

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Apport pronostique du Denta-TDM chez les patients porteurs d'une
ostéonécrose des maxillaires d'origine médicamenteuse**

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre à 16h00
au Pôle Formation
par **Alexandre CHAUVIN**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Joel FERRI

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Marie-Hélène VIEILLARD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
ASBMR	<i>American Society for Bone Mineral Research</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
Denta-TDM	Scanner des arcades maxillaires et mandibulaires
DMO	Densité Minérale Osseuse (en g/cm ²)
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRO	Inhibiteur de la Résorption Osseuse
ONM	Ostéonécrose des Maxillaires
RANK	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

Table des matières

RESUME	6
INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODE.....	17
I. Type d'étude.....	17
II. Population étudiée.....	17
III. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	18
a. Critères d'inclusion	18
b. Critères de non inclusion	19
IV. Recueil des données.....	19
V. Critères d'évaluation.....	21
a. Critère d'évaluation principal.....	21
b. Critères d'évaluation secondaire	21
VI. Analyse statistique.....	22
VII. Ethique et consentement.....	23
RESULTATS	24
I. Patients inclus.....	24
II. Description de la population.....	25
III. Comparaison du taux de guérison à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.....	30
IV. Evaluation de la corrélation entre le stade clinique initial et le stade scanographique initial.....	32
V. Comparaison du taux de complication à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.....	34
VI. Comparaison du taux de geste local effectué à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.....	36
VII. Facteurs influençant le stade scanographique initial.....	38
VIII. Facteurs limitant le suivi à 6 mois et 1 an.....	40
DISCUSSION	41
CONCLUSION.....	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51
ANNEXES	54
I. Flow chart.....	54
II. Caractéristiques de la population initiale	55
III. Facteurs influençant le stade scanographique initial (Comparaison globale).....	58
IV. Facteurs associés aux appositions périostées.....	59
V. Facteurs associés aux séquestres.....	60

RESUME

Introduction : L'ostéonécrose des maxillaires (ONM) est une complication rare mais potentiellement invalidante induite par les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO). Le diagnostic repose actuellement sur les critères cliniques de l'AAOMS mais différents examens radiologiques ont été évalués pour une meilleure définition de la maladie, le Denta-scanner semblant le plus performant. Il permet de mettre en évidence, une ostéocondensation, des séquestres osseux ou des appositions périostées. Ces signes sont associés de façon inconstante et hétérogène selon les patients. Dans la littérature, il y a peu de données quant à l'impact de l'aspect scanographique sur le pronostic de la maladie.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur l'ensemble des patients vu en consultation multidisciplinaire des ONM entre juin 2005 et juillet 2019. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'influence de l'aspect scanographique initial sur le taux de guérison à 6 mois et 1 an. Nous avons aussi évalué l'impact de l'aspect scanographique initial sur le taux de complications et la fréquence des gestes locaux. Nous avons également recherché les facteurs modifiant la présentation scanographique initiale. Enfin, nous avons recherché une corrélation entre la sévérité clinique et scanographique.

Résultats : Le taux de guérison à 6 mois était influencé par l'aspect scanographique initial ($p=0,05$) avec l'absence de guérison lorsque les appositions périostées et les séquestres osseux étaient associés. Inversement, à 6 mois, les patients avec des séquestres seuls présentent le taux de guérison le plus élevé ($OR= 5,59$, $IC\ 95\% [1,37-22,8]$, $p=0,0016$). A 1 an, cette différence n'était pas retrouvée ($p=0,6$). L'aspect scanographique initial n'influçait pas le taux de geste local. Les patients avec une

ostéocondensation isolée ne présentaient pas de complications à 1 an de suivi. Les facteurs associés aux appositions périostées étaient : l'état bucco-dentaire ($p=0,004$), la durée de traitement ($p=0,001$) et la localisation de l'ONM ($p=0,003$). La sévérité scanographique est corrélée à la sévérité clinique ($r=0,220$; $p=0,001$).

Conclusion : Notre étude met en évidence le caractère pronostique précoce du Denta-scanner. Elle établit un lien entre l'évolution clinique et scanographique. Nos résultats permettront d'appréhender de façon plus précise l'évolution de l'ONM pour mieux informer le patient et adapter la conduite à tenir thérapeutique de l'ONM mais également de pouvoir se prononcer sur des critères objectifs d'arrêt ou de reprise des Inhibiteurs de la résorption osseuse.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la résorption osseuse sont composés de deux classes thérapeutiques, les Bisphosphonates et le Dénosumab. Ils sont principalement utilisés chez les patients atteints d'ostéoporose mais également chez les patients porteurs de localisations osseuses secondaires (LOS) : métastases osseuses ou lésions osseuses d'un myélome multiple.

Les Bisphosphonates ont été les premières molécules mises sur le marché à partir des années 90. Il existe 8 molécules différentes, divisées en 2 groupes, les Bisphosphonates non nitrogénés et les Bisphosphonates nitrogénés. Ils sont administrés par voie orale ou injectable (Tableau 1).

Les Bisphosphonates nitrogénés (amino-bisphosphonates) dit de « dernière génération » possèdent un effet antiresorbeur plus puissant que les Bisphosphonates non nitrogénés (non-amino-bisphosphonates) [1]. Les plus utilisés en pratique courante sont l'alendronate, le risédronate et le zolédronate pour les patients ostéoporotiques et le zolédronate dans la population oncologique.

Tableau 1 : Classification des Bisphosphonates[1].

	Molécule	Voie d'administration	Posologie
Bisphosphonates nitrogénés	Pamidronate	Intra-veineux	<u>Oncologie</u> : 90mg 1 fois/mois
	Alendronate	Per Os	<u>Ostéoporose</u> : 70mg 1 fois par semaine
	Risédrionate	Per Os	<u>Ostéoporose</u> : 75mg 2 jours consécutifs par mois
	Ibandronate	Intra-veineux	<u>Ostéoporose</u> : 150mg 1 fois/mois
	Zolédronate	Intra-veineux	<u>Oncologie</u> : 4mg 1fois/mois <u>Ostéoporose</u> : 5mg 1 fois/an
Bisphosphonates non nitrogénés	Etidronate	Per Os	Arrêt de commercialisation
	Tiludronate	Per Os	Arrêt de commercialisation
	Clodronate	Per Os/Intra-veineux	<u>Oncologie</u> : 1600 mg/jour

Le Dénosumab est une molécule de découverte plus récente, s'administrant exclusivement par voie sous-cutanée. Elle a obtenu l'AMM en 2010 pour le traitement de l'ostéoporose sous le nom de PROLIA® 60 mg sous cutané bi-annuel et en 2011 pour la prévention des complications des métastases osseuses sous le nom d'XGEVA® 120 mg sous cutané mensuel.

Ces molécules inhibent la résorption osseuse via deux mécanismes distincts [2]:

- Les Bisphosphonates sont des analogues des pyrophosphates qui se lient fortement à l'hydroxyapatite, le principal composant minéral de l'os. Ils sont internalisés par les ostéoclastes au cours de la résorption osseuse. Par le biais de différents mécanismes cellulaires, ils vont induire une diminution de l'activité des ostéoclastes matures, inhiber leur adhésion à la matrice osseuse et provoquer leur apoptose.
- Le Dénosumab est un anticorps monoclonal qui va se lier spécifiquement au RANKL empêchant ainsi l'activation du récepteur RANK. Il inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes diminuant ainsi la

résorption osseuse.

Ces 2 types moléculaires ont montré leur efficacité clinique en réduisant le risque de fracture chez les patients ostéoporotiques [3,4] et les évènements osseux (fractures pathologiques, compressions neurologiques, recours à la chirurgie ou à la radiothérapie pour traiter les LOS, hypercalcémie) chez les patients présentant des métastases osseuses d'une tumeur solide ou des localisations osseuses d'un myélome multiple [5] .

Cependant, des effets secondaires spécifiques de ces traitements ont été rapportés. Le plus connu d'entre eux, et certainement le plus médiatisé, est l'ostéonécrose des maxillaires chimio-induite (ONM) qui peut être sévère avec une altération importante de la qualité de vie des patients.

Les premiers cas ont été décrits au début des années 2000 chez les patients ayant reçu un traitement par Bisphosphonates [6,7]. Les cas d'ONM sous Dénosumab ont été décrits plus récemment [8]. L'incidence de l'ONM est actuellement estimée à moins de 0,01% dans la population ostéoporotique, quelque que soit la molécule utilisée et la voie d'administration [9]. Elle est plus élevée dans la population oncologique, en raison d'une posologie et d'une fréquence d'administration plus importante des inhibiteurs de la résorption osseuse, avec une incidence actuelle entre 3,2% et 5% pour l'acide zolédronique et entre 0,7% et 6,9% pour le Dénosumab [10].

Une définition de l'ONM a été proposée par l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) en 2005, puis révisée en 2015. Elle repose sur la présence d'une exposition osseuse intra-buccale depuis plus de 8 semaines chez un patient ayant reçu ou recevant un traitement inhibiteur de la résorption osseuse et en l'absence d'antécédant de radiothérapie ou de localisation métastatique osseuse en regard des maxillaires [11].

Selon cette définition, le diagnostic d'ONM repose exclusivement sur des critères cliniques. Or d'authentiques cas d'ONM ont été rapportés chez des patients qui ne présentaient pas d'exposition osseuse, le diagnostic était alors porté sur la notion d'exposition aux inhibiteurs de la résorption osseuse et la présence d'anomalies radiologiques concordantes avec le diagnostic [12,13]. De plus, il a été montré que l'évaluation clinique isolée sous-estime l'extension de l'ONM et le degré de l'atteinte osseuse [14]. De même un diagnostic posé précocement permet une guérison plus rapide de l'ONM. Il semble donc important d'intégrer le bilan radiologique chez ces patients afin d'avoir une évaluation précoce et complète de l'ONM.

Initialement, la panoramique dentaire était réalisée en première intention, notamment devant sa facilité d'accès, son coût peu élevé et la faible irradiation délivrée. Elle permet de conforter le diagnostic d'ONM en mettant en évidence des zones d'ostéosclérose et d'ostéolyse, des séquestres osseux uniquement si ils sont volumineux ou bien individualisés, un élargissement du ligament alvéolo-dentaire ou un retard à la guérison des foyers d'extraction dentaire [15]. Ces éléments radiographiques ont été inclus dans le système de stadification proposé par l'AAOMS afin d'adapter la prise en charge des patients [9]. La panoramique présente des limites, notamment en cas d'ONM débutante, les signes radiographiques pouvant être inexistantes [21], ou lorsqu'il existe un doute diagnostique avec une pathologie d'origine dentaire. De plus, cet examen est peu sensible pour l'étude de l'os maxillaire.

D'autres examens d'imagerie ont donc été proposés pour améliorer l'évaluation des patients présentant une ONM, notamment le Denta-TDM, l'IRM, la scintigraphie osseuse et le TEP-TDM [11]. Chacun de ces examens présentant des avantages et des inconvénients qui leurs sont propres.

Le Denta-scanner est l'examen le plus intéressant en raison d'une meilleure sensibilité diagnostic comparativement à la panoramique dentaire (96% contre 54%) [22]. D'autre part, le scanner permet une meilleure évaluation de l'extension osseuse de la maladie notamment, de l'atteinte inflammatoire des tissus mous et sur la présence de séquestres. Enfin, il peut mettre en évidence des appositions périostées, qui sont très mal visualisées sur la panoramique dentaire.[16]. Ces anomalies scanographiques restent peu spécifiques et peuvent être retrouvées dans d'autres pathologies telles que les ostéoradionécroses et les ostéomyélites [16,17], même s'il semble que la présence d'apposition périostées [17,18] et de séquestres soient plus spécifique des ONM d'origine médicamenteuse [19,20]. Ces anomalies doivent donc être interprétées dans un contexte clinique évocateur.



Figure 1: Ostéocondensation et appositions périostées de la branche horizontale mandibulaire droite dans le cadre d'une ONM induite par le Déno-sumab (Issu des patients suivis en consultation au CHRU de Lille).

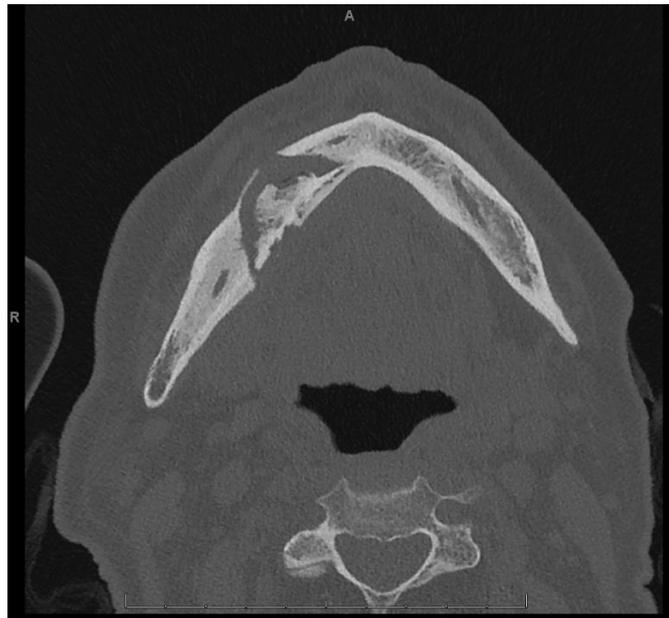


Figure 2 : Ostéocondensation et séquestre osseux, en cours d'individualisation, de la branche horizontale mandibulaire droite dans le cadre d'une ONM induite par les Bisphosphonates.

(Issu des patients suivis en consultation au CHRU de Lille).

Les recommandations actuelles de l'ASBMR proposent la réalisation d'un Denta-scanner dès lors qu'il existe un doute diagnostique ou en complément si le diagnostic d'ONM est déjà retenu cliniquement. Il est aussi préconisé chez les patients ayant reçus de fortes doses d'IRO, et donc à haut risque d'ONM, dans le cadre de leur suivi dentaire afin d'identifier précocement des pathologies périapicales et périodontales nécessitant des soins spécifiques [11] .

Il faut retenir que chaque patient présente un « profil » scanographique différent, mêlant, à divers degrés, des zones d'ostéolyse et d'ostéocondensation, des séquestres osseux et des appositions périostées. Cependant, l'ostéocondensation semble être un signe quasi constant [23]. Les autres anomalies ne sont pas systématiquement retrouvées chez l'ensemble des patients souffrant d'une ONM, certains pouvant, en association avec l'ostéocondensation, avoir que des appositions

périostées isolées ou des séquestres osseux.

Cette hétérogénéité de présentation radiologique bien décrite dans la littérature n'a cependant pas été corrélée à l'évolution clinique de l'ONM.

Nous avons donc voulu évaluer l'intérêt du Denta-scanner comme outil pronostic chez les patients présentant une ONM d'origine médicamenteuse.

Pour cela, nous avons utilisé notre classification scanographique décrite en 2007, divisée en quatre stades de sévérité selon la présence et l'étendue des anomalies citées ci-dessus [24] (Tableau 2). Conjointement à cette classification scanographique, nous avons proposé une classification clinique permettant d'apprécier l'atteinte clinique des patients ayant une ONM (Tableau 3). Elle est basée sur la présence d'une exposition osseuse, d'une fistule muqueuse ou cutanée et de signes de suppuration et est similaire à celle proposée par l'AAOMS [9] (Tableau 4). Notre classification comprend un stade de guérison (Aas) ne servant pas à classifier les patients mais qui permet leur suivi.

Tableau 2 : Classification scanographique des ONM [24].

Stade scanographique	Caractéristiques
Stade 0	Pas d'ostéocondensation
Stade I	Ostéocondensation isolée
Stade II	Ostéocondensation et doubles contours
Stade III	Ostéocondensation et séquestres sans doubles contours
Stade IV	Ostéocondensation avec séquestres et doubles contours
Etendue	
« L »	Limité
« E »	Extensif

Tableau 3 : Classification clinique des ONM [24].

Stade clinique	Caractéristiques
Stade A	Absence de signes cliniques à l'examen
Stade A bis	Absence de dénudation mais fistulisation à la peau et/ou suppuration
Stade B	Dénudation osseuse ou fistule en bouche sans signes de surinfection
Stade C	Dénudation osseuse ou fistule en bouche + signes de surinfection
Stade D	Dénudation osseuse ou fistule en bouche + signes de surinfection + fistule cutanée
Caractère symptomatique	
« S »	Symptomatique
« AS »	Asymptomatique

Tableau 4 : Comparaison de la classification clinique de l'AAOMS et de notre classification.

Classification de l'AAOMS		Notre classification	
Stade clinique	Caractéristiques	Stade clinique	Caractéristiques
		Stade A as	Absence de symptômes et de signes cliniques à l'examen.
Stade 0	Absence de dénudation osseuse mais symptômes évocateurs ou fistulisation en bouche	Stade A s	Absence de signes cliniques à l'examen mais symptômes évocateurs
		Stade A bis	Absence de dénudation mais fistulisation en bouche +/- associé à des signes de surinfection
Stade 1	Dénudation osseuse sans symptômes ni signe de surinfection	Stade B as	Dénudation osseuse sans signes de surinfection ni symptômes
Stade 2	Dénudation osseuse avec symptômes ou signes de surinfection	Stade B s	Dénudation osseuse sans signes de surinfection mais symptômes
		Stade C as	Dénudation osseuse + signes de surinfection sans symptômes
		Stade C s	Dénudation osseuse + signes de surinfection avec symptômes
Stade 3	Dénudation osseuse ou fistulisation en bouche avec signes de surinfection et l'un des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Fistulisation cutanée - Fracture 	Stade D as/s	Dénudation osseuse avec signes de surinfection et fistulisation cutanée

L'objectif principal de notre étude était de comparer le taux de guérison à 6 mois et à 1 an selon l'aspect scanographique au diagnostic.

Les objectifs secondaires comprenaient :

- La comparaison du taux de complication et de geste local selon l'aspect scanographique initial.
- L'évaluation des facteurs influençant l'aspect scanographique au diagnostic.
- La recherche d'une relation entre la sévérité de l'atteinte scanographique et de l'atteinte clinique.
- Les facteurs pouvant limiter le suivi des patients présentant une ONM

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, incluant les patients ayant une ostéonécrose des maxillaires induite par les inhibiteurs de résorption osseuse et suivi en consultation multidisciplinaire au CHU de Lille. Les données cliniques et d'imagerie ont été recueillies dans le cadre du soin courant.

II. Population étudiée

Les patients inclus devaient être suivis en consultation multidisciplinaire des ostéonécroses des maxillaires. Il s'agit d'une consultation bimensuelle mise en place depuis juin 2005. Elle est composée d'un rhumatologue, d'un chirurgien-dentiste et d'un chirurgien maxillo-facial. Les patients y sont adressés par leur oncologue, leur rhumatologue, leur dentiste ou leur médecin traitant dès lors qu'il existe une suspicion d'ostéonécrose des maxillaires mais aussi lorsqu'une évaluation dentaire spécialisée est nécessaire (Bilan pré-IRO ou soins dentaires sous IRO).

Les patients sont suivis tous les 6 mois ou annuellement, selon la sévérité de l'ONM. Lors de chaque consultation, ils bénéficient d'une évaluation clinique endo-buccale avec photographie et radiologique (Panoramique dentaire systématique et Denta-scanner lors de la 1^{ère} consultation puis selon les besoins).

Le Denta-scanner est réalisé dans le service de radiologie du CHU de Lille ou dans un centre de radiologie du Nord-Pas de Calais.

La stadification scanographique est effectuée après relecture du Denta-scanner par les trois professionnels présents lors de la consultation multidisciplinaire

Les données nominatives ainsi que les stades clinique et scanographique sont

ensuite consignées dans un fichier Excel, sécurisé, à accès restreint aux 3 spécialistes de la consultation. Ce fichier est également partagé de façon sécurisée avec le centre de pharmaco-vigilance et chaque nouveau cas d'ONM est déclaré. Le reste des données a été recueilli à partir des dossiers des patients. L'ensemble des données étaient collectées dans un fichier Excel indépendant protégé.

III. Critères d'inclusion et de non inclusion

a. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient suivi en consultation multidisciplinaire au CHU de Lille.
- Ayant bénéficié d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse en contexte oncologique ou ostéoporotique.
- Atteint d'une ostéonécrose des maxillaires définie par :
 - Exposition osseuse de plus de 8 semaines ou une absence d'exposition osseuse mais présence de douleurs non expliquées par une autre pathologie dentaire, d'une fistule muqueuse, de gonflements, de dents mobiles.
 - Traitement antérieur ou en cours par Bisphosphonates ou Déno-sumab.
 - Pas de notion de radiothérapie ou de chirurgie mandibulaire.
 - Pas de notion de métastase osseuse ou de localisation osseuse d'hémopathie des maxillaires.
- Ayant eu un Denta-scanner lors du diagnostic initial.

b. Critères de non inclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Absence de traitement antérieur par inhibiteur de résorption osseuse ou introduit pour une indication autre qu'oncologique ou ostéoporotique.
- Métastase osseuse ou localisation osseuse d'une hémopathie en regard des maxillaires.
- Antécédent de radiothérapie ou de résection des maxillaires.
- Absence de Denta-scanner au diagnostic initial.
- Patient opposé à l'utilisation de ses données à des fins de recherche.
- Patient mineur, femme enceinte, personne en situation d'urgence, ne bénéficiant pas d'un régime de protection sociale, personne privée de liberté.

IV. Recueil des données

Le recueil des données s'est déroulé de mai 2018 jusqu'à juin 2020, portait sur les patients ayant eu leur première consultation de juin 2005 à juillet 2019 et a nécessité la relecture des dossiers des 221 patients inclus dans notre étude.

Lors de la consultation initiale, les données suivantes ont été recueillies :

- Caractéristiques démographiques des patients : Sexe, âge lors de la 1^{ère} consultation, Indice de masse corporelle.
- Antécédents médicaux des patients : Hypertension artérielle, Diabète, Dyslipidémie, dysthyroïdie et Insuffisance rénale.
- Traitement par antiagrégant ou anticoagulant, corticothérapie
- Consommation éthylo-tabagique.

- Indication du traitement par IRO, molécule reçue, dose cumulée et date d'arrêt.
- Type de cancer et les différents traitements reçus (Chimiothérapie, Hormonothérapie, Anti-angiogénique, Immunothérapie, Thérapie ciblée).
- Type d'ostéoporose (Densitométrie et/ou Fracturaire) et type de fracture présenté par le patient avant initiation de l'IRO.
- Date de début des signes cliniques d'ONM, délai après introduction de l'IRO et délai entre les premiers signes et la consultation initiale.
- Extraction dentaire avant l'apparition de l'ONM, si celle-ci a été réalisée avant ou après l'introduction de l'IRO ainsi que le délai d'apparition de l'ONM après l'extraction.
- L'état dentaire lors de la consultation, cotée en bon/moyen/mauvais ou édenté sur une évaluation subjective réalisée par les professionnels de santé présents lors de la consultation multidisciplinaire.
- Le stade clinique initial (selon notre classification), la localisation (mandibulaire ou maxillaire), le caractère symptomatique ou non de l'ONM et la présence d'une fracture secondaire à l'ONM.
- Le stade scanographique initial ainsi que l'étendue de l'atteinte scanographique (localisée si inférieure à 50% de l'arcade maxillaire ou mandibulaire et étendue si supérieure à 50%).

Pour les consultations de suivi à 6 mois et 1 an, ont été recueillis :

- Le stade clinique. Le patient était considéré guéri s'il existait une régression complète de la dénudation muqueuse avec une disparition des signes fonctionnels, soit un stade clinique « Aas » selon notre classification.
- L'apparition de complications : Fistule cutanée, Communication bucco-sinusienne, Fracture.
- Le stade scanographique si un Denta-scanner avait été réalisé pour la consultation.
- La réalisation d'un geste local, type de geste réalisé.
- La récurrence de l'ONM si guérison clinique lors de la dernière consultation.

V. Critères d'évaluation

a. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal était la comparaison du taux de guérison à 6 mois et 1 an en fonction du stade scanographique initial.

b. Critères d'évaluation secondaire

Les critères d'évaluation secondaire étaient :

- La comparaison du taux de complications à 6 mois et 1 an selon l'aspect scanographique initial
- La comparaison du taux de geste local à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.
- L'évaluation des facteurs influençant l'aspect scanographique initial.
- Recherche d'une corrélation entre le stade clinique et le stade scanographique initial.
- La recherche de facteurs limitants le suivi des patients.

VI. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'association entre le stade scanographique et le taux de guérison à 6 mois et à 1 an a été évaluée en ajustant sur l'indication de l'inhibiteur de résorption osseuse, le type de molécule reçue et le stade clinique initial en utilisant un modèle de régression logistique. Les odds ratio ainsi que leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés.

L'association entre le stade scanographique et le taux de geste local à 6 mois et à 1 an a été évaluée en ajustant sur la présence de signes fonctionnels en utilisant un modèle de régression logistique.

L'association entre le stade scanographique et le taux de complication à 6 mois et à 1 an a été évaluée en ajustant sur la localisation en utilisant un modèle de régression logistique.

La recherche des facteurs associés au stade scanographique a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs et à l'aide d'un test de Kruskal Wallis pour les paramètres continus et ordinaux. Une analyse globale a été effectuée puis en sous-groupes en comparant les groupes avec appositions périostées et sans appositions périostées ainsi que les groupes avec séquestres et sans séquestres.

La corrélation entre le stade scanographique et la sévérité clinique a été mesurée à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman. La comparaison des

groupes scanographiques avec appositions périostées seules et séquestres seuls sur la sévérité clinique a été effectuée à l'aide d'un test de Fisher exact.

L'évaluation des biais de sélection liés à l'absence de suivi à 6 mois et à 1 an a été effectuée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens, à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens et à l'aide d'un test de Cochran Armitage pour les paramètres ordinaux.

Les statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

VII. Ethique et 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 DEC20-077).

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.

RESULTATS

I. Patients inclus

Au total, 275 patients ont été vus en consultation multidisciplinaire pour une suspicion d'ONM entre juin 2005 et juillet 2009. Parmi ces patients, 54 ont été exclus de l'étude pour divers motifs détaillés dans le Flow chart. (Annexe I).

Dans les patients exclus, une patiente avait présenté une ONM sur une greffe de péroné au niveau de la branche horizontale de la mandibule réalisée dans le cadre d'une métastase osseuse mandibulaire d'un carcinome rénal. Un second patient présentait une lésion myélomateuse mandibulaire. Trois patients avaient présenté une ONM en dehors de toute prise d'IRO, deux d'entre eux avaient bénéficié d'un traitement par Bévacizumab (AVASTIN®, anti-VEGF), dans le cadre d'un cancer du poumon. Le troisième patient avait été traité par Cabozantinib (CABOMETIX®, inhibiteur de tyrosine kinase) pour une néoplasie rénale. Enfin, une patiente avait présenté une ONM des suites d'un traitement par AREDIA® dans le cadre d'une hyperostose vertébrale engainante (Maladie de Forestier).

Finalement, 221 patients furent retenus pour l'étude et ont bénéficié d'une consultation diagnostique initiale. 123 (57%) patients ont été vu en consultation à 6 mois et 108 (49%) à 1 an. 24 patients n'ont été revus qu'à 1 an de la consultation initiale en raison d'une ONM peu sévère.

II. Description de la population

Les différentes caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont décrites dans l'Annexe II. Parmi ces 221 patients, 155 (70%) étaient des femmes. L'âge moyen lors de la première consultation était de 67 ans ($\pm 11,2$). L'IMC moyen était de 26,2 ($\pm 5,8$). Un tabagisme, actif ou sevré, était retrouvé pour 54 (50%) patients.

Antécédents et principaux facteurs de risque d'ONM

Quatre-vingt-trois patients sur 198 (42,1%) étaient hypertendus, seulement 29/197 (14,8%) présentaient un diabète et 19/196 (9,7%) une hypothyroïdie. Une anémie chronique était retrouvée pour 26/150 (17,4%) patients dont 14 pour lesquels elle s'inscrivait dans le cadre d'un myélome. 5/195 (2,6%) patients présentaient une insuffisance rénale chronique. Une corticothérapie était notée pour 110/162 patients (68,3%) essentiellement dans le cadre de protocoles de chimiothérapies, lorsqu'il existait d'autres localisations métastatiques notamment cérébrales ou pour des maladies chroniques (Rhumatisme inflammatoire chronique, Asthme...).

Indication et type d'IRO

L'indication du traitement par IRO était essentiellement la présence de métastases osseuses (184 patients soit 83,2% de la population). Il y avait 35 patients (15,8%) ostéoporotiques et 2 patients (0,9%) avaient reçu un IRO pour une ostéoporose initialement puis dans le cadre de métastases osseuses.

La répartition des cancers chez les patients ayant bénéficié d'un IRO dans le cadre de métastases osseuse est représentée dans **la figure 3**. Il s'agissait principalement de cancers du sein (55%), de la prostate (20%), du poumon (4%) qui sont les principaux cancers solides métastatiques à l'os. Les myélomes représentaient 15% de la population oncologique.

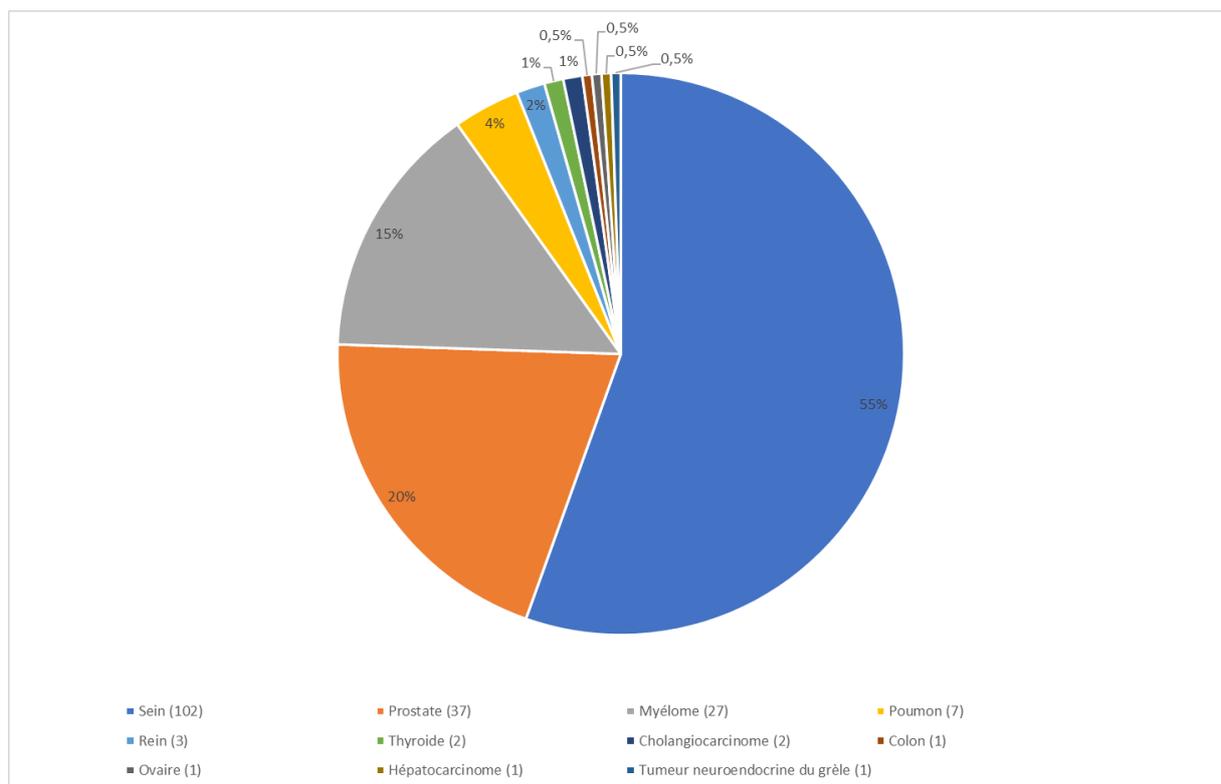


Figure 3: Répartition des cancers dans la population oncologique

Dans la population oncologique, 121/144 patients (84%) recevaient ou avaient reçu une chimiothérapie, une hormonothérapie été administrée chez 102/150 patients (68%), un traitement antiangiogénique chez 51/153 patients (33,3%), une thérapie ciblée chez 28/150 patients (18,7%) et une immunothérapie pour 3/150 d'entre eux (2%).

Les principaux antiangiogéniques retrouvés étaient le Bevacizumab (41,2%), L'Everolimus (23,5%) et la Thalidomide (21,6%).

Pour les thérapies ciblées, il s'agissait du Trastuzumab (53,1%), anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), du Bortézomib (18,7%), un inhibiteur du protéasome et du Palbociclib (12,5%), inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6.

Chez les patients ayant reçu un IRO dans le cadre d'une ostéoporose, l'indication était principalement une ostéoporose fracturaire (68,7%). Les fractures étaient principalement vertébrales (40%), au poignet (20%) et au col fémoral (16%).

Dans l'ensemble de la population, 119 patients (53,6%) avaient reçu un Bisphosphonate seul dont 92 (77,3%) patients oncologiques, 26 patients ostéoporotiques (21,8%) et 1 (0,8%) patient avec une double indication. Le Déno-sumab seul n'avait été instauré que pour 74 (33,5%) patients et seulement en contexte oncologique. Enfin 28 (12,8%) patients avaient eu un switch thérapeutique d'un Bisphosphonate vers le Déno-sumab dont 18 (64,3%) dans la population oncologique et 10 dans la population ostéoporotique (35,7%).

Le **tableau 5** résume les molécules instaurées ainsi que la durée moyenne de traitement et la dose moyenne reçue. A noter que certains patients avaient reçus plusieurs molécules successivement.

Tableau 5 : Description des IRO reçus avec durée et dose moyenne.

	Nombre de patients (n)	Durée moyenne de traitement, en mois (DS)	Dose moyenne reçue, en mg (DS)
Zolédronate (Zometa®)	107	20,6 (14,7)	79 (59)
Dénosumab (Xgeva®)	92	18,8 (13,3)	2175 (1612)
Clodronate (Lytos®)	16	22,1 (18,6)	957491 (742773)
Pamidronate (Aredia®)	8	19,9 (14,2)	1564 (1327)
Ibandronate IV (Bondronat®)	2	29,5 (26,2)	3633 (5044)
Zolédronate (Aclasta®)	11	35,4 (19,6)	17 (7,3)
Dénosumab (Prolia®)	9	17,7 (16,7)	187 (151)
Alendronate (Fosamax®/Fosavance®)	25	73,9 (44)	20717 (13380)
Ibandronate PO (Bonviva®)	3	46,7 (4,5)	5350 (2325)
Risédrone (Actonel®)	7	57,2 (13,3)	7810 (4842)
Etidronate (Didronel®)	1	17	30000

Consultation initiale

Le délai médian entre le début des signes fonctionnels et la première consultation était de 5 mois (Q1-Q3 : [3 ; 8]).

Lors de la consultation initiale, les patients avaient un état dentaire moyen ou mauvais pour respectivement 42,5% et 29% des cas. Quatre-vingt-dix (54,4%) patients avaient une prothèse dentaire et 11 (5,9%) des implants.

L'ONM survenait dans les suites d'une extraction dentaire pour 117 patients (70,1%), le délai médian d'apparition après l'extraction dentaire était de 1 mois (Q1-Q3 : [0 ; 8]). Sur l'ensemble des patients dont la date de l'extraction dentaire était connue (n=79), 65 (83,3%) patients avant bénéficiés du geste alors que l'IRO avait été introduit dont 12 (18,5%) patients ostéoporotiques.

Le délai médian d'apparition de l'ONM après introduction d'un IRO était de 23 mois

(Q1-Q3 : [12 ; 48]) pour les patients oncologiques et de 67 mois (Q1-Q3 : [24 ; 105]) pour les patients ostéoporotiques. Parmi les 221 patients, 29 (13,2%) patients présentaient un stade clinique Abis (Absence de dénudation mais fistulisation en bouche +/- associé à des signes de surinfection), 126 (57%) patients un stade B (Dénudation osseuse ou fistule en bouche sans signes de surinfection), 56 patients (25,3%) un stade C (Dénudation osseuse ou fistule en bouche + signes de surinfection) et 10 (4,5%) patients un stade D (Dénudation osseuse ou fistule en bouche + signes de surinfection + fistule cutanée).

Concernant l'atteinte scanographique, il y avait, respectivement, 72 (32,6%), 36 (16,3%), 81 (36,5%) et 32 (14,5%) patients pour les stades I, II, III et IV. L'atteinte était localisée pour 150 patients (67,9%).

La localisation était préférentiellement mandibulaire (67,9%). L'atteinte était à la fois maxillaire et mandibulaire pour 24 patients (10,9%). 128 patients (57,9%) présentaient des signes fonctionnels. Il existait une fistule cutanée pour 10 patients (4,5%) et une fracture pour 2 patients (1%).

III. Comparaison du taux de guérison à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.

La répartition des patients vus à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initiale est décrite dans le **tableau 6**.

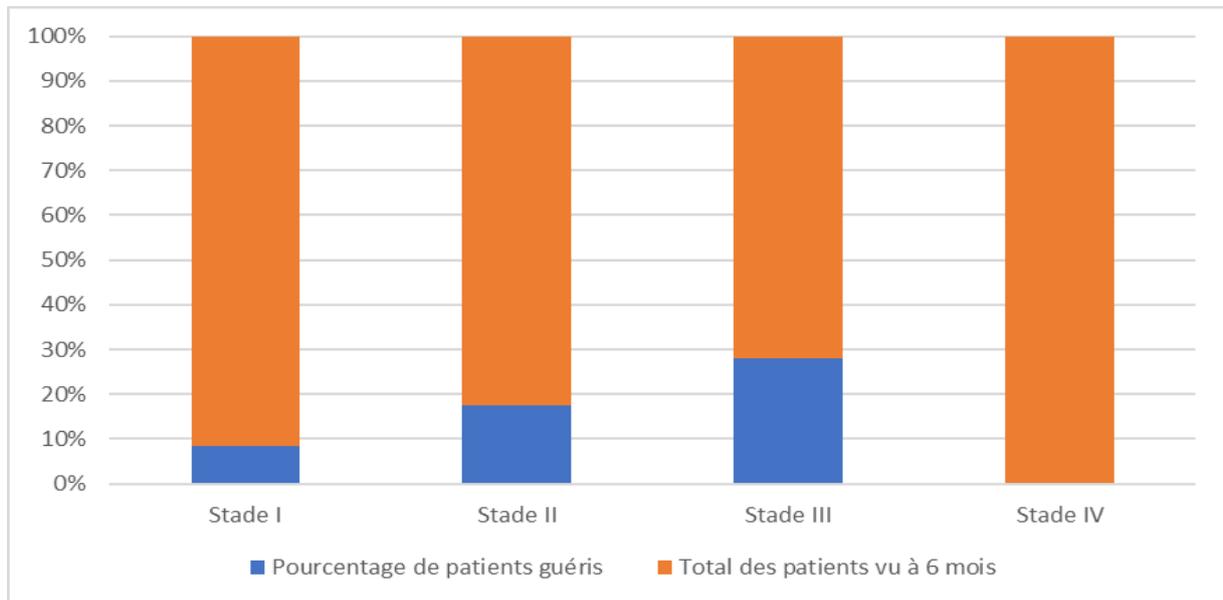
Tableau 6 : Patients vus à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Patients vus à 6 mois, n (%)	36 (50)	23 (63,9)	46 (56,8)	18 (56,2)
Patients vus à 1 an, n (%)	27 (37,5)	25 (69,4)	35 (43,2)	21 (65,6)

A 6 mois, 3/36 (8,3%) patients étaient guéris dans le groupe « Stade TDM I » (Ostéocondensation isolée), 4/23 (17,4%) dans le groupe « Stade TDM II » (Ostéocondensation avec appositions périostées mais sans séquestres) et 13/46 (28,3%) dans le groupe « Stade TDM III » (Ostéocondensation avec séquestre mais sans appositions périostées).

Il y avait 0/18 (0%) patient guéris dans le groupe « Stade TDM IV » (Ostéocondensation avec appositions périostées et séquestres), (Figure 4). Ce groupe a donc été exclu de l'analyse à 6 mois.

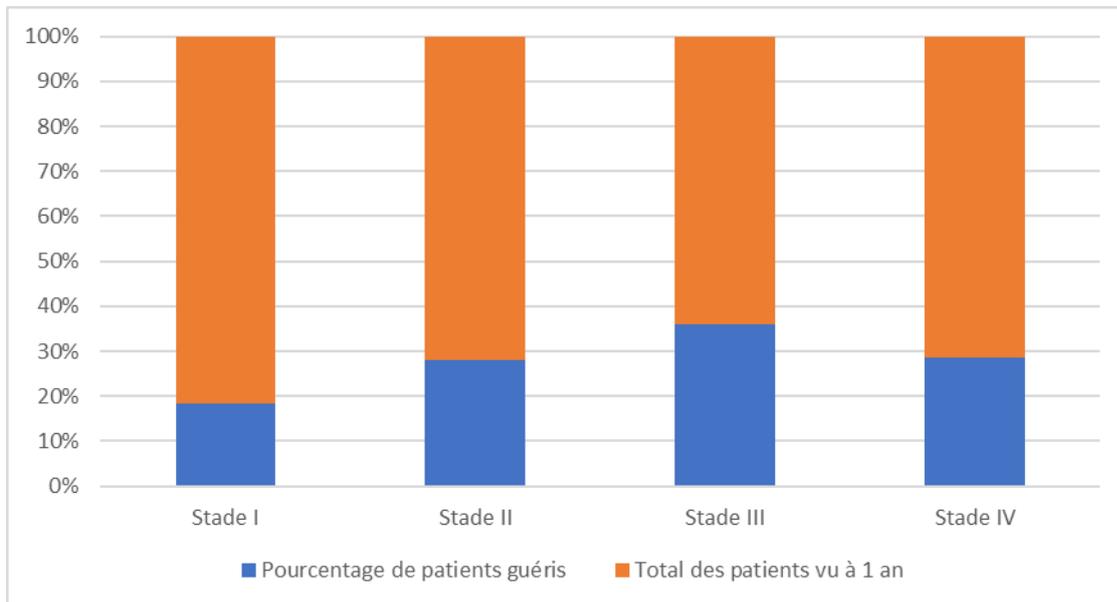
Figure 4 : Taux de patients guéris à 6 mois selon le stade scanographique initial.



Il existait une différence significative du taux de guérison entre les groupes « Stade TDM I », « Stade TDM II » et « Stade TDM III » ($p=0,05$). Il était significativement plus élevé dans le groupe « Stade TDM III » par rapport au groupe « Stade TDM I » ($OR=5,59$, $IC\ 95\% [1,37-22,8]$, $p=0,0016$). De même, Le taux de guérison du groupe « Stade TDM II » était aussi plus élevé par rapport au groupe « Stade TDM I » mais de façon non significative ($OR=2,85$, $IC\ 95\% [0,54-14,9]$, $p=0,21$).

Parmi les patients vus à 1 an, 5/27 (18,5%) étaient guéris dans le groupe « Stade TDM I », 7 (28%) dans le groupe « Stade TDM II », 13 (36,1%) dans le groupe « Stade TDM III » et 6 (28,6%) pour le groupe « Stade TDM IV » (Figure 5).

Figure 5 : Taux de patients guéris à 1 an selon le stade scanographique initial



L'analyse ajustée sur les facteurs de confusion n'a pas mis en évidence de différence significative du taux de guérison à 1 an entre les différents groupes scanographiques ($p=0,6$).

IV. Evaluation de la corrélation entre le stade clinique initial et le stade scanographique initial.

La répartition des stades cliniques en fonction des stades scanographiques lors de la consultation initiale est représentée dans le **tableau 7**.

Tableau 7 : Répartition des stades cliniques selon le stade scanographique initial

		Stade scanographique			
		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Stade clinique	Stade Abis	11 (15,3)	6 (16,6)	10 (13,3)	2 (6,2)
	Stade B	49 (68)	15 (41,7)	50 (61,7)	12 (37,5)
	Stade C	12 (16,7)	13 (36)	20 (24,7)	11 (34,4)
	Stade D	0 (0)	2 (5,5)	1 (1,3)	7 (21,9)

Il existait une corrélation significative faiblement positive entre le stade clinique initial et le stade scanographique initial ($r=0,220$; $p=0,001$), le stade clinique initial étant plus sévère lorsque le stade scanographique initial est plus grave.

Nous avons comparé les groupes « Stade TDM II » et « Stade TDM III » afin de savoir si l'un a présence de l'un ou l'autre de ces deux signes de façon isolée était associé à un stade clinique plus sévère. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,13$)

Concernant le caractère symptomatique des ONM, la répartition des patients ayant des signes fonctionnels lors de la consultation initiale pour chaque groupe scanographique initial est décrite dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Répartition des patients symptomatiques selon le stade scanographique initial

		Stade scanographique			
		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Symptomatique	n (%)	72	36	81	32
	Oui	39 (54,2)	26 (72,2)	42 (51,9)	21 (65,7)

La comparaison globale retrouvait une différence significative du nombre de patients symptomatiques selon le stade scanographique initial ($p=0,03$). L'analyse en comparant les patients sans appositions périostées (« Stade TDM I et III ») avec appositions périostées (« Stade TDM II et IV ») retrouvait significativement plus de patients symptomatiques chez les patients avec des appositions périostées par rapport aux patients sans appositions périostées (69,1% vs 52,9%), ($p=0,02$). La comparaison des patients sans séquestres (« Stade TDM I et II ») avec les patients avec séquestres (« Stade TDM III et IV ») ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,5$).

V. Comparaison du taux de complication à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.

A 6 mois, 16 (13%) patients avaient présenté une complication de leur ostéonécrose. Il s'agissait d'une fistule extra-buccale pour 9 (52,9%) patients, d'une communication bucco-sinusienne pour 5 (35,3%) patients et d'une fracture mandibulaire pour 2 (11,8%) patients. Leur répartition selon le stade scanographique initial est présentée dans le **Tableau 9**.

Tableau 9 : Taux et répartition des complications à 6 mois selon le stade scanographique initial.

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Complication	n (%)	36	23	46	18
	Oui	1 (2,8)	5 (21,7)	7 (15,6)	3 (16,7)
Type de complication	<i>Fistule extra-buccale ; n (%)</i>	1 (100)	3 (60)	3 (42,9)	2 (66,7)
	<i>Communication bucco-sinusienne ; n (%)</i>	0 (0)	1 (20)	4 (57,1)	0 (0)
	<i>Fracture ; n (%)</i>	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (33,3)

A 1 an, 18 (16,6%) patients avaient présenté une complication de leur ostéonécrose dont un qui en avait présenté deux. Une fistule extra-buccale étaient notée pour 12 (63,1%) patients, Une communication bucco-sinusienne pour 6 (31,6%) patients et une fracture mandibulaire pour 1 (5,3%) patient. Leur distribution selon le stade scanographique initial est présentée dans le **Tableau 10**.

Tableau 10 : Taux et répartition des complications à 1 an selon le stade scanographique initial.

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Complication	n (%)	27	25	35	21
	Oui	0 (0)	7 (36,8)	5 (26,3)	7 (36,8)
Type de complication	<i>Fistule extra-buccale ; n (%)</i>	0 (0)	5 (71,4)	2 (40)	5 (71,4)
	<i>Communication bucco-sinusienne ; n (%)</i>	0 (0)	2 (28,6)	3 (60)	1 (14,3)
	<i>Fracture ; n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)

L'analyse statistique a été ajustée sur la localisation car l'apparition d'une communication bucco-sinusienne n'était possible que lorsque l'ONM touchait l'arcade maxillaire. Le groupe « Stade I » n'as pas été pris en compte dans l'analyse statistique à 6 mois et à 1 an devant des effectifs nul ou égaux à 1.

Il n'y avait pas de différence significative du taux de complication entre les groupes Stade II, III et IV à 6 mois ($p=0,2$) et à 1 an ($p=0,23$).

La comparaison du type de complication selon le stade scanographique initial n'a pu être réalisée devant de faibles effectifs. Cependant, à 6 mois et 1 an, l'apparition d'une fistule extra-buccale semble plus fréquente lorsqu'il existe des appositions périostées sur le Denta-scanner (« Groupe TDM II » et « Groupe TDM IV ») alors que la présence d'une communication bucco-sinusienne est nettement plus fréquente dans le groupe « Stade TDM III ».

VI. Comparaison du taux de geste local effectué à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.

Dans la population globale, le taux de geste local était de 20,3% et 38% à respectivement 6 mois et 1 an. La répartition des patients ayant eu un geste local à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial ainsi que le type de geste réalisée est présenté dans le **Tableau 11**, en sachant qu'un même patient a pu avoir plusieurs gestes. La séquestrectomie représente la majeure partie des gestes effectués avec 56% de l'ensemble des gestes réalisés à 6 mois et 67,4% à 1 an.

Tableau 11 : Taux et répartition des gestes locaux à 6 mois et 1 an selon le stade scanographique initial.

		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Geste local	A 6 mois ; n (%)	36	23	46	18
	Oui	3 (8,57)	5 (21,74)	12 (27,27)	5 (27,78)
	A 1 an ; n (%)	27	25	35	21
	Oui	7 (25,9)	9 (36)	16 (45,7)	9 (42,9)
Type de geste réalisé	<i>Curetage chirurgical</i>				
	A 6 mois ; n (%)	0 (0)	2 (40)	3 (25)	1 (20)
	A 1 an ; n (%)	1 (14,3)	4 (44,4)	3 (18,7)	2 (22,2)
	<i>Extraction dentaire</i>				
	A 6 mois ; n (%)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	A 1 an ; n (%)	1 (14,3)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
	<i>Séquestrectomie</i>				
	A 6 mois ; n (%)	0 (0)	2 (40)	8 (66,7)	4 (80)
	A 1 an ; n (%)	4 (57,1)	4 (44,4)	13 (81,2)	7 (77,8)
	<i>Laser</i>				
A 6 mois ; n (%)	2 (66,7)	1 (20)	1 (8,3)	0 (0)	
A 1 an ; n (%)	1 (14,3)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)	

L'analyse statistique ajustée sur le caractère symptomatique ne retrouvait pas de différence significative du taux de geste local entre les groupes scanographiques à 6 mois ($p=0,21$) et à 1 an ($p=0,41$).

La comparaison du type de geste réalisé selon le stade scanographique initial n'a pu être réalisée devant de faibles effectifs. Cependant, la séquestrectomie semble plus fréquemment pratiquée chez les patients ayant des séquestres au diagnostic (« Stade TDM III » et « Stade TDM IV »), que cela soit à 6 mois ou à 1 an.

VII. Facteurs influençant le stade scanographique initial.

Les facteurs influençant le stade scanographique initial ont été recherchées sur la base des caractéristiques initiales des patients.

Pour l'indication du traitement, nous avons exclu les patients ayant eu un IRO dans le cadre d'une double indication, à la fois ostéoporotique et oncologique, devant des effectifs trop faibles. De même, pour l'évaluation de l'influence du type de cancer présenté par les patients sur l'aspect scanographique initial, l'analyse ne s'est portée que sur les patients avec une néoplasie mammaire, prostatique ou un myélome devant des effectifs insuffisants pour les autres types de cancer.

L'analyse univariée sur l'ensemble des groupes scanographiques a mis en évidence plusieurs facteurs significativement différents (Annexe III) :

- L'état bucco-dentaire initial ($p < 0,001$)
- Le type d'IRO reçu ($p = 0,036$)
- La localisation de l'ONM ($p = 0,046$)
- La durée de traitement par IRO avant l'apparition de l'ONM ($p < 0,001$)

L'analyse en sous-groupe comparant les patients avec appositions périostées (« Stade TDM II » et « Stade TDM IV ») et ceux sans appositions périostées (« Stade TDM I » et « Stade TDM IV ») (**Annexe IV**) retrouvait trois facteurs associés à la présence d'appositions périostées :

- L'état bucco-dentaire ($p = 0,004$) avec plus de patients ayant un mauvais état dentaire dans le groupe avec appositions périostées ($n = 29$, 42,6%) comparativement au groupe sans appositions périostées ($n = 35$, 22,7%).

- La durée médiane de traitement par IRO ($p=0,001$) qui est plus longue dans le groupe avec appositions périostées comparativement au groupe sans appositions périostées (28 mois (Q1-Q3 : [18 ; 53]) contre 19 mois (Q1-Q3 : [11 ; 42])).
- La localisation ($p=0,003$) avec plus d'atteinte mandibulaire dans le groupe avec appositions périostées par rapport au groupe sans appositions périostées (82,3% vs 60,8%).

L'analyse en sous-groupe entre les groupes avec séquestres (« Stade TDM III » et « Stade TDM IV ») et ceux sans séquestres (« Stade TDM I » et Stade TDM II ») (**Annexe V**) a mis en évidence trois éléments significativement associés à la présence de séquestres :

- L'état bucco-dentaire ($p=0,02$) avec plus de patients ayant un mauvais état dentaire dans le groupe avec séquestres ($n=39$, 34,5%) comparativement au groupe sans séquestres ($n=25$, 22,9%).
- Le type d'IRO reçu ($p=0,01$) avec plus de patients ayant reçu des Bisphosphonates seuls dans le groupe avec séquestres comparativement au groupe sans séquestres (58,4% vs 49,1%). A contrario, il y avait plus de patients ayant reçu du Dénosumab seul dans le groupe sans séquestres comparativement au groupe avec séquestres (42,6% vs 24,8%)
- Le délai médian entre les premiers symptômes et la consultation initiale ($p=0,04$) qui semblait plus court chez les patients sans séquestres (4 mois (Q1-Q3 : [3 ; 7]) contre 6 mois (Q1-Q3 : [3 ; 8])).

VIII. Facteurs limitant le suivi à 6 mois et 1 an.

Le seul facteur limitant significatif retrouvé à 6 mois était le délai moyen entre le début des symptômes et la première consultation ($p < 0,001$) qui est plus long chez les patients vus à 6 mois ($7,7 \pm 11,6$) comparativement aux patients non vus à 6 mois ($6,4 \pm 6,1$).

A 1 an, le type d'IRO reçu était significativement associé à un biais de suivi ($p < 0,001$), les patients traités par Dénosumab seul étant moins fréquemment revus à 1 an. La localisation était aussi significativement associée à un biais de suivi à 1 an ($p = 0,038$), les patients ayant une atteinte mandibulaire et maxillaire simultanée semblant être moins revus. Enfin le stade scanographique initial était significativement associé à un biais de suivi à 1 an ($p = 0,002$), les patients des groupes « Stade TDM I » et « Stade TDM III », donc ceux n'ayant pas d'appositions périostées, paraissant être moins revus comparativement aux autres groupes.

DISCUSSION

Notre étude a mis en évidence une différence significative du taux de guérison à 6 mois selon le stade scanographique initial. L'association séquestres/appositions périostées est associée à l'absence de guérison dans les 6 premiers mois de suivi. A l'opposé, la présence de séquestres seuls semble être associée au taux de guérison le plus élevé. A 1 an, ces différences n'étaient cependant pas retrouvées.

L'aspect scanographique initial ne semble pas influencer le taux de complication ni le type de geste local à 6 mois et 1 an. L'état bucco-dentaire, le type d'IRO reçu ainsi que la durée du traitement et la localisation de l'ONM paraissent modifier la présentation scanographique initiale. Enfin la sévérité de l'atteinte scanographique est corrélée à l'atteinte clinique.

Dans la littérature, les données concernant les facteurs pronostiques des ostéonécroses des maxillaires d'origine médicamenteuse restent hétérogènes et peu nombreuses. Seule la classification clinique proposée par l'AAOMS semble faire l'unanimité comme élément prédictif de guérison [25–28].

Dans ces différentes études, l'aspect radiologique n'avait pas été étudié comme facteur influençant potentiellement la guérison. Notre étude est donc l'une des premières à s'intéresser au Denta-TDM comme outil pronostique chez les patients souffrant d'une ONM.

Concernant notre population, ses caractéristiques étaient similaires à celles retrouvées dans la littérature sur l'âge moyen au diagnostic, la répartition de sexes et la localisation de l'ONM [29,30]. La proportion de patients oncologiques était plus importante que celle décrite par Fliefel et al en 2015 (80,1% vs 60,7%) avec une répartition différente des cancers. En effet la proportion de néoplasies mammaires était plus élevée dans notre étude (56,6% vs 29,5%). Il y avait aussi moins de patients avec un myélomes dans notre série (14,3% vs 31,2%) [29]. Cependant, les données de Maciel et al [30] dans leur revue de la littérature de 2020 semblent se rapprocher des nôtres. Une corticothérapie avant l'apparition de l'ONM était plus fréquemment retrouvée dans notre étude (68,3%) comparativement aux données de la littérature [29,31]. Dans notre série, la proportion de patients traités par Dénosumab (46,1%), seuls ou après un Bisphosphonate, était plus importante que dans les études préexistantes (25 à 38%) [31,32].

La fréquence d'extraction dentaire comme élément déclencheur de l'ONM était similaire à celle retrouvée dans les différentes études portant sur les ONM [29,30]. Cependant, dans notre série, 23 patients ostéoporotiques ont déclenché une ONM après une extraction dentaire dont 15 avaient reçus un Bisphosphonate seul et 8 un switch d'un Bisphosphonate vers le Dénosumab. Cela semble contradictoire avec les données de la littératures, les études de Lesclous et al [33] ainsi que de Mozzati et al [34] suggérant l'absence de risque d'ONM après extraction dentaire chez les patients traités par Bisphosphonates.

La proportion de patients dans chaque stade clinique initial était difficilement comparable aux données disponibles tant la répartition dans chaque stade clinique était variable d'une étude à l'autre. Cependant, la proportion de patients avec une atteinte sévère (Stade D de notre classification ou III de l'AAOMS) était nettement

moins importante dans notre étude (4,5%) comparativement aux données de Walton et al (20%) de 2019 [32] ou de Kojima et al (28,6%) de 2018 [31]. A noter que dans l'étude de Walton la durée moyenne de traitement n'était pas disponible, une durée plus importante pourrait expliquer cette différence. De même, dans l'étude de Kojima, il s'agissait de patients adressés pour une prise en charge chirurgicale de leur ONM donc potentiellement avec une atteinte initiale plus sévère.

La prévalence des séquestres dans notre population était de 51,1% et similaire à celle retrouvée par Baba et al [16] . Par contre, la prévalence des appositions périostées était plus importante dans notre étude que dans la littérature (30,7% vs 17,3% à 21,3%) [16,31]) possiblement expliqué par la présence plus importante de patients oncologiques dans notre série (83,2% vs 40,5% à 42,6%) et donc de patients ayant reçu une dose d'IRO plus importante.

Denta-scanner et guérison à 6 mois et 1 an.

Nous avons montré que le taux de guérison à 6 mois était significativement différent entre les groupes scanographiques. La présence de séquestres isolés étant corrélée au taux de guérison plus important à 6 mois. Ce phénomène pourrait être expliqué par le processus de guérison des ONM. En effet, celle-ci semble passer par l'élimination de l'os nécrosé [35]. Cette élimination va se faire par délimitation puis individualisation de l'os nécrosé, formant ainsi un séquestre, dont l'expulsion spontanée ou le cueillage chirurgical entrainera la guérison. L'étude de Ferlito et al a bien décrit ce phénomène [36]. Ils ont suivi 94 patients présentant une ONM sans séquestre au diagnostic. Parmi ces patients, 91 d'entre eux (96,8%) ont présenté un séquestre au cours de leur suivi et l'ensemble des patients présentaient une guérison complète à 6 mois de l'extraction de celui-ci. La présence d'un séquestre au diagnostic semble être donc le témoin d'un

processus de guérison en cours.

A l'opposé, dans notre série, le groupe associant séquestres et appositions périostées n'avait aucun guéri à 6 mois. La présence d'apposition périostées pourrait entraîner un ralentissement de la séquestration de la zone nécrosée par entretient des phénomènes inflammatoires locaux ou entraver l'élimination spontanée du séquestre. Les appositions périostées sont également plus souvent associées à des signes cliniques.

L'ensemble de ces données n'était pas confirmé à 1 an. Une explication possible serait le délai d'apparition des séquestres. En effet, Ferlito et al [36] avaient retrouvé un délai médian d'apparition des séquestres à 8 mois (Q1-Q3 : [5 ; 11]). Les patients des groupes « Stade TDM I, II et IV » ont donc pu développer un séquestre après la consultation à 6 mois, l'expulsion de celui-ci favorisant la guérison de ces patients. Une autre explication serait liée à un biais de suivi des patients. Effectivement, les patients guéris à 6 mois n'étaient pas systématiquement revus en consultation à 1 an. Ce biais peut induire artificiellement un nivellement des taux de guérisons entre les groupes.

Corrélation entre sévérité clinique et scanographique

Il existait une corrélation significativement positive entre le stade clinique et le stade scanographique initial. Les patients avec une ostéocondensation isolée avaient des formes peu sévères contrairement aux patients avec des appositions périostées et des séquestres. Plus que la présence d'appositions périostées ou de séquestres, il s'agit surtout de leur coexistence qui est associée aux formes les plus sévères. Enfin, les patients avec des appositions périostées (« Stade TDM II et IV ») étaient plus symptomatiques que les autres.

Dans le passé, plusieurs études se sont intéressées à ce lien entre la sévérité clinique et radiologique. L'ostéocondensation isolée était essentiellement retrouvée chez les patients avec une atteinte clinique peu sévère (Stade 0 et 1 de la classification de l'AAOMS) [27,39,43]. A l'opposé, les formes sévères (Stade 2 et 3 de l'AAOMS) étaient associés à la présence d'appositions périostées et séquestres.[32,39]. Notre étude va dans le même sens.

Notre classification a donc un intérêt diagnostique mais aussi pronostic. Nous pourrions cependant améliorer notre système de classification scanographique en intervertissant les groupes « Stade TDM II » et Stade TDM III », les appositions périostées seules paraissant associées à plus de symptômes, un taux de guérison moindre et plus de complications que les séquestres.

Denta-scanner et gestes locaux

Dans notre population, le recours à un geste local était peu fréquent, seulement 21,3% des patients à 6 mois et 37% à 1 an. La séquestrectomie représentait une grande partie des gestes effectués (57% à 6 mois et 1 an). Ce faible recours à un geste local est en corrélation avec les recommandations actuelles de l'AAOMS [9] qui préconise une prise en charge médicale en première intention associant des antalgiques, des bains de bouche antiseptiques et une antibiothérapie par pénicillines. La réalisation d'un geste local n'intervient que lorsque le traitement médicamenteux n'est pas suffisant et doit se limiter à des gestes peu invasifs tels que la séquestrectomie ou le curetage chirurgical. Les gestes plus lourds comme la résection complète avec reconstruction ne sont réservés qu'aux patients les plus sévères avec une exposition osseuse importante, une fistule extra-buccale ou une fracture pathologique.

On aurait pu penser que seuls les patients ayant des séquestres au diagnostic auraient bénéficié d'une séquestrectomie. Or des patients n'ayant qu'une ostéocondensation ou des appositions périostées isolées ont aussi eu une séquestrectomie au cours de leur suivi. Cela renforce l'idée que l'évolution vers la séquestration fait partie de l'histoire naturelle de la maladie, comme évoquée par Ferlito et al [36]. Les différents stades scanographiques ne sont donc pas indépendants mais il semble exister un « continuum » entre eux, la guérison passant par la séquestration puis l'expulsion de la zone nécrosée.

Enfin, il est à noter que quelques patients de notre cohorte ont bénéficié de séances de laser, à l'époque des études semblaient évoquer une efficacité de celui-ci, notamment sur les douleurs [37]. Malheureusement ces données n'ont pas été confirmées par la suite [38].

Denta-scanner et complications

Parmi les patients présentant une ostéocondensation isolée au diagnostic, 1 seul avait présenté une complication au cours du suivi. Les complications semblent donc moindres dans ce groupe. Ceci est probablement expliqué par une atteinte clinique moins sévère chez ces patients, comme retrouvé dans notre série et dans la littérature [27,33].

Pour les autres groupes, notre étude n'avait pas mis en évidence de différence significative entre le taux de complications à 6 mois et 1 an et le stade scanographique initial. Cependant, le type de complication présenté par les patients semble différente selon l'aspect scanographique initial. La présence d'appositions périostées au diagnostic est plus fréquemment associée à l'apparition d'une fistule extra-buccale au cours du suivi. Ceci est retrouvé dans notre étude comme dans la littérature. En effet, Dans l'étude de Wilde et al [39] , les appositions périostées n'étaient retrouvées que chez les patients ayant un stade clinique III selon l'AAOMS, comprenant donc des patients avec une fistule extra-buccale. De même pour Walton et al [32] qui trouvaient une prévalence des appositions périostées de 57,1% chez les patients ayant un stade clinique III contre 33,3% pour le stade II et 14,3% pour le stade I.

De même, l'apparition d'une communication bucco-sinusienne est exclusivement retrouvée chez les patients ayant une atteinte de l'arcade maxillaire supérieure. Elle est plus fréquente dans le groupe « Stade TDM III » (séquestres sans appositions périostées) comparativement aux autres groupes. Ceci est expliqué par la situation anatomique du sinus maxillaire qui est une cavité pneumatique située dans l'os maxillaire, juste au-dessus de l'arcade dentaire. A cet endroit, la séquestration de l'os nécrosé puis son expulsion laisse donc place à une communication entre la cavité buccale et le sinus maxillaire. Il ne s'agit pas d'une complication liée à une ONM évolutive sous-jacente mais plutôt d'une séquelle secondaire à sa guérison. Elle demeure néanmoins tout aussi invalidante au quotidien.

Facteurs influençant le stade scanographique initial

Dans notre étude, nous avons retrouvé plusieurs facteurs influençant l'aspect scanographique initial. Tout d'abord, nous avons remarqué que les patients avec des appositions périostées et des séquestres avaient globalement un mauvais état bucco-dentaire, d'autant plus lorsque ces deux anomalies étaient associées. Les données de la littérature s'accordent à dire qu'un mauvais état bucco-dentaire entretient une inflammation locale qui est elle-même un facteur de risque d'ONM [9,11,40,41]. Mais à notre connaissance, aucune donnée dans la littérature ne retrouvait une association entre un mauvais état bucco-dentaire et aspect scanographique initial. Il semblerait donc, qu'en plus d'être un facteur de risque d'ONM, l'état dentaire influencerait la présentation des ONM.

Nous avons également observé plus de séquestres chez les patients traités par Bisphosphonates ($p=0,01$) alors que la présence d'appositions périostées n'était pas influencée par le type d'IRO reçu ($p=0,19$). Baba et al retrouvaient des données opposées avec significativement plus d'appositions périostées chez les patients ayant reçu du Dénosumab ($p<0,05$) [16]. Les données de Pichardo et al se rapprochaient plus des nôtres avec l'absence de différence significative sur les réactions périostées entre les groupes Bisphosphonates et Dénosumab ($p=0,545$) et significativement moins de séquestres chez les patients traités par Dénosumab ($p=0,015$) [42].

Enfin, la durée de traitement semble influencer la présentation scanographique des patients. La présence d'appositions périostées étant associée à un traitement par IRO plus long. Seul l'étude de Kojima et al [31], avait évalué la durée d'administration de l'IRO comme facteur favorisant la réaction périostée. L'analyse univariée était à la limite de la significativité ($p=0,054$) mais non significative en multivarié avec « cut-off » de 4 ans entre les patients avec un traitement « court » et un traitement « long ».

Le phénomène d'accumulation intra-osseux des Bisphosphonates pourrait expliquer en parti cet effet « temps dépendant ». Cependant, cela est difficilement transposable au Dénozumab qui possède une pharmacocinétique n'induisant que très peu d'accumulation osseuse. D'autres études sont donc nécessaires pour explorer cette observation.

Forces et limites de l'étude

Notre étude apporte un éclairage sur l'intérêt de l'aspect scanographique en tant que facteur non uniquement diagnostique mais également pronostic des patients souffrant d'une ONM. Cet aspect n'ayant jamais été étudié. Notre système de classification permettait une évaluation standardisée et reproductible. Enfin, notre étude comporte une importante cohorte de patients avec un suivi standardisé et prolongé pour une maladie qui reste relativement rare.

Cependant notre travail comporte des limites. Le manque de certaines données inhérent au caractère rétrospectif de notre étude. Il existait un nombre de perdus de vue important dont une partie était liée aux pathologies néoplasiques présentées par les patients. En effet, la présence de métastases osseuses était l'indication principale des IRO, or il s'agissait de patients avec un pronostic à court terme sombre. L'absence de suivi systématique à 1 an pour les patients guéris à 6 mois a probablement induit un biais dans l'évaluation des patients guéris à 1 an. Il existait aussi très probablement des biais de confusion non pris en compte dans l'analyse statistique. En effet, nous n'avons inclus que les facteurs de confusion dont l'association avec la guérison ou le stade scanographique initial étaient reconnus dans la littérature.

Enfin, malgré une cohorte de taille conséquente, les effectifs étaient faibles voir insuffisants pour effectuer des analyses statistiques.

CONCLUSION

Notre étude met en évidence le caractère pronostique précoce du Denta-scanner, les patients avec des séquestres isolés au diagnostic ayant un taux de guérison plus important que les autres dans les 6 premiers mois. Le taux de complication paraît nettement inférieur lorsque l'ostéocondensation est isolée, cela étant expliqué par une moindre sévérité clinique associée. L'apparition d'une fistulisation cutanée semble être associée à la présence d'appositions périostées. Enfin la sévérité clinique est corrélée à la sévérité scanographique, la présence de séquestres et appositions périostées étant associée à une atteinte plus sévère. L'état dentaire, la durée de traitement et la localisation de l'ONM sont des facteurs associés aux appositions périostées, elles même de mauvais pronostic évolutif.

L'ensemble de ces données conforte l'idée d'intégrer le Denta-TDM dans l'évaluation des patients afin de proposer une prise en charge et un suivi thérapeutique adapté.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

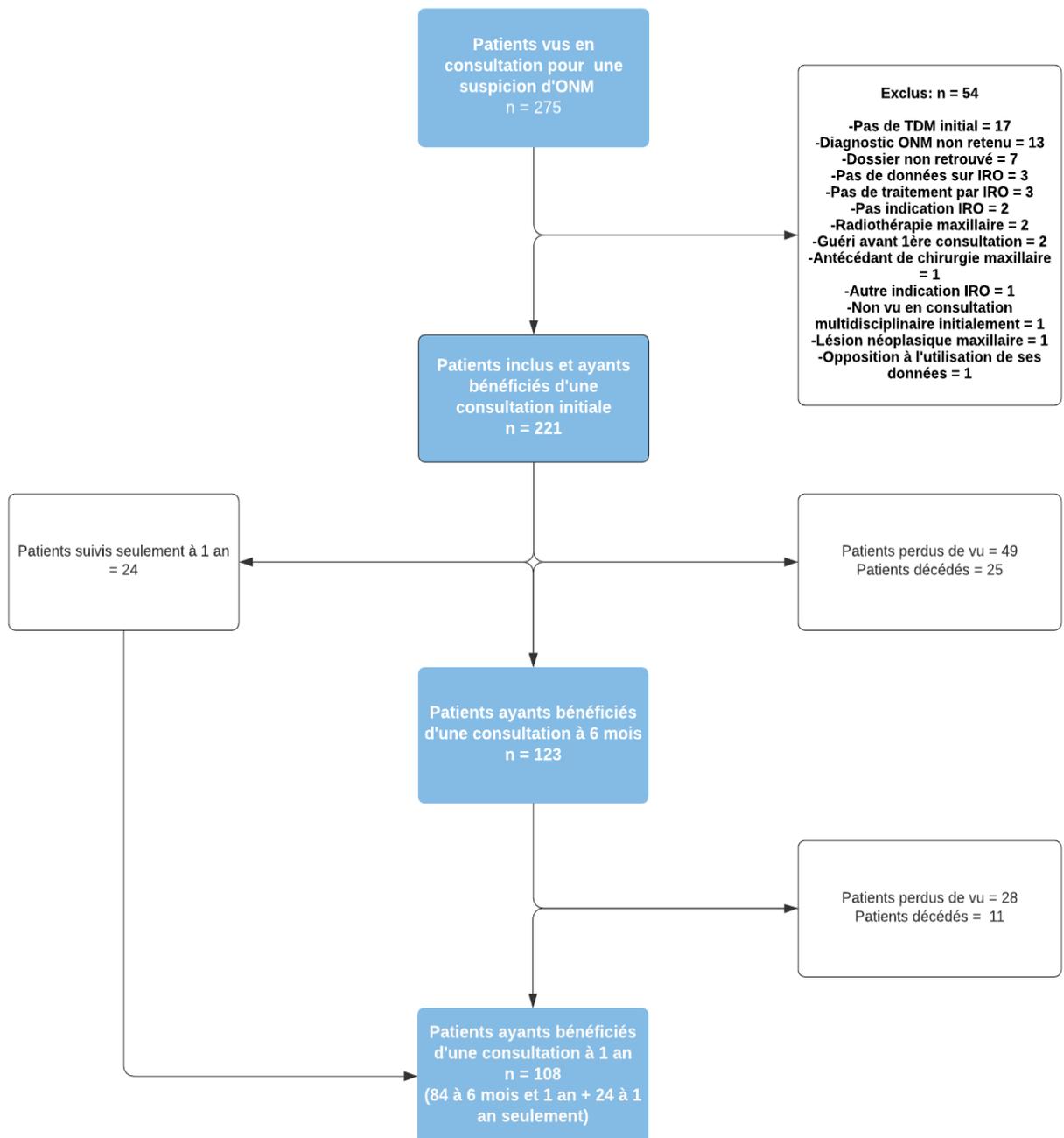
- [1] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032–45.
- [2] Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677–92.
- [3] Briot K, Roux C, Thomas T, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2018;85:519–30.
- [4] Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2009;361:756–65.
- [5] Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48:3082–92.
- [6] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–7.
- [7] Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34.
- [8] Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010;68:959–63.
- [9] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938–56.
- [10] Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2019.
- [11] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* 2015;30:3–23.
- [12] Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis* 2012;18:621–3.
- [13] Patel S, Choyee S, Uyanne J, et al. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis* 2012;18:625–32.
- [14] Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:358–64.
- [15] Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:75–84.
- [16] Baba A, Ojiri H, Goto TK, et al. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (4), CT and MR imaging findings of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws/medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev* 2019;55:58–64.
- [17] Mallya SM, Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiol Clin North Am* 2018;56:77–89.

- [18] Akashi M, Wanifuchi S, Iwata E, et al. Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 2018;22:59–63.
- [19] Fatterpekar GM, Emmrich JV, Eloy JA, Aggarwal A. Bone-within-bone appearance: a red flag for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:553–6.
- [20] Swei Y. Radiographic findings of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw: investigation of the diagnostic points by comparison with radiation osteomyelitis, suppurative osteomyelitis, and diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Radiol* 2013;29:121–34.
- [21] Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2232–40.
- [22] Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010;14:311–7.
- [23] Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53:257–62.
- [24] Mh V, Jm M, G P, et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2007;75:34–40.
- [25] Yamada S-I, Kurita H, Kondo E, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. *Clin Oral Investig* 2019;23:3203–11.
- [26] Szentpéteri S, Restár L, Németh Z, Vaszkó M. [Prognostic factors of the medication-related osteonecrosis of the jaw]. *Orv Hetil* 2020;161:283–9.
- [27] Wyngaert TV den, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Annals of Oncology* 2009;20:331–6.
- [28] Yoshiga D, Nakamichi I, Yamashita Y, et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2014;6:e22–8.
- [29] 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. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015;44:568–85.
- [30] Maciel AP, Quispe RA, Martins LJO, et al. Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review. *Sao Paulo Medical Journal* 2020.
- [31] Kojima Y, Kawaoka Y, Sawada S, et al. Clinical significance of periosteal reaction as a predictive factor for treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2019;37:913–9.
- [32] Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients-quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. *Dentomaxillofac Radiol* 2019;48:20180128.
- [33] Lesclous P, Cloitre A, Catros S, et al. Alendronate or Zoledronic acid do not

- impair wound healing after tooth extraction in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2020;137:115412.
- [34] Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2013;24:1707–12.
- [35] Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw—a case series. *Clin Oral Investig* 2015;19:1329–38.
- [36] Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012;50:425–9.
- [37] Weber JBB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016;31:1261–72.
- [38] Li F-L, Wu C-B, Sun H-J, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58:256–67.
- [39] Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:804–11.
- [40] Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35:6–19.
- [41] Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567–75.
- [42] Pichardo SEC, Broek FWT, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. A comparison of the cone beam computed tomography findings in medication-related osteonecrosis of the jaws related to denosumab versus bisphosphonates: an observational pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;129:411–7.
- [43] Guo Y, Wang D, Wang Y, Peng X, Guo C. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2016;122:e69–76.

ANNEXES

I. Flow chart



II. Caractéristiques de la population initiale

Population totale n = 221		
Données socio-démographiques		
Sexe	n (%)	221
	Hommes	66 (29,9)
	Femmes	155 (70,1)
Age moyen lors de la première consultation	n	221
	Moyenne (DS)	67 (11,2)
IMC (Kg/m²)	n	67
	Moyenne (DS)	26,2 (5,8)
Tabagisme	n (%)	108
	Oui	54 (50)
Ethylisme	n (%)	101
	Oui	12 (11,9)
Antécédents		
HTA	n (%)	197
	Oui	83 (42,1)
Diabète	n (%)	196
	Oui	29 (14,8)
Dyslipidémie	n (%)	195
	Oui	51 (26,1)
Anémie chronique	n (%)	149
	Oui	26 (17,4)
Hypothyroïdie	n (%)	195
	Oui	19 (9,7)
Insuffisance rénale	n (%)	194
	Oui	5 (2,6)
Traitements		
Antiaggrégants	n (%)	173
	Oui	48 (27,7)
Anticoagulants	n (%)	174
	Oui	32 (18,4)
Corticoïdes	n (%)	161
	Oui	110 (68,3)
Statut dentaire		
Implant dentaire	n (%)	188
	Oui	11 (5,9)
Appareil dentaire	n (%)	165
	Oui	90 (54,4)
Etat dentaire	n (%)	221
	Bon	22 (10)
	Moyen	94 (42,5)
	Mauvais	64 (29)
	Edentée	41 (18,5)
Indication thérapeutique		
Indication inhibiteur de résorption osseuse	n (%)	221
	Métastases osseuses	184 (83,2)
	Ostéoporose	35 (15,8)
	Les deux	2 (0,9)
Population oncologique		
Type de cancer	n (%)	184
	Sein	102 (56,1)
	Prostate	37 (19,6)
	Myélome	27 (14,3)
	Poumon	7 (3,7)
	Rein	3 (1,6)
	Thyroïde	2 (1,0)
	Cholangiocarcinome	2 (1,0)
	Hépatocarcinome	1 (0,5)
	Colique	1 (0,5)
	Tumeur neuroendocrine du grêle	1 (0,5)
	Ovarien	1 (0,5)
	Chimiothérapie	n (%)
Oui		121 (84,0)

Hormonothérapie	n (%)	150
	Oui	102 (68,0)
Antiangiogénique	n (%)	153
	Oui	51 (33,3)
Type d'antiangiogénique	n (%)	51
	Bevacizumab	21(41,2)
	Everolimus	12 (23,5)
	Thalidomide	11 (21,6)
	Lenalidomide	7 (13,7)
	Sunitinib	4 (7,8)
	Axitinib	1 (2)
	Sorafenib	1 (2)
	Pomalidomide	1 (2)
	Cabozantinib	1 (2)
Immunothérapie	n (%)	150
	Oui	3 (2,0)
Type d'immunothérapie	n (%)	3
	Nivolumab	3 (100)
Thérapie ciblée	n (%)	150
	Oui	28 (18,7) dont 3 ont reçus 2 thérapies ciblées
Type de thérapie ciblée	n (%)	31
	Trastuzumab	15 (53,1)
	Bortézomib	6 (18,7)
	Palbociclib	4 (12,5)
	Carfilzomib	2 (6,3)
	Afatinib	1 (3,1)
	Osimertinib	1 (3,1)
	Pertuzumab	1 (3,1)
	Trastuzumab	1 (3,1)
Population ostéoporotique		
Type d'ostéoporose	n (%)	28
	Ostéoporose fracturaire	2 (7,1)
	Ostéoporose densitométrique	7 (25,0)
	Les deux	17 (60,7)
	Ostéoporose corticoinduite	2 (7,1)
Type de fracture	n (%)	25
	Humérus	2 (8,0)
	Costales	2 (8,0)
	Vertébrales	10 (40,0)
	Poignet	5 (20,0)
	Col fémoral	4 (16,0)
	Bassin	2 (8,0)
Traitement par inhibiteur de la résorption osseuse		
Type d'IRO reçu	n (%)	221
	Bisphosphonates seuls	119 (53,6)
	Dénosumab seul	74 (33,5)
	Switch Bisphosphonates/Dénosumab	28 (12,8)
Zometa	n	107
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	20,6 (14,7)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	79 (59)
Xgeva	n	92
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	18,8 (13,3)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	2175 (1612)
Clodronate	n	16
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	22,1 (18,6)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	957491 (742773)
Aredia	n	8
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	19,9 (14,2)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	1564 (1327)
Bondronate	n	2
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	29,5 (26,2)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	3633 (5044)
Aclasta	n	11
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	35,4 (19,6)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	17 (7,3)
Prolia	n	9
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	17,7 (16,7)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	187 (151)
Fosamax/Fosavance	n	25
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	73,9 (44)
	Dose moyenne reçu en mg (DS)	20717 (13380)

Bonviva	n	3
	Durée moyenne de traitement en mois (DS)	46,7 (4,5)
	Dose moyenne reçue en mg (DS)	5350 (2325)
Caractéristiques Ostéonécroses au diagnostique		
Délai médian entre introduction de l'IRO et 1^{er} signes cliniques, en mois (DS)	Population oncologique	23 (Q1-Q3 : [12 ; 48])
	Population ostéoporotique	67 (Q1-Q3 : [24 ; 105])
Extraction dentaire avant ostéonécrose	n (%)	167
	Oui	117 (70,1)
Extraction dentaire avant introduction inhibiteur de résorption osseuse	n (%)	78
	Oui	13 (16,7)
Extraction dentaire après introduction inhibiteur de résorption osseuse	n (%)	78
	Oui	65 (83,3)
Délai médian d'apparition de l'ostéonécrose après extraction dentaire, en mois (DS)		1 (Q1-Q3 : [0 ; 8])
Délai médian entre les premiers symptômes d'ONM et la consultation initiale (DS)		5 (Q1-Q3 : [3 ; 8])
Exposition osseuse	n	221
	Oui	190 (86)
Suppuration	n (%)	221
	Oui	89 (40,3)
Fistulisation cutanée	n (%)	221
	Oui	10 (4,5)
Symptomatique	n (%)	221
	Oui	128 (57,9)
Fracture	n (%)	221
	Oui	2 (0,9)
Localisation	n (%)	221
	Mandibulaire	149 (67,4)
	Maxillaire	48 (21,7)
	Les deux	24 (10,9)
Condensation	n (%)	221
	Oui	221 (100)
Doubles contours	n (%)	221
	Oui	68 (30,7)
Séquestres	n (%)	221
	Oui	113 (51,1)
Stade clinique initial	n (%)	221
	Stade A	0 (0)
	Stade Abis	29 (13,2)
	Stade B	126 (57)
	Stade C	56 (25,3)
	Stade D	10 (4,5)
Stade scanographique initial	n (%)	221
	Stade I	72 (32,6)
	Stade II	36 (16,3)
	Stade III	81 (36,6)
	Stade IV	32 (14,5)
Etendue	n (%)	221
	Localisée	150 (67,9)
	Etendue	71 (32,1)

III. Facteurs influençant le stade scanographique initial (Comparaison globale)

		Stade TDM I	Stade TDM II	Stade TDM III	Stade TDM IV	p value
Sexe	n (%)	72	36	81	32	0,73
	Femmes	54 (75)	25 (69)	54 (67)	22 (69)	
Diabète	n (%)	61	31	76	28	0,61
	Oui	12 (20)	3 (9.7)	11 (14)	3 (11)	
Corticothérapie	n (%)	52	25	61	23	0,85
	Oui	37 (71)	17 (68)	42 (69)	14 (61)	
Appareil dentaire	n (%)	54	27	59	27	0,37
	Oui	25 (46)	13 (48)	36 (61)	16 (62)	
Etat dentaire	n (%)	73	36	81	32	<0,001
	Bon	12 (16)	1 (2.8)	8 (9.9)	1 (3.1)	
	Moyen	38 (52)	18 (50)	34 (42)	5 (16)	
	Mauvais	11 (15)	14 (39)	24 (30)	15 (47)	
	Edentée	12 (16)	3 (8.3)	15 (19)	11 (34)	
Indication de l'inhibiteur de résorption osseuse	n (%)	72	36	81	32	0,45
	Oncologique	63 (88)	32 (89)	64 (79)	25 (78)	
	Ostéoporotique	9 (12)	4 (11)	15 (19)	7 (22)	
Type de cancer	n (%)	63	32	64	25	0,68
	Sein	38 (60)	16 (50)	35 (54,7)	13 (52)	
	Prostate	11 (17,5)	6 (18,7)	15 (23,4)	5 (20)	
	Myélome	8 (12,7)	8 (25)	7 (10,9)	4 (16)	
Antiangiogénique	n (%)	48	27	57	21	0,68
	Oui	16 (33)	9 (33)	14 (25)	4 (19)	
Type d'IRO reçu	n (%)	72	36	81	32	0,036
	Bisphosphonates seuls	33 (46)	20 (56)	44 (54)	22 (69)	
	Dénosumab seul	34 (47)	12 (33)	23 (28)	5 (16)	
	Switch	5 (6.9)	4 (11)	14 (17)	5 (16)	
Durée médiane de traitement par IRO jusqu'aux premiers signes d'ONM (Q1 ; Q3)		17 (11 ; 38)	24,5 (14 ; 40,5)	17,5 (10 ; 33,5)	29 (20 ; 54)	<0,001
Délai médian entre le début de symptômes et la première consultation (Q1 ; Q3)		4 (2 ; 7)	6 (3 ; 8)	6 (4 ; 9)	5 (3 ; 12)	<0,001
Extraction dentaire avant ONM	n (%)	56	27	65	19	0,82
	Oui	39 (70)	17 (63)	47 (72)	14 (74)	
Localisation	n (%)	72	36	81	32	0,046
	Mandibulaire	44 (61)	30 (83)	49 (60)	26 (81)	
	Maxillaire	21 (29)	4 (11)	21 (26)	2 (6.2)	
	Les deux	7 (9.7)	2 (5.6)	11 (14)	4 (12)	

IV. Facteurs associés aux appositions périostées.

		Patients sans appositions périostées (Stade TDM I et III)	Patients avec appositions périostées (Stade TDM II et IV)	p value
Sexe	n (%)	153	68	0,82
	Femmes	108 (70,6)	47 (69,1)	
Diabète	n (%)	137	59	0,23
	Oui	23 (16,8)	6 (10,2)	
Corticothérapie	n (%)	113	48	0,51
	Oui	79 (69,9)	31 (64,6)	
Appareil dentaire	n (%)	113	54	0,97
	Oui	61 (54)	29 (53,7)	
Etat dentaire	n (%)	154	68	0,004
	Bon	20 (13)	2 (2,9)	
	Moyen	72 (46,7)	23 (33,8)	
	Mauvais	35 (22,7)	29 (42,6)	
	Edentée	27 (17,5)	14 (20,6)	
Indication de l'inhibiteur de résorption osseuse	n (%)	153	68	0,96
	Oncologique	127 (83)	57 (83,8)	
	Ostéoporotique	24 (15,7)	11 (16,2)	
Type de cancer	n (%)	127	57	0,27
	Sein	73 (57,5)	29 (50,9)	
	Prostate	26 (20,5)	11 (19,3)	
	Myélome	15 (11,8)	12 (21,1)	
Antiangiogénique	n (%)	105	48	0,85
	Oui	30 (28,6)	13 (27,1)	
Type d'IRO reçu	n (%)	153	68	0,19
	Bisphosphonates seuls	77 (50,3)	42 (61,8)	
	Dénosumab seul	57 (37,3)	17 (25)	
	Switch	19 (12,4)	9 (13,2)	
Durée médiane de traitement par IRO jusqu'aux premiers signes d'ONM (Q1 ; Q3)		19 (11 ; 42)	28 (18 ; 53)	0,001
Délai médian entre le début de symptômes et la première consultation (Q1 ; Q3)		5 (3 ; 8)	5 (3 ; 8)	0,22
Extraction dentaire avant ONM	n (%)	121	46	0,64
	Oui	86 (71,1)	31 (67,4)	
Localisation	n (%)	153	68	0,003
	Mandibulaire	93 (60,8)	56 (82,3)	
	Maxillaire	42 (27,4)	6 (8,8)	
	Les deux	18 (11,8)	6 (8,8)	

V. Facteurs associés aux séquestres.

		Patients sans séquestres (Stade TDM I et II)	Patients avec séquestres (Stade TDM III et IV)	p value
Sexe	n (%)	108	113	0,34
	Femmes	79 (73,1)	76 (67,3)	
Diabète	n (%)	92	104	0,57
	Oui	15 (16,3)	14 (13,5)	
Corticothérapie	n (%)	77	84	0,64
	Oui	54 (70,1)	56 (66,7)	
Appareil dentaire	n (%)	81	86	0,08
	Oui	38 (46,9)	52 (60,5)	
Etat dentaire	n (%)	109	113	0,02
	Bon	13 (11,9)	9 (8%)	
	Moyen	56 (51,4)	39 (34,5)	
	Mauvais	25 (22,9)	39 (34,5)	
	Edentée	15 (13,8)	26 (23)	
Indication de l'inhibiteur de résorption osseuse	n (%)	108	103	0,12
	Oncologique	95 (88)	89 (86,4)	
	Ostéoporotique	13 (12)	22 (21,4)	
Type de cancer	n (%)	95	89	0,56
	Sein	54 (56,8)	48 (53,9)	
	Prostate	17 (17,9)	20 (22,5)	
	Myélome	16 (16,8)	11 (12,4)	
Antiangiogénique	n (%)	75	78	0,37
	Oui	25 (33,3)	18 (23,1)	
Type d'IRO reçu	n (%)	108	113	0,01
	Bisphosphonates seuls	53 (49 ;1)	66 (58,4)	
	Dénosumab seul	46 (42,6)	28 (24,8)	
	Switch	9 (8,3)	19 (16,8)	
Durée médiane de traitement par IRO jusqu'aux premiers signes d'ONM (Q1 ; Q3)		21 (11 ; 42)	20 (13 ; 27)	0,24
Délai médian entre le début de symptômes et la première consultation (Q1 ; Q3)		4 (3 ; 7)	6 (3 ; 8)	0,04
Extraction dentaire avant ONM	n (%)	83	84	0,47
	Oui	56 (67,5)	61 (72,6)	
Localisation	n (%)	108	113	0,48
	Mandibulaire	74 (68,5)	75 (66,4)	
	Maxillaire	25 (23,1)	23 (20,4)	
	Les deux	9 (8,3)	15 (13,3)	

AUTEUR : Nom : CHAUVIN

Prénom : Alexandre

Date de soutenance : 8 octobre 2020

Titre de la thèse : Apport pronostique du Denta-TDM chez les patients porteurs d'une ostéonécrose des maxillaires d'origine médicamenteuse.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Thèse d'exercice

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : Ostéonécrose des maxillaires, Inhibiteurs de résorption osseuse, Denta-TDM, Déno-sumab, Bisphosphonates.

Résumé : Introduction : L'ostéonécrose des maxillaires (ONM) est une complication rare mais potentiellement invalidante induite par les inhibiteurs de la résorption osseuse (IRO). Le diagnostic repose actuellement sur les critères cliniques de l'AAOMS mais différents examens radiologiques ont été évalués pour une meilleure définition de la maladie, le Denta-scanner semblant le plus performant. Il permet de mettre en évidence, une ostéocondensation, des séquestres osseux ou des appositions périostées. Ces signes sont associés de façon inconstante et hétérogène selon les patients. Dans la littérature, il y a peu de données quant à l'impact de l'aspect scanographique sur le pronostic de la maladie.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur l'ensemble des patients vu en consultation multidisciplinaire des ONM entre juin 2005 et juillet 2019. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'influence de l'aspect scanographique initial sur le taux de guérison à 6 mois et 1 an. Nous avons aussi évalué l'impact de l'aspect scanographique initial sur le taux de complications et la fréquence des gestes locaux. Nous avons également recherché les facteurs modifiant la présentation scanographique initiale. Enfin, nous avons recherché une corrélation entre la sévérité clinique et scanographique.

Résultats : Le taux de guérison à 6 mois était influencé par l'aspect scanographique initial ($p=0,05$) avec l'absence de guérison lorsque les appositions périostées et les séquestres osseux étaient associés. Inversement, à 6 mois, les patients avec des séquestres seuls présentent le taux de guérison le plus élevé ($OR= 5,59$, $IC\ 95\% [1,37-22,8]$, $p=0,0016$). A 1 an, cette différence n'était pas retrouvée ($p=0,6$). L'aspect scanographique initial n'influçait pas le taux de geste local. Les patients avec une ostéocondensation isolée ne présentaient pas de complications à 1 an de suivi. Les facteurs associés aux appositions périostées étaient : l'état bucco-dentaire ($p=0,004$), la durée de traitement ($p=0,001$) et la localisation de l'ONM ($p=0,003$). La sévérité scanographique est corrélée à la sévérité clinique ($r=0,220$; $p=0,001$).

Conclusion : Notre étude met en évidence le caractère pronostique précoce du Denta-scanner. Elle établit un lien entre l'évolution clinique et scanographique. Nos résultats permettront d'appréhender de façon plus précise l'évolution de l'ONM pour mieux informer le patient et adapter la conduite à tenir thérapeutique de l'ONM mais également de pouvoir se prononcer sur des critères objectifs d'arrêt ou de reprise des Inhibiteurs de la résorption osseuse.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs : Monsieur le Professeur Joel FERRI, Madame le Docteur Sophie GAUTIER, Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Directrice de thèse : Madame le Docteur Marie-Hélène VIEILLARD