35(7):630-9.

111. Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med.* 2011 Apr;32(2):88-111.
112. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jul;122(1):189-91.
113. Villars F, Bordenave L, Bareille R, Amédée J. Effect of human endothelial cells on human bone marrow stromal cell phenotype: role of VEGF? *J Cell Biochem.* 2000 Sep 14;79(4):672-85.
114. Wan C, Gilbert SR, Wang Y, Cao X, Shen X, Ramaswamy G, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jan 15;105(2):686-91.
115. Wang DS, Miura M, Demura H, Sato K. Anabolic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on osteoblasts are enhanced by vascular endothelial growth factor produced by osteoblasts and by growth factors produced by endothelial cells. *Endocrinology.* 1997 Jul;138(7):2953-62.
116. Wang Y, Wan C, Deng L, Liu X, Cao X, Gilbert SR, et al. The hypoxia-inducible factor alpha pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development. *J Clin Invest.* 2007 Jun;117(6):1616-26.
117. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2017 Feb;6(2):255-257.
118. Yang D, Chen J, Jing Z, Jin D. Platelet-derived growth factor (PDGF)-AA: a self-imposed cytokine in the proliferation of human fetal osteoblasts. *Cytokine.* 2000 Aug;12(8):1271-4.
119. Yang Q, McHugh KP, Patntirapong S, Gu X, Wunderlich L, Hauschka PV. VEGF enhancement of osteoclast survival and bone resorption involves VEGF receptor-2 signaling and beta3-integrin. *Matrix Biol.* 2008 Sep;27(7):589-99.
120. Youssoufian H, Hicklin DJ, Rowinsky EK. Review: monoclonal antibodies to the vascular endothelial growth factor receptor-2 in cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2007 Sep 15;13(18 Pt 2):5544s-5548s.
121. Zhang Q, Guo R, Lu Y, Zhao L, Zhou Q, Schwarz EM, et al. VEGF-C, a lymphatic growth factor, is a RANKL target gene in osteoclasts that enhances osteoclastic bone resorption through an autocrine mechanism. *J Biol Chem.* 2008 May 9;283(19):13491-9.
122. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langae TY, et al. Osteonecrosis of the jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2016 Feb;31(2):336-40.

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2024 – N° :

Les effets biologiques des thérapies anti-angiogéniques sur la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire / **Élise DESMARTIN.** – p. 65 : ill. 19 ; réf. 122.

Domaines : Sciences fondamentales – Biologie

Mots clés : Biologie orale ; Chirurgie orale ; Angiogenèse ; Ostéogenèse ; Inhibiteurs de l'angiogenèse ; Thérapies anti-angiogéniques ; Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ; Cicatrisation osseuse ; Remodelage osseux ; Remaniement osseux ; Alvéole dentaire ; Avulsion dentaire ; Retard cicatriciel ; OstéoNécrose des Maxillaires (ONM)

Résumé de la thèse :

Les inhibiteurs de l'angiogenèse (ou Anti-Angiogéniques (AA)) sont des traitements utilisés dans la prévention et le traitement des pathologies tumorales, souvent prescrits en association avec des Inhibiteurs de la Résorption Osseuse (IRO). L'objectif principal de ce travail est d'étudier les effets biologiques des thérapies AA sur la cicatrisation osseuse de l'alvéole dentaire. Pour cela, une revue de la littérature a été menée à partir du moteur de recherche bibliographique PubMed. Ce travail suggère qu'en inhibant l'angiogenèse, et plus particulièrement l'axe VEGF/VEGFR pour son rôle clé dans la croissance vasculaire, les thérapies AA semblent perturber le processus de cicatrisation osseuse alvéolaire et augmenter le risque d'affections osseuses. Bien qu'efficaces, ces traitements semblent entraîner des complications potentielles lors d'avulsion dentaire, telles qu'un retard de cicatrisation osseuse ou un risque de survenue d'OstéoNécrose des Maxillaires (ONM). La recherche sur l'impact biologique propre des inhibiteurs de l'angiogenèse sur la cicatrisation osseuse étant encore limitée, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents et le lien entre ces thérapies et les complications de la cicatrisation osseuse alvéolaire. Cela permettrait l'amélioration de la prise en charge des patients exposés aux AA.

JURY :

Président : Madame la Professeure Caroline DELFOSSE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Christopher HUON