

UNIVERSITÉ DE LILLE
DEPARTEMENT FACULTAIRE UFR3S-ODONTOLOGIE

Année de soutenance : 2025

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 27 JUIN 2025
Par Zoé DEMUYNCK

Étude rétrospective de patients atteints d'une ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments de stade 3 sous la prise d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse

JURY

Président : Madame la Professeur Caroline Delfosse
Assesseurs : Madame le Docteur Cécile Olejnik
Madame le Docteur Marie Dubar
Monsieur le Docteur Maxime Bedez



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

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES EMERITE

E DEVEAUX Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BOITELLE	Responsable du département de Prothèse
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 CONFERENCES DES UNIVERSITES

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, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
X. COUTEL	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 - CHU 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 de Fonction- Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTEAUX	Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Prothèses
R. WAKAM KOUAM	Prothèses

PRATICIEN HOSPITALIER et UNIVERSITAIRE

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.

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'Etudes Approfondies Génie Biologie & Médical - option Biomatériaux

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Diplôme d'Université « Sédation consciente pour les soins bucco-dentaires »

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

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

Diplôme Inter Universitaire « Pédagogie en sciences de la santé »

Formation Certifiante en Education Thérapeutique du Patient

Vice doyen du Département facultaire UFR3S-Odontologie – Lille

Responsable du Département d'Orthopédie dento-faciale

Je vous remercie sincèrement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Vos enseignements, dispensés tout au long de mon parcours universitaire, ont été particulièrement enrichissants et formateurs.

Je vous prie de bien vouloir considérer ce travail comme le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

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 Lille2

Responsable du Département de Biologie Orale
Chargée de mission PASS – LAS

Je suis très honoré(e) d'avoir pu bénéficier de votre encadrement en tant que directrice de thèse. Je vous remercie sincèrement pour l'attention que vous avez portée à ce travail, ainsi que pour vos conseils précieux, toujours justes et constructifs. Votre accompagnement rigoureux, votre bienveillance et votre disponibilité ont été déterminants tout au long de ce parcours. Ce fut également très enrichissant de vous voir aborder ce sujet avec autant d'intérêt et de passion, ce qui a constitué pour moi une source de motivation et d'inspiration constante. Je tiens également à souligner la qualité de votre engagement, tant envers vos étudiants que vos patients. Veuillez recevoir, à travers cette thèse, l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

Madame le Docteur Marie DUBAR

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

Département Parodontologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire

Chargée de mission Pédagogie

Certificat d'Etudes Supérieures en Parodontologie

Master Recherche Biosciences et Ingénierie de la Santé – spécialité Biotechnologies Moléculaires et Bio-ingénierie Physiopathologie et Thérapeutique

Responsable du Département de Parodontologie

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Votre rigueur pédagogique et votre exigence intellectuelle ont profondément marqué mon parcours universitaire. Vos cours, d'une grande clarté et d'une exigence constante, m'ont permis d'acquérir des bases solides. Je vous adresse, à travers ce travail, l'expression de ma considération et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ
Praticien Hospitalier Universitaire
Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
Département Biologie Orale

Docteur en Chirurgie Dentaire
Spécialiste qualifié en Médecine Bucco-Dentaire

Master II Biologie et Santé – parcours « Immunité, Inflammation, Infection » Université de Lille

Certificat d'Etudes Supérieures Universitaires de Prothèse Fixée – Université d'Aix-Marseille

Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger au sein du jury de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour la qualité de vos enseignements, toujours clairs, dynamiques et enrichissants. Ce fut un réel plaisir de suivre vos cours, qui ont marqué mon parcours universitaire. Veuillez recevoir, à travers ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Table des matières

<i>Table des abréviations</i>	13
1. Introduction	14
2. Matériels et méthodes	16
2.1. Type d'étude :.....	16
2.2. Population étudiée :	16
2.3. Recueil des données :	17
2.4. Consentement.....	17
3. Analyse statistique	18
4. Résultats	19
4.1. Schéma d'étude et critères d'inclusion	19
4.2. Caractéristiques descriptives de la population	20
4.3. Comparaison de la durée de l'ONM de stade 3 (vitesse de guérison) entre les deux traitements	23
4.4. Comparaison de la vitesse de guérison en fonction de l'arrêt du traitement après la survenue de l'ONM	25
4.5. Comparaison de la vitesse de guérison selon la durée du traitement IRO.....	26
5. Discussion	28
6. Conclusion	31
<i>Bibliographie</i>	32
<i>Table des figures</i>	36
<i>Table des tableaux</i>	37

Table des abréviations

IRO : Inhibiteurs de la résorption osseuse

ONM : ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments

AAOMS : l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

BP : Bisphosphonates

DN : Dénosumab

TTMT : Traitement

1. Introduction

Les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO), tels que les bisphosphonates et le dénosumab, sont largement utilisés dans les traitements des pathologies osseuses bénignes comme l'ostéoporose et des pathologies malignes, notamment les métastases osseuses et les lésions osseuses liées au myélome multiple [1–3].

Bien que ces traitements aient transformé la prise en charge des affections osseuses, ils sont associés à des effets secondaires rares mais sévères, dont l'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments (ONM). Les premiers cas de cette pathologie ont été rapportés au début des années 2000 [4,5].

Dans la population ostéoporotique, l'incidence de l'ONM est estimée à moins de 0,01 %, quel que soit le traitement et sa voie d'administration [6]. Cependant, dans la population oncologique, cette incidence est plus élevée, du fait d'une posologie et d'une fréquence d'administration plus importantes des IRO. L'incidence se situe entre 3,2 % et 5 % pour l'acide zolédrionique et entre 0,7 % et 6,9 % pour le dénosumab [7].

Selon l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), l'ONM se caractérise par la présence d'un os exposé (directement ou accessible par une fistule), persistant au-delà de 8 semaines. L'ONM se retrouve dans un contexte de prise d'IRO, et/ou d'un traitement anti-angiogéniques, et en l'absence d'antécédents de radiothérapie ou de métastases aux mâchoires [6].

Si les antécédents de prise d'IRO et/ou d'anti-angiogéniques sont incriminés dans la survenue d'ONM, d'autres facteurs de risque additionnels sont également retrouvés, incluant des facteurs généraux tels que l'âge [8], le sexe, le diabète [9], la consommation de tabac, l'alcool [10], l'insuffisance rénale chronique, l'anémie [11], les maladies cardiovasculaires [12], les dysthyroïdies, la polyarthrite rhumatoïde et ses traitements, ainsi que certains médicaments immunomodulateurs du type corticostéroïdes [13] ou chimiothérapies [9]. Également, des facteurs locaux sont fréquemment évoqués dans la survenue de l'ONM comme, la maladie parodontale [11,14], les extractions dentaires [11], les prothèses dentaires mal adaptées.

La prévention de l'ONM, grâce à la réduction des facteurs de risque ciblant la santé bucco-dentaire par une prise en charge prophylactique, montre une réduction de la probabilité de développer une ONM [15–18]. Toutefois, il n'existe pas d'approche standardisée pour le traitement de l'ONM, les recommandations actuelles pour la prise en charge des ONM reposent principalement sur des consensus plutôt que sur des preuves solides. En fonction du tableau clinique des ONM, la prise en charge des ONM peut soit se limiter à une approche conservatrice avec surveillance simple, mesures d'hygiène adaptées (nettoyage de la zone nécrosée et bains de bouche antiseptiques) et gestion de la symptomatologie douloureuse (antalgiques) ou

infectieuse (antibiothérapie) [19], soit envisager une approche chirurgicale par séquestrectomie (retrait du séquestré osseux individualisé) ou par résection plus ou moins étendue de l'os nécrotique accompagnée éventuellement d'une reconstruction osseuse si nécessaire [20,21].

La séquestration spontanée des segments osseux nécrosés est un phénomène observé dans l'évolution naturelle de l'ONM. C'est un processus par lequel l'os nécrosé se détache de l'os sain adjacent. Dans certains cas d'ONM, une séquestration spontanée peut survenir, conduisant à l'expulsion naturelle du segment osseux nécrosé. Ce mécanisme peut parfois aboutir à une guérison sans intervention chirurgicale majeure. Cependant, la séquestration spontanée est souvent lente, ainsi, une intervention chirurgicale pour éliminer les séquestrés résiduels parfaitement individualisés et favoriser la cicatrisation peut être réalisée [9,12].

En fonction de la sévérité, les approches thérapeutiques peuvent également varier. L'AAOMS définit en effet plusieurs stades de sévérité de la suspicion (stade 0) à un stade plus complexe de par son extension aux tissus environnants (stade 3). L'ONM de stade 3, caractérisée par une destruction avancée de l'os maxillaire et/ou mandibulaire, représente un défi majeur dans sa prise en charge. En effet, l'ONM de stade 3 se caractérise par une ostéonécrose avec signes d'infection et d'extension au-delà de la région de l'os alvéolaire et pouvant aboutir à une exposition ou une ostéolyse s'étendant jusqu'au plancher des sinus ou au bord inférieur de la mandibule, la présence de fistules extra-orales, de fracture pathologique ou d'une communication oro-antrale/oro-nasale [6]. La gravité d'atteinte d'une ONM de stade 3 peut laisser le patient et l'équipe médicale démunis de par le retentissement douloureux et fonctionnel sur la qualité de vie du patient. Les options thérapeutiques vont d'une prise en charge non chirurgicale avec gestion du risque infectieux par traitement antibiotique au long cours, à des interventions chirurgicales [6,22,23]. Toutefois, la résection de l'os nécrosé n'est efficace que si elle est complète, et peut donc nécessiter de grands délabrements associés à une chirurgie reconstructrice délicate [24]. Enfin, il n'est pas exclu que la chirurgie osseuse avec résection de bords osseux sains puisse engendrer une nouvelle cicatrisation osseuse possiblement défectueuse et amener à une récidive de l'ONM en augmentant la proportion initiale d'os atteint [25].

Malgré leur pertinence clinique, les approches conservatrices dans la gestion des ONM de stade 3 restent peu étudiées, en particulier leur efficacité en termes de vitesse de guérison (séquestration spontanée de l'os nécrosé) et de retentissement au long cours sur la qualité de vie du patient. Comprendre les facteurs influençant cette vitesse de guérison est essentiel pour optimiser la prise en charge de ces patients et orienter les décisions thérapeutiques en faveur d'une approche chirurgicale ou non. Le but de ce travail est donc d'évaluer la pertinence d'une approche non chirurgicale sur les stades les plus sévères d'ONM (stade 3) et de déterminer l'issue de cette approche ainsi que la vitesse de guérison potentielle. Pour cela, nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique portant sur une cohorte de patients suivis sur une période de près de 20 ans. Nos objectifs étaient d'évaluer si le type de traitement IRO, la durée de traitement et son arrêt avaient un impact sur la vitesse de guérison de l'ONM de stade 3.

2. Matériels et méthodes

2.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique incluant des patients ayant développé une ONM de stade 3 induite par la prise d'IRO (bisphosphonates et denosumab).

Les données cliniques et radiologiques ont été recueillies dans le cadre du soin courant lors du suivi en consultation pluridisciplinaire associant un rhumatologue, un chirurgien maxillo-facial et un chirurgien-dentiste, réalisées au CHU de Lille.

2.2. Population étudiée :

Les patients inclus ont tous été suivis en consultation pluridisciplinaire de suivi des ONM du CHU de Lille.

Les critères d'éligibilité sont :

- La prise d'un traitement IRO
- ONM avérée de stade 3

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patient suivi en consultation pluridisciplinaire des ONM du CHU de Lille
- Patient ayant pris un traitement IRO (bisphosphonates ou denosumab) en contexte oncologique ou ostéoporotique
- Patient avec une ONM de stade 3 avérée

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Patient ayant des antécédents de radiothérapie crânio-faciale
- Patient dont le diagnostic d'ONM n'est pas certain
- Patient opposé à l'utilisation de ses données

2.3. Recueil des données :

Le recueil des données repose sur des patients vus en consultation pluridisciplinaire de juin 2005 à décembre 2024, et ayant une ONM de stade 3 établie.

Les données recueillies ont été les suivantes :

- Caractéristiques démographiques : sexe, âge lors de la première consultation ;
- Consommation éthylo-tabagique ;
- Type de traitement reçu : bisphosphonates (type de molécule reçue), denosumab
- La pathologie traitée par IRO : pathologie bénigne (ostéoporose, hypercémentose vertébrale engainante), pathologie maligne (métastases osseuses)
- La durée en années du traitement IRO
- Les antécédents médicaux : diabète, pathologie cardiovasculaire, pathologie hépatique, pathologie rénale, anémie, hypertension artérielle.
- La durée de l'ONM en mois
- La localisation de l'ONM (maxillaire ou mandibulaire)
- La cause de l'ONM (chirurgicale, traumatique, infectieuse)
- Patient édenté ou non
- Avulsion dentaire pendant la prise du traitement IRO
- Le port de prothèse amovible partielle en bouche
- Arrêt ou non du traitement IRO à la suite de l'apparition de l'ONM
- Le type de prise en charge de l'ONM : non chirurgicale, chirurgicale (ablation d'un séquestre osseux individualisé)

2.4. Consentement

Notre étude était conforme à la méthodologie de référence en vigueur MR-004 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Une déclaration a été faite pour le recueil rétrospectif (numéro DEC23-221).

Les patients vivants lors de la réalisation de l'étude ont été informés de leur inclusion par courrier postal avec la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données. Au-delà d'un mois après l'envoi du courrier et en l'absence d'opposition de la part du patient, leurs données étaient considérées comme utilisables. Pour les patients décédés avant leur inclusion dans l'étude, les données étaient considérées comme utilisables s'ils n'avaient pas émis d'opposition à l'utilisation de leurs données de leur vivant.

3. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'incidence cumulée de la guérison de l'ostéonécrose a été estimée et représentée graphiquement selon la méthode de Kalbfleisch et Prentice, en tenant compte du décès comme événement concurrent. L'incidence cumulée de guérison entre les traitements par biphosphonates et dénosumab a été comparée à l'aide d'un test de Gray. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée graphiquement à l'aide des résidus de Schoenfeld ainsi qu'en testant l'interaction avec le temps. L'incidence cumulée de guérison a été comparée en fonction de la durée (< 2 ans, > 2 ans) et de l'arrêt du traitement ont été évaluées par la même méthodologie que celle décrite précédemment.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

4. Résultats

4.1. Schéma d'étude et critères d'inclusion

Au total, 27 patients ont été sélectionnés entre 2005 et 2024. Parmi eux, un a été exclu pour antécédent de radiothérapie crânio-faciale et un autre pour un diagnostic incertain d'ONM (suspicion de myélome avec foyer mandibulaire). Ainsi, 25 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 1).

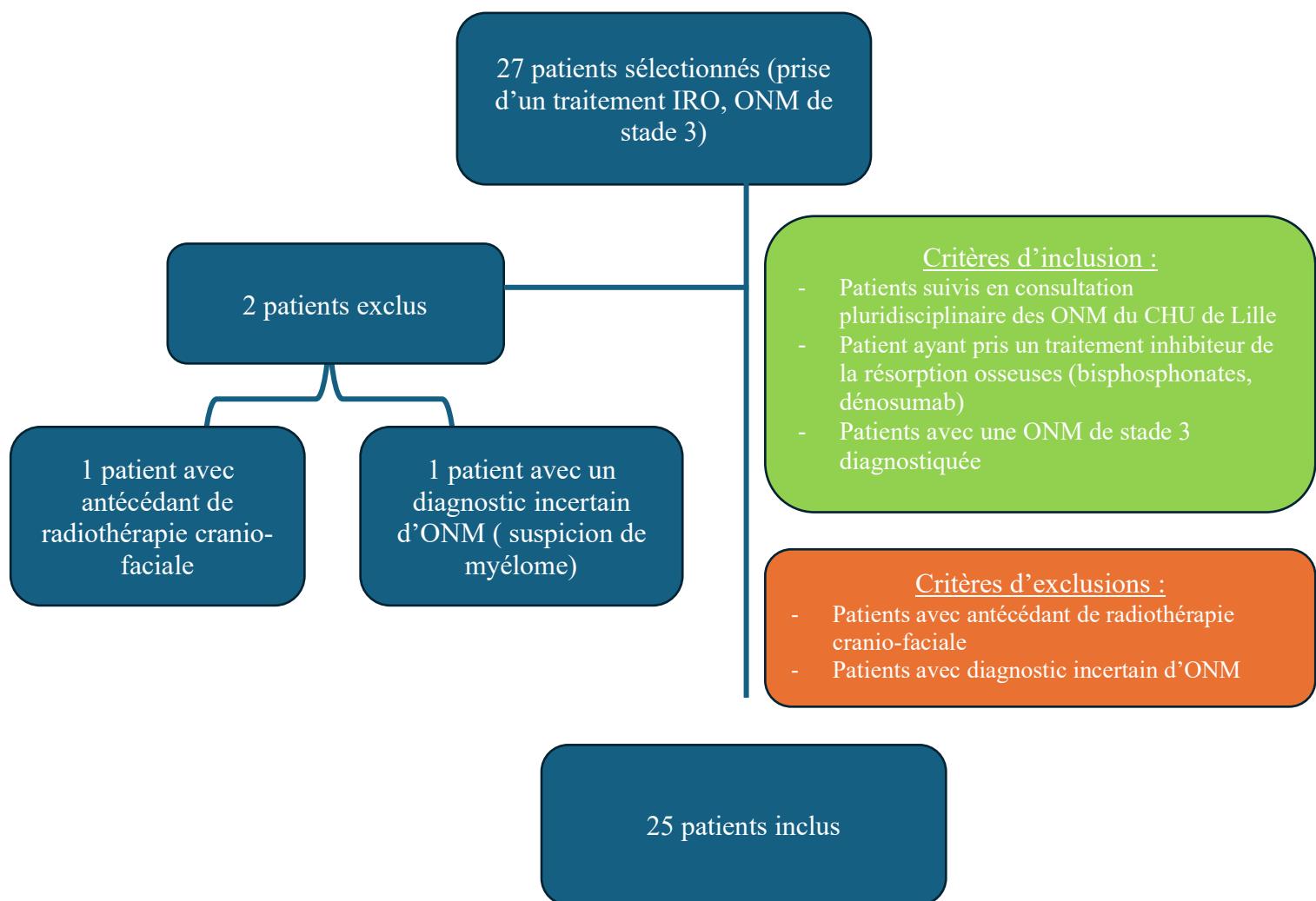


Figure n°1 : schéma d'étude et critères d'inclusion/exclusion

4.2. Caractéristiques descriptives de la population

Les caractéristiques descriptives de la population sont regroupées dans le Tableau 1. 25 patients atteints d'ONM de stade 3 ont été identifiés, parmi eux la majorité était des femmes (17/25 ; 68 %), avec un âge médian de 73 ans (Q1 : 61 ans ; Q2 : 80 ans ; min : 48 ans ; max : 94 ans). Onze (44%) des patients ont été traités par bisphosphonates, 14 (56%) par denosumab au moment du déclenchement de l'ONM. Néanmoins, parmi les 14 patients ayant pris du denosumab, deux avaient préalablement été traités par bisphosphonates pendant une durée inférieure ou égale à 2 ans, le relai avec le denosumab correspondant à la période de l'autorisation de mise sur le marché de ce dernier.

84 % (21/25) des patients étaient traité pour pathologie maligne, alors que 16 % (4/25) l'était pour pathologie bénigne, parmi lesquels 3 patients pour ostéoporose et 1 patient pour une hyperostose vertébrale engainante sévère.

Concernant les facteurs de risque, 24 % des patients avaient une consommation tabagique, et 12 % d'entre eux consommaient de l'alcool quotidiennement, 28 % souffraient de diabète, 8 % d'une insuffisance rénale chronique, 24 % d'une pathologie cardiaque, 8 % d'anémie, 32 % d'une hypertension artérielle.

Parmi ces patients, 12 (48 %) ont eu des extractions dentaires après le début du traitement IRO, 6 (24 %) étaient édentés avant le début du traitement IRO et 5 patients (20 %) portaient une prothèse amovible (partielle ou complète) pendant le traitement.

L'ONM se trouvait majoritairement à la mandibule (80 %, 20/25), avec plus de la moitié (68 %, 17/25) consécutive à une cause infectieuse, 20 % (5/25) à une cause chirurgicale, et seulement 12% (3/25) à une cause traumatique.

Parmi les 25 patients, 100 % ont eu une prise en charge non chirurgicale invasive (bain de bouche antiseptique et antibiothérapie par voie orale), pour 8 patients une séquestrectomie uniquement par ablation d'un séquestre osseux complètement individualisé a été réalisée.

Tableau 1 : caractéristiques descriptives de la population étudiée

Patients suivis en consultation pluridisciplinaire de suivi des ONM du CHU de Lille entre 2005 et 2024. Pour chaque variable, les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). Les effectifs correspondent à N=25 à l'exception de * où il existe n=1 données manquantes concernant l'arrêt du dénosumab et ** où n=3 données manquantes concernant l'arrêt du traitement IRO. Traitement = traitement IRO reçu (bisphosphonates/dénosumab) ; Durée de traitement IRO = durée de prise du traitement IRO (inférieure à 2 ans ; supérieure ou égale à 2 ans) ; pathologie traitée = pathologie traitée par le traitement IRO (bénigne ; maligne) ; édenté = patient édenté avant le traitement IRO ou non ; avulsions= avulsions pendant le traitement IRO ou non ; Prothèse amovible = port de prothèse amovible ; guérison = guérison de l'ONM de stade 3 ou non ; cause ONM = élément déclenchant ONM (intervention chirurgicale ex : avulsions, traumatique ex : prothèse amovible, infectieuse) ; Arrêt DN = arrêt ou non du dénosumab après l'apparition de ONM (relais = arrêt du dénosumab avec le relais par bisphosphonates) ; Arrêt IRO = arrêt du traitement IRO après l'apparition de l'ONM ; Durée ONM = durée en mois de l'ONM de stade 3 ;Séquestrectomie simple = accouchement d'un séquestré osseux totalement individualisé

Sexe	HOMME	8 (32%)
	FEMME	17 (68%)
Alcool	OUI	3 (12%)
	NON	22 (88%)
Tabac	OUI	6 (24%)
	NON	19 (76%)
Traitement	BISPHOSPHONATES	11 (44%)
	DENOSUMAB	14 (56%)
Durée de traitement IRO	Inférieure à deux ans	12 (48%)
	Supérieure ou égale à deux ans	13 (52%)
Pathologie traitée	Maligne	21 (84%)
	Bénigne	4 (16%)
Édenté	OUI	6 (24%)
	NON	19 (76%)
Avulsions	OUI	12 (48%)
	NON	13 (52%)
Prothèse amovible	OUI	5 (20%)
	NON	20 (80%)
Diabète	OUI	7 (28%)
	NON	18 (72%)
Insuffisance rénale	OUI	2 (8.0)
	NON	23 (92%)
Pathologie cardiaque	OUI	6 (24%)
	NON	19 (76%)
Anémie	OUI	2 (8.0%)
	NON	23 (92%)
Hypertension artérielle	OUI	8 (32%)
	NON	17 (68%)
Pathologie hépatique	OUI	1 (4.0%)
	NON	24 (96%)

Guérison	OUI	11 (44%)
	NON	14 (56%)
Décès	OUI	12 (48%)
	NON	13 (52%)
Localisation ONM	Mandibule	20 (80%)
	Maxillaire	5 (20%)
Cause ONM	Chirurgicale	5 (20%)
	Traumatique	3 (12%)
	Infectieuse	17 (68%)
Arrêt DN	OUI	7 (53.8%)
	NON	4 (30.8%)
	Relais	2 (15.4%)
	Données manquantes	1 *
Arrêt IRO	OUI	14 (63.6%)
	NON	8 (36.4%)
	Données manquantes	3**
AGE	N	25
	Moyenne ± Ecart-type	71.3 ± 12.7
	Médiane (Q1;Q3)	73.0 (61.0 ; 80.0)
	Minimum Maximum	48.0 94.0
Durée ONM	N	25
	Moyenne ± Ecart-type	21.0 ± 17.8
	Médiane (Q1;Q3)	13.0 (9.0 ; 24.0)
	Minimum Maximum	6.0 72.0
Séquestrectomie simple	OUI	8 (32%)
	NON	17 (68%)

4.3. Comparaison de la durée de l'ONM de stade 3 (vitesse de guérison) entre les deux traitements

La guérison est ici définie par une fermeture complète de la muqueuse et un site asymptomatique. Les décès ont été traités comme des événements concurrents dans la mesure où ils rendent impossible la survenue de l'événement principal, à savoir la guérison. Les patients perdus de vue ont, quant à eux, été considérés comme censurés. Parmi les patients traités par bisphosphonates (BP), 2 ont guéri, 7 sont décédés avant la guérison, et 2 ont été perdus de vue en cours de suivi. Parmi les patients traités par dénosumab (DN), 9 ont guéri, 3 sont décédés avant la guérison et 2 ont été perdu de vue en cours de suivi. (Tableau 2)

Dans chacun des groupes, quatre patients ont bénéficié d'un accouchement d'un séquestre osseux totalement individualisé (séquestrectomie simple).

Tableau 2 : Répartition des guérisons, décès et patients perdus de vue par traitement
Traitement = traitement inhibiteur de la résorption reçu par le groupe

Traitement	Guérison	Décès	Perdu de vue	Total
Bisphosphonates	2	7	2	11
Dénosumab	9	3	2	14

L'incidence de guérison de l'ONM est significativement différente entre les groupes BP et DN ($p=0,0009$, test de Gray) avec notamment une vitesse de guérison plus rapide pour le groupe DN comparativement au groupe BP. En effet, dans le groupe BP, 30,68 % des patients présentent de guérison à seulement 72 mois (erreur standard= 0,22, $IC = [0,0188 ; 0,7036]$) et en deçà aucun patient ne présente de guérison, alors que dans le groupe DN, le premier palier de guérison s'observe dès 12 mois avec 29,59 % des patients présentant une guérison (erreur standard = 0,1322 et IC à 95 % = $[0,0822 ; 0,5525]$). De plus, dans le groupe DN, 70,41 % des patients présentent une guérison à 24 mois (erreur standard = 0,1384, $IC = [0,3492 ; 0,8896]$) (Figure 2).

Incidence cumulative de la guérison et du décès de l'ONM de stade 3

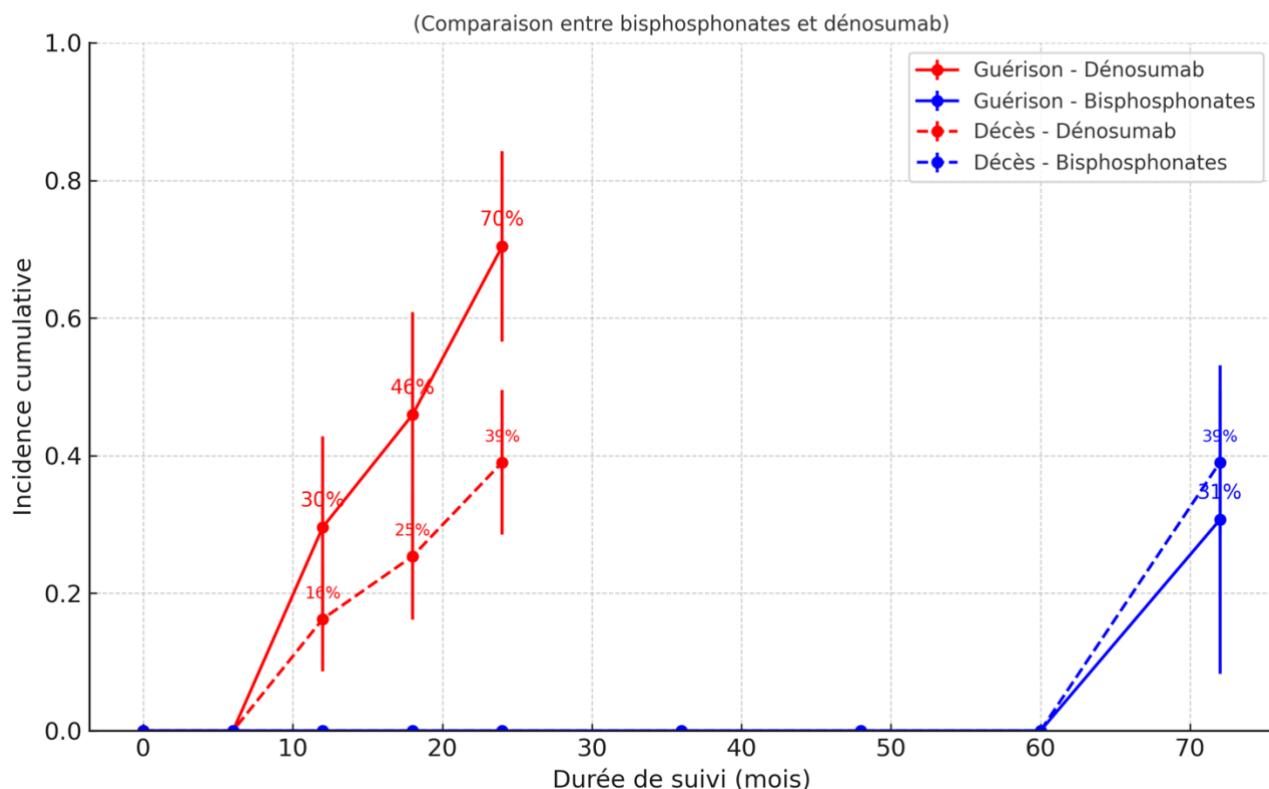


Figure 2 : Fonction d’incidence cumulative de la guérison et du décès de l’ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3 selon le type de traitement reçu (bisphosphonates ou dénosumab).

Les courbes pleines représentent l’incidence cumulative de guérison pour chaque groupe, tandis que les courbes pointillées représentent l’incidence cumulative des décès.

Les barres verticales indiquent l’erreur standard de chaque estimation. Les pourcentages indiquent l’incidence cumulative de guérison et de décès à chaque point de temps. Les différences entre les courbes mettent en évidence l’évolution des taux de guérison au fil du temps pour les deux traitements.

4.4. Comparaison de la vitesse de guérison en fonction de l'arrêt du traitement après la survenue de l'ONM

Parmi les 14 patients ayant arrêté le traitement IRO, 7 guérisons ont été observées, contre 3 guérisons chez les 8 patients ayant poursuivi le traitement. Les décès avant guérison étaient plus fréquents parmi les patients ayant arrêté le traitement (5 contre 3). Le nombre de patients perdus de vue était identique dans les deux groupes (2 par groupe).

L'incidence cumulée de la guérison atteignait 46,83 % à 24 mois parmi les patients ayant arrêté le traitement IRO et restait stable jusqu'à 60 mois, suggérant une amélioration plus rapide. À l'inverse, parmi les patients ayant poursuivi le traitement, l'incidence restait stable à 27,50 % de 12 à 60 mois, puis augmentait tardivement à 47,50 % à 72 mois, mais avec une grande incertitude statistique ($IC\ 95\% : 0,00963 - 0,8875$).

Le test de Gray ($p = 0,3974$) n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients ayant arrêté ou non l'IRO.

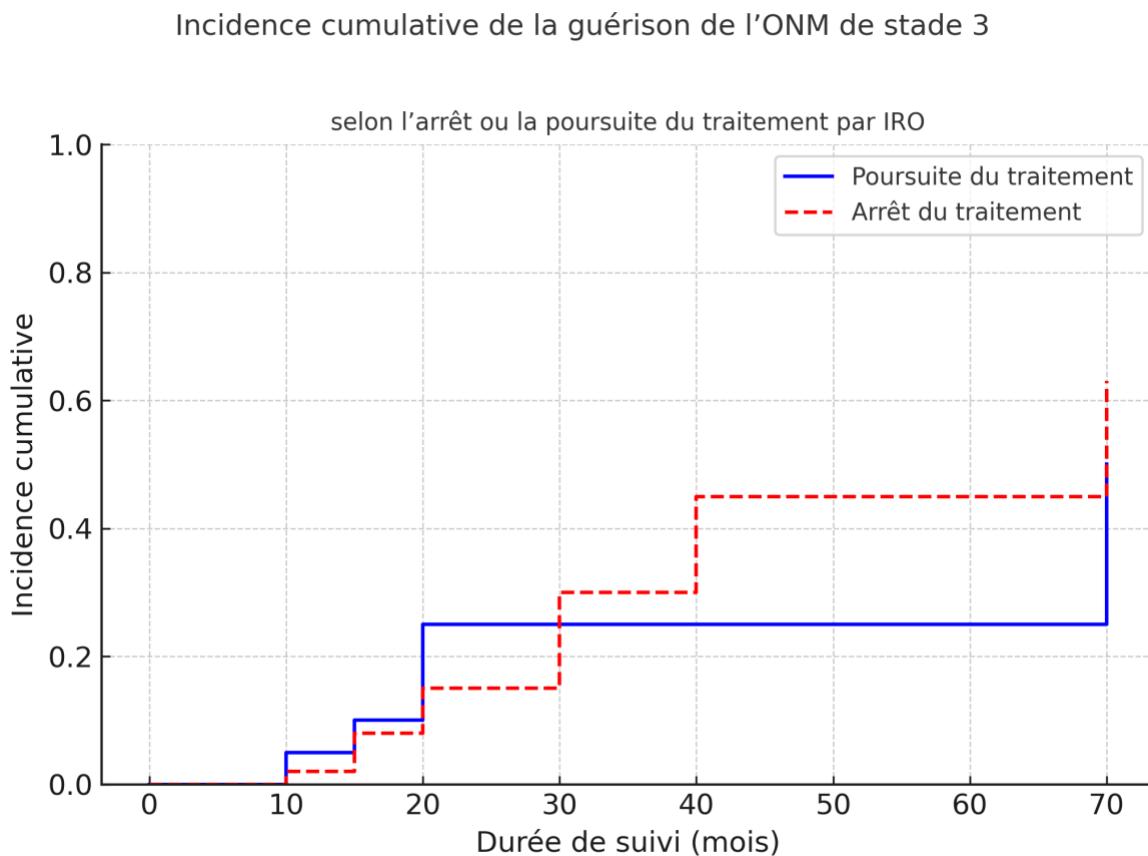


Figure 3 : Fonctions d'incidence cumulative de la guérison de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3 selon l'arrêt ou la poursuite du traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO).

La courbe rouge pointillée représente les patients pour lesquels le traitement IRO a été arrêté.

La courbe bleue représente les patients ayant poursuivi ce traitement.

4.5. Comparaison de la vitesse de guérison selon la durée du traitement IRO

Une analyse des fonctions d'incidence cumulative a été menée afin d'évaluer l'effet de la durée du traitement IRO sur la vitesse de guérison de l'ostéonécrose des maxillaires. Deux groupes ont été comparés : les patients ayant reçu un traitement d'une durée inférieure à 2 ans ($n = 12$) et ceux avec une durée supérieure ou égale à 2 ans ($n = 13$). Les décès ont été considérés comme des événements concurrents, et les patients perdus de vue comme censurés.

Dans le groupe inférieur à 2 ans, 5 patients ont guéri, 5 sont décédés et 2 ont été perdus de vue. L'incidence cumulative de guérison était de 17,71 % à 12 mois, 36,46 % à 24 mois, et atteignait 55,21 % à 72 mois.

Dans le groupe supérieure ou égale 2 ans, 6 patients ont guéri, 5 sont décédés et 2 ont été perdus de vue. L'incidence cumulative était de 15,38 % à 12 mois, 24,18 % à 18 mois, et se stabilisait à 41,76 % à partir de 24 mois.

Le test de Gray ($\chi^2 = 0,2544$; $p = 0,6140$) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes, suggérant que, dans cette étude, la durée du traitement IRO (inférieure ou supérieure à 2 ans) n'a pas influencé significativement la vitesse de guérison de l'ONM.

Incidence cumulative de la guérison de l'ONM de stade 3

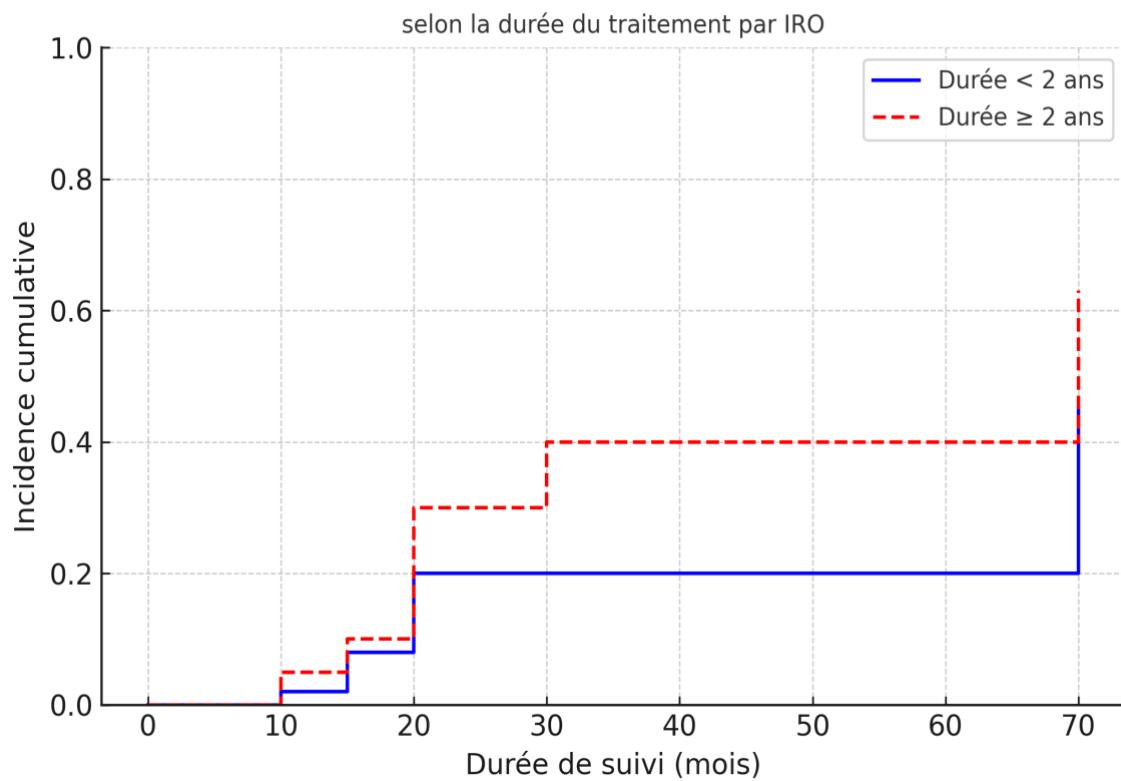


Figure 4 : Fonctions d’incidence cumulative de la guérison de l’ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3 selon la durée du traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO). Deux groupes sont comparés : Durée inférieure à 2 ans : représentée par la courbe bleue ; Durée supérieure ou égale à 2 ans : représentée par la courbe rouge pointillée.

5. Discussion

Cette étude s'est concentrée sur la vitesse de guérison de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3, une complication sévère associée aux inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO). Une particularité de cette étude est que les patients inclus n'ont pas été traités par chirurgie invasive, et qu'ils avaient majoritairement reçu des doses élevées d'IRO, ce qui permet d'évaluer l'efficacité des traitements non chirurgicaux dans ce contexte avancé de la maladie. La guérison était définie par une fermeture complète de la muqueuse et un site asymptomatique. Certains patients ($n=8$) ont toutefois pu bénéficier d'un accouchement du séquestre osseux dont l'individualisation complète a été objectivée par imagerie tridimensionnelle (séquestrlectomie simple) et dont la géométrie du séquestre osseux et de l'os résiduel ne permettait pas l'expulsion spontanée, justifiant ainsi une intervention localisée mais non invasive. L'individualisation du séquestre osseux, souligne que même dans des formes avancées, une guérison est envisageable sans recours à des résections osseuses majeures, à condition que les conditions anatomiques et l'évolution naturelle de la maladie le permettent. Ces observations invitent à reconsiderer la place des traitements non chirurgicaux, non seulement comme alternatives temporaires, mais potentiellement comme stratégies thérapeutiques de première intention dans certaines configurations cliniques de l'ONM de stade 3.

Depuis les premiers cas rapportés au début des années 2000 [4,5], l'ONM fait l'objet de multiples alternatives dans sa prise en charge. A ce jour aucun traitement standardisé n'existe, mais différents auteurs ont proposé différentes options thérapeutiques comme : l'antibiothérapie [19], l'oxygénothérapie hyperbare [26], l'ozonothérapie [27], la thérapie laser [28], le teriparatide [29], le débridement chirurgical [20] et la chirurgie extensive [21].

L'AAOMS recommande une prise en charge non chirurgicale en première intention avec pour objectifs de traitement pour les patients atteints d'ONM de contrôler les infections des tissus mous et de minimiser la progression de la nécrose osseuse [6]. À l'inverse, certains considèrent que le traitement chirurgical reste la meilleure option pour les ONM étendues [23,30]. Les taux de guérison des ONM de stade 3 par suite d'une chirurgie décrits dans la littérature semblent relativement bons avec des incidences allant de 51,5% en cas de doses élevées d'IRO [21] à 86,5 % en cas de faible doses d'IRO (pathologie bénigne) [31]. Certains auteurs évoquent les bénéfices de la chirurgie vis-à-vis d'une attitude conservatrice en termes de guérison mais le temps de suivi des patients était relativement court, sur une période de 8 semaines, et que les patients étaient majoritairement traités par bisphosphonates. Une autre étude a montré que la réponse au traitement chirurgical pour les patients traités par denosumab était sensiblement la même que pour les bisphosphonates avec un taux de guérison à 60% pour les lésions de stade 3 [32]. Dans notre étude le taux de guérison apparaît significativement différent en fonction du traitement IRO et une approche non-chirurgicale montre un taux de guérison de 70,41 % à 24 mois pour les patients ayant reçu du Dénosumab comparativement à ceux traités par bisphosphonates (30,68 % à 72 mois).

Concernant l'impact de l'arrêt du traitement IRO après l'apparition de l'ONM, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans cette étude (46,83 % de guérison à 24 mois pour les patients ayant arrêté leur traitement contre 27,50 % pour ceux l'ayant poursuivi, $p = 0,3974$). Cela reflète la complexité des décisions cliniques dans ces situations, où l'arrêt du traitement ne semble pas influer sur la progression de l'ONM, mais augmente indubitablement le risque de fractures osseuses ou d'autres complications, notamment chez les patients souffrant d'ostéoporose ou de métastases osseuses [33].

Enfin, la durée d'exposition aux IRO ne semble pas influencer de manière significative la vitesse de guérison. Les résultats montrent des taux de guérison similaires entre les patients ayant reçu un traitement inférieur à deux ans et ceux traités pendant une période plus longue. Cela suggère que d'autres facteurs, tels que les comorbidités ou la gravité de la maladie, pourraient jouer un rôle plus important dans les résultats cliniques.

Il est cependant important de souligner que cette étude s'est concentrée sur des patients atteints d'ONM de stade 3, une forme particulièrement avancée et complexe de la maladie. Nous avons fait le choix de nous concentrer sur ce stade très avancé où la chirurgie est le plus souvent avancée du fait des retentissements plus importants sur la qualité de vie des patients. Cependant, les délais de cicatrisation spontanés observés dans notre étude pourraient ne pas être directement transposables aux stades d'atteintes plus modérées, où les mécanismes pathologiques, la réponse au traitement et les trajectoires cliniques diffèrent potentiellement [6].

L'absence de recours à la chirurgie dans cette étude peut également influencer les conclusions. Bien que les traitements non chirurgicaux aient montré une certaine efficacité [19,32,34,35], il est difficile de déterminer si une intervention chirurgicale aurait permis d'améliorer la vitesse de guérison dans ces cas avancés. Notre approche permet cependant de mieux comprendre les résultats possibles dans des situations où la chirurgie n'est pas pratiquée. Cependant, l'impact sur la qualité de vie des patients après une thérapeutique chirurgicale extensive chez les cas les plus sévères d'ONM reste peu documenté et interroge sur le rapport bénéfice/risque de ces interventions, notamment dans la population oncologique [35–37]. Cette population est souvent fragilisée par la maladie elle-même, les traitements oncologiques lourds (chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées), ainsi que par la présence de comorbidités fréquentes.

Les chirurgies majeures impliquant des résections osseuses étendues, suivies ou non de reconstructions complexes (lambeaux microvasculaires, greffes osseuses), peuvent entraîner des séquelles fonctionnelles (troubles de la mastication, de la phonation, de la déglutition) et esthétiques non négligeables, impactant directement la qualité de vie globale, déjà souvent altérée chez ces patients. De plus, la récupération postopératoire peut être lente et difficile, augmentant le risque de complications et retardant la reprise éventuelle d'un traitement oncologique actif. [24,38,39].

Les décisions concernant l'option à privilégier entre thérapeutique non chirurgicale et chirurgicale doivent être personnalisées et adaptées à chaque patient. Il est crucial d'évaluer le rapport risque/bénéfice, en tenant compte notamment de la qualité de vie avec les symptômes existants, de la capacité à assurer les soins adéquats des sites chirurgicaux opérés pour limiter les risques d'infection, ainsi que de la morbidité associée à une intervention chirurgicale majeure. Par ailleurs, il convient de considérer la fonction orale et les possibilités de réhabilitation dentaire après une résection marginale ou segmentaire [6].

Les limites de cette étude incluent son caractère monocentrique et rétrospectif, la taille limitée de l'échantillon, ainsi que l'absence de prise en compte de potentiels facteurs généraux de risque de l'ONM confondants [7-14]. Des études multicentriques avec des échantillons plus larges et des protocoles de traitement standardisés sont nécessaires pour confirmer ces observations et explorer davantage le rôle des stratégies non chirurgicales dans la prise en charge des stades avancés de l'ONM.

6. Conclusion

Cette étude a exploré des facteurs influençant la vitesse de guérison de l'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments de stade 3, mettant en évidence l'impact du type de traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse (bisphosphonates versus denosumab), de la poursuite ou de l'arrêt du traitement, ainsi que de la durée de celui-ci. Les résultats suggèrent que dans le cas de thérapeutique non chirurgicale, le denosumab est associé à une guérison plus rapide par rapport aux bisphosphonates, avec un taux de guérison à 70% à deux ans, tandis que l'arrêt du traitement IRO n'a pas montré de différence statistiquement significative dans le taux de guérison. De plus, la durée d'exposition aux IRO ne semble pas avoir d'effet majeur sur la vitesse de résolution des lésions.

Ces observations soulignent l'importance de personnaliser la prise en charge des patients atteints d'ONM de stade 3 en tenant compte des caractéristiques du traitement et de la gravité de la maladie. Bien que cette étude apporte des éléments utiles pour guider les décisions cliniques, des études prospectives multicentriques avec un échantillon plus large sont nécessaires pour confirmer ces résultats et affiner les recommandations thérapeutiques.

Bibliographie

1. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* déc 2012;66(12):1139-46.
2. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* 2008;83(9):1032-45.
3. Lu J, Hu D, Zhang Y, Ma C, Shen L, Shuai B. Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials. *Front Oncol.* 2023;13:1133828.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
5. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mai 2004;62(5):527-34.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademan D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-43.
7. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270-90.
8. Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, et al. Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan. *Bone.* 2012;51(5):882-7.
9. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
10. Debièvre M, Castiaux L, van Maanen A, Magremanne M. Medication-related osteonecrosis of the jaw, a risk to reassess in osteoporotic patients. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023;124(1, Supplement):101316.
11. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws. *J Dent Res.* 2011;90(4):439-44.
12. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonneterre J, et al. Treize cas d’ostéonécroses des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. *Rev Rhum.* 2008;75(1):37-43.

13. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341-7.
14. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(8):1360-6.
15. Dickinson M, Prince HM, Kirsa S, Zannettino A, Gibbs SDJ, Mileshkin L, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. *Intern Med J*. 2009;39(5):304-16.
16. Sim IW, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3887-93.
17. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(1):117-20.
18. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009;20(1):137-45.
19. Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA, et al. Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent*. 2014;2014:427273.
20. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2008;30(9):1224-30.
21. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res*. 2017;32(10):2022-9.
22. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-91.
23. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-23.
24. Naveau A, Naveau B. Ostéonécroses de la mâchoire et bisphosphonates. *Rev Rhum*. 2006;73(1):7-9.

25. El-Rabbany M, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw is associated with improved disease resolution: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(9):1816-22.
26. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1573-83.
27. Ripamonti CI, Cislaghi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O_3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-90.
28. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(3):214-21.
29. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Papatziamos Hjelle C, et al. Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: a placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2971-80.
30. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-85.
31. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis.* 2018;24(1-2):238-42.
32. Palla B, Burian E, Deek A, Scott C, Anderson J, Callahan N, et al. Comparing the surgical response of bisphosphonate-related versus denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(5):1045-52.
33. Ottesen C, Schiodt M, Jensen SS, Kofod T, Gotfredsen K. Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022;133(2):165-73.
34. Hadaya D, Soundia A, Freymiller E, Grogan T, Elashoff D, Tetradis S, et al. Nonsurgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws using local wound care. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(11):2332-9.
35. Varidel A, Wong E. Conservative management of severe medication-related osteonecrosis of the jaw with pathological fracture. *J Craniofac Surg.* 2022;33(3):e329-33.
36. Tamanuki T, Aoyagi T, Murano A, Matsuzaki H. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(2):215-8.

37. Dunphy L, Salzano G, Gerber B, Graystone J. Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla. *BMJ Case Rep.* 2020;13(1):e224455.
38. Oh H, Kwon D, Ahn J, Paeng JY. Reconstruction of mandibular defects in osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw using fibula free flap and management of postoperative wound infections. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2022;44(1):37.
39. Neto T, Horta R, Balhau R, Coelho L, Silva P, Correia-Sá I, et al. Resection and microvascular reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: The role of microvascular reconstruction. *Head Neck.* 2016;38(8):1278-85.
40. 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;122(1):181-8.

Table des figures

Figure n°1 : schéma d'étude et critères d'inclusion/exclusion.....	19
Figure 2 : Fonction d'incidence cumulative de la guérison et du décès de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3 selon le type de traitement reçu (bisphosphonates ou dénosumab).....	24
Figure 3 : Fonctions d'incidence cumulative de la guérison de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3 selon l'arrêt ou la poursuite du traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO).....	25
Figure 4 : Fonctions d'incidence cumulative de la guérison de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3 selon la durée du traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO).....	27

Table des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques descriptives de la population étudiée.....21

Tableau 2 : Répartition des guérisons, décès et patients perdus de vue par traitement.....23

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année [2025] –

Étude rétrospective de patient atteint d'une ostéonécrose des maxillaires de stade 3 sous la prise d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse

/ Zoé DEMUYNCK. - p. 39 : ill. (si illustrations) ; réf. (nombre de références bibliographiques).

- Domaines : Pathologie bucco-dentaire ; Pharmacologie ; Épidémiologie
- Mots Clés libres : Ostéonécrose des maxillaires liées aux médicaments ; Inhibiteur de la résorption osseuse ; prise en charge conservatrice

Objectif : Évaluer l'efficacité d'une prise en charge non chirurgicale de l'ostéonécrose des maxillaires (ONM) de stade 3 et déterminer l'impact du type d'inhibiteur de la résorption osseuse (IRO), de la durée du traitement et de son arrêt sur la vitesse de guérison.

Méthodes : Étude rétrospective monocentrique incluant 25 patients atteints d'ONM de stade 3, suivis au CHU de Lille entre 2005 et 2024. Tous ont reçu une prise en charge non chirurgicale. L'analyse statistique a utilisé des fonctions d'incidence cumulative en tenant compte du décès comme événement concurrent. Comparaisons via le test de Gray.

Résultats :

- Le denosumab est associé à une guérison plus rapide que les bisphosphonates (70 % à 24 mois vs 30 % à 72 mois, $p = 0,0009$).
- L'arrêt du traitement IRO après l'apparition de l'ONM n'a pas montré de différence significative sur la vitesse de guérison ($p = 0,3974$).
- La durée du traitement (<2 ans vs ≥ 2 ans) n'a pas non plus influencé significativement la guérison ($p = 0,6140$).

Conclusion : Une prise en charge non chirurgicale peut être efficace dans certains cas d'ONM de stade 3, notamment chez les patients traités par denosumab. Ces résultats invitent à une individualisation des stratégies thérapeutiques. Des études prospectives sont nécessaires pour valider ces observations.

JURY :

Président : Pr C. DELFOSSE

Assesseurs : Dr C. Olejnik

Dr M Dubar

Dr M. Bedez