



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON I

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2019

THESE N° 2019 LYO 1D039

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 28 juin 2019

par

Mathilde ARRONDEAU

Née le 10 juin 1992 à Saint Michel d'Entraygues (16)

**THERAPIES CIBLEES INDUISANT
DES OSTEOCHIMIONECROSES DES MAXILLAIRES :
REVUE DE LA LITTERATURE ET PROTOCOLE DE SOINS.**

JURY

Monsieur le Professeur Pierre FARGE

Madame le Docteur Anne-Gaëlle CHAUX

Monsieur le Docteur Arnaud LAFON

Monsieur le Docteur Stéphane VIENNOT

Madame le Docteur Maud GRAMMATICA

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Professeur F. FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur H. BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Professeur D. REVEL
Vice-Président de la Commission Recherche du Conseil Académique	M. F. VALLEE
Vice-Président de la Commission Formation Vie Universitaire du Conseil Académique	M. le Professeur P. CHEVALIER

SECTEUR SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est	Directeur : M. le Professeur G. RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directrice : Mme. la Professeure D. SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT, Maître de Conférences
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme la Professeure A.M. SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI, Maître de Conférences
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y. VANPOULLE, Professeur Agrégé
Institut Universitaire de Technologie Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Polytechnique Universitaire de l'Université Lyon 1	Directeur : M. E. PERRIN
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE, Maître de Conférences
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE)	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme la Professeure I. DANIEL
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT

FACULTE D'ODONTOLOGIE DE LYON

Doyenne : Mme Dominique SEUX, Professeure des Universités

Vices-Doyens : M. Jean-Christophe MAURIN, Professeur des Universités
Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE, Maître de Conférences

SOUS-SECTION 56-01 : **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE**

Professeur des Universités : M. Jean-Jacques MORRIER
Maître de Conférences : M. Jean-Pierre DUPREZ, Mme Sarah GEBEILE-CHAUTY,
Mme Claire PERNIER,
Maître de Conférences Associée M. Christine KHOURY

SOUS-SECTION 56-02 : **PREVENTION - EPIDEMIOLOGIE
ECONOMIE DE LA SANTE - ODONTOLOGIE LEGALE**

Professeur des Universités M. Denis BOURGEOIS
Maître de Conférences M. Bruno COMTE
Maître de Conférences Associé M. Laurent LAFOREST

SOUS-SECTION 57-01 : **CHIRURGIE ORALE – PARODONTOLOGIE – BIOLOGIE ORALE**

Professeur des Universités : M. J. Christophe FARGES
Maîtres de Conférences : Mme Anne-Gaëlle CHAUX-BODARD, M. Thomas FORTIN,
Mme Kerstin GRITSCH, M. Arnaud LAFON
Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE, M. François VIRARD

SOUS-SECTION 58-01 : **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESE,
FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX**

Professeurs des Universités : M. Pierre FARGE, Mme Brigitte GROSGOGEAT,
M. Jean-Christophe MAURIN, Mme Catherine MILLET, M. Olivier ROBIN,
Mme Dominique SEUX,
Maîtres de Conférences : M. Maxime DUCRET, M. Patrick EXBRAYAT, M. Christophe JEANNIN,
M. Renaud NOHARET, M. Thierry SELLI, Mme Sophie VEYRE-GOULET,
M. Stéphane VIENNOT, M. Gilbert VIGUIE, M. Cyril VILLAT,
Maîtres de Conférences Associés M. Hazem ABOUELLEIL,

SECTION 87 : **SCIENCES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES ET CLINIQUES**
Maître de Conférences Mme Florence CARROUEL

REMERCIEMENTS

A notre président du jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre FARGE

Professeur des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Praticien-Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Docteur de l'Université Lyon I
Docteur en Sciences Cliniques (Ph.D) de l'Université de Montréal
Habilité à Diriger des Recherches
Directeur Adjoint du Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en dirigeant notre travail et en acceptant la présidence de ce jury. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance quant à votre accompagnement tout le long de notre internat ainsi que pour vos conseils avisés durant ces trois années. Merci de votre aide et de vos corrections sur ce travail de thèse.

Veillez accepter l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Au membre de notre jury,

Madame le Docteur Anne-Gaëlle CHAUX,

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Praticien-Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire
Ancien Interne en Odontologie
Docteur de l'Université Grenoble 1

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de siéger parmi les membres de notre Jury de thèse. Nous vous adressons nos remerciements les plus sincères pour votre aide tout au long de ce travail. Merci également pour votre écoute et vos conseils tout au long de ces années d'internat.

Veillez accepter l'expression de notre gratitude pour votre enseignement et votre soutien tout au long de cette année.

Au membre de notre jury,

Monsieur le Docteur Arnaud LAFON

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Praticien-Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Bourgogne
Ancien Interne en Odontologie
Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire
Spécialiste qualifié en Chirurgie Orale

Nous vous remercions de votre présence au sein de ce Jury de thèse. Nous tenons à vous exprimer votre reconnaissance pour votre enseignement et votre disponibilité. Merci également pour la confiance que vous nous avez accordée durant ces trois dernières années et pour votre implication auprès des internes. Veuillez accepter l'expression de notre gratitude et de notre profond respect

Au membre de notre jury,

Monsieur le Docteur Stéphane VIENNOT

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Praticien-Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire
Ancien Interne en Odontologie
Docteur de l'Université Lyon I

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de participer à ce Jury de thèse. Nous vous exprimons toute notre gratitude pour la qualité de votre enseignement et votre bienveillance. Merci pour les connaissances que vous nous avez transmises au cours de ces années d'internat.

Veillez accepter l'expression de notre profonde reconnaissance.

Au membre de notre jury,

Madame le Docteur Maud GRAMMATICA-GOSSERIES

Praticien-Hospitalier
Ancien Assistant hospitalo-universitaire au CSERD de Lyon
Ancien Interne en Odontologie
Docteur en Chirurgie Dentaire

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter notre invitation pour la soutenance de ce travail de thèse. Merci pour la confiance que vous accordez aux internes au sein de votre service. Merci également pour tout ce que vous nous avez transmis au cours de ces trois années.

Veillez recevoir à travers ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

Sommaire

Table des figures.....	11
Table des tableaux.....	11
Table des abréviations.....	12
I. Introduction.....	13
II. Les ostéochimionécroses des maxillaires.....	14
A. Rappels sur les mécanismes de remodelage osseux.....	14
B. Définition de l'ostéochimionécrose	16
III. Thérapeutiques ciblées	19
A. Anti RANK-L (Denosumab).....	19
B. Médicaments anti-angiogéniques.....	20
1. Rappels sur l'angiogenèse	20
2. Anticorps monoclonaux anti-VEGF.....	20
3. Récepteur leurre de VEGF : Aflibercept	22
4. Inhibiteurs de la tyrosine kinase	23
IV. Revue de la littérature.....	31
A. Matériels et méthodes	31
B. Résultats	31
1. Denosumab	34
2. Bevacizumab.....	40
3. Sunitinib.....	41
4. Regorafenib	42
5. Aflibercept	43
6. Sorafenib	44
7. Cabozantinib.....	45
8. Dasatinib.....	46
9. Temsirolimus	47

10. Everolimus	47
C. Discussion	49
V. La prise en charge des patients à risque d'ONM.....	51
A. Prévention de l'ostéochimionécrose.....	51
1. Facteurs de risques associés	51
2. Prise en charge en chirurgie orale.....	52
B. Traitements des ostéochimionécroses avérées des maxillaires	54
1. Thérapeutiques médicales	55
2. Thérapeutiques chirurgicales	55
3. Thérapeutiques adjuvantes.....	57
4. Aide à la prise de décision face à un patient à risque d'ONM	58
VI. Discussion et conclusion.....	60
VII. Bibliographie.....	62

Table des figures

Figure 1 - Composition de la substance fondamentale.....	14
Figure 2 - Cycle de formation osseuse (3)	14
Figure 3 - Facteurs régulant OPG	16
Figure 4 - Mécanisme d'action du denosumab	19
Figure 5 - Mécanisme d'action du bevacizumab et du ranibizumab	21
Figure 6 – Mécanisme d'action de l'aflibercept.....	23
Figure 7 - Mécanisme d'action du sunitinib	24
Figure 8 - Traitements anti-résorptifs	30
Figure 9 - Diagramme du processus de sélection des articles	31
Figure 10 - Arbre décisionnel d'aide à la prise en charge du patient à risque ou atteint d'une MRONJ	59

Table des tableaux

Tableau 1 – Stades des MRONJ 2014 (2).....	17
Tableau 2 - Classification des thérapies ciblées	30
Tableau 3 - Articles inclus dans la revue de littérature	33
Tableau 4 – Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Denosumab	39
Tableau 5 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Bevacizumab	41
Tableau 6 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Sunitinib	42
Tableau 7 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Regorafenib.....	43
Tableau 8 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Aflibercept.....	44
Tableau 9 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Sorafenib	45
Tableau 10 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Cabozantinib	46
Tableau 11 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Dasatinib	46
Tableau 12 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Temsirolimus.....	47
Tableau 13 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour l'Everolimus	48
Tableau 14 - Synthèse des recommandations en chirurgie orale SCMFCO 2013 (104).....	53

Table des abréviations

BP/ BPs : Biphosphonates

ONM: Ostéonécrose des Maxillaires

ONJ: Osteonecrosis of the Jaws

RANK/ RANK L: Receptor Activator of NF kB /
Ligand

OPG: Ostéoprotégérine

IL: Interleukine

TNF α : Tumor Necrosis Factor

PTH: Para Thyroïde Hormone

PGE2: Prostaglandine E2

BRONJ: Biphosphonates Related
Osteonecrosis of the Jaws

FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor

SCF: Stem Cell Factor

BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region protein
Abelson

SRC : Type de protéines kinase codées par le
gène SRC

EPH : famille de récepteurs à activité tyrosine
kinase dont les ligands sont des éphrines

MRONJ: Medication Related Osteonecrosis of
the Jaws

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à
l'Age

PIGF: Placental Growth Factor

PDGF/R: Platelet Derived Growth Factor/
Receptor

KIT : gène codant le SCFR

FLT3: Fms Like Tyrosine Kinase 3

CSF-1R: Colony stimulating factor 1 receptor

RET: Rearranged during transfection

EGFR: Epidermal Growth factor Receptor

mTOR: mechanistic or mammalian Target of
Rapamycin

HIF: Hypoxia Inducible Factors

CBCT: Cone Beam computed Tomography

AAOMS: American Association of Oral and
Maxillofacial Surgeons

FDA : Food and Drug Administration

I. Introduction

Les ostéochimionécroses des maxillaires (ONM) ont été tout d'abord décrites pour des patients traités par des biphosphonates pour des métastases osseuses. La première description d'un cas d'ONM liée aux biphosphonates a été faite en 2003 par Marx (1). Ce sont des complications rares mais de plus en plus décrites, qu'elles soient dues à des biphosphonates ou à des traitements anti-résorptifs osseux.

Depuis 2007 plusieurs médicaments induisant des ONM ont été identifiés. Nous pouvons distinguer 3 catégories (2):

- les biphosphonates (BPs), par voie orale ou intraveineuse ;
- les Receptor Activator of Nuclear Factor κ B ligand inhibitors: Anti RANK L;
- les traitements anti-angiogéniques.

Ces traitements peuvent être mis en place pour plusieurs raisons, notamment dans le cadre de pathologies cancéreuses, mais également pour des pathologies bénignes. Il semble alors important d'évaluer la balance bénéfice-risque liée à la mise en place de ces thérapeutiques.

Les praticiens étant de plus en plus confrontés aux complications de de ces traitements, il convient de rester informé quant à la prise en charge de complications telles que l'ostéochimionécrose.

Un certain nombre de ces complications pouvant être évitées avec une prise en charge avant l'instauration du traitement anti-résorptif ; le chirurgien-dentiste doit donc être conscient des risques et prendre en charge précocement les patients pour éviter tout risque d'infection.

Dans ce travail nous nous intéresserons principalement aux traitements anti-résorptifs avec les anti RANK L et aux traitements anti-angiogéniques. Nous définirons tout d'abord les différentes molécules impliquées au travers d'une revue de la littérature. Nous examinerons ensuite la prise en charge de ces patients, de la prévention à la gestion de l'ostéochimionécrose.

II. Les ostéochimionécroses des maxillaires

A. Rappels sur les mécanismes de remodelage osseux

Dans le cas de l'ostéochimionécrose des maxillaires, nous nous intéresserons principalement à l'os alvéolaire présent au maxillaire et à la mandibule. Il se distingue de l'os basal par la présence des dents qu'il fixe dans les alvéoles à l'aide du ligament alvéolo-dentaire.

Il existe 2 types de tissu osseux :

- l'os compact Haversien ;
- l'os spongieux : moins dense, aspect réticulé.

Une grande partie de l'os spongieux est constituée par la substance fondamentale. C'est elle qui contient les cellules du remodelage osseux. Nous allons distinguer deux lignées de cellules :

- les cellules ostéoblastiques (ostéoblastes et ostéocytes) ;
- les cellules ostéoclastiques (ostéoclastes).

Les ostéoblastes sont des cellules issues de la lignée mésenchymateuse. Elles sont responsables de l'apposition osseuse. Les ostéoblastes sont retrouvés dans une lacune appelée ostéoplaste et se transforment en ostéocytes, cellules sécrétrices. Les ostéocytes possèdent des prolongements dans des canalicules. C'est sur ces prolongements que sont situés les mécanorécepteurs évaluant les contraintes appliquées sur le tissu osseux.

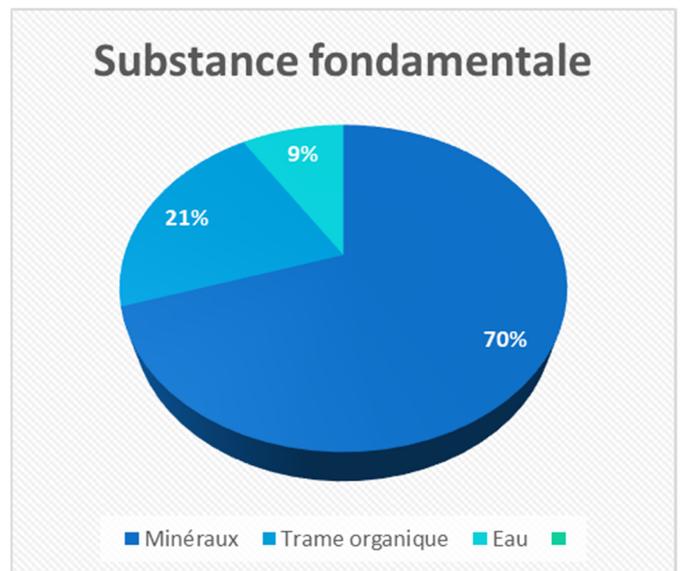


Figure 1 - Composition de la substance fondamentale

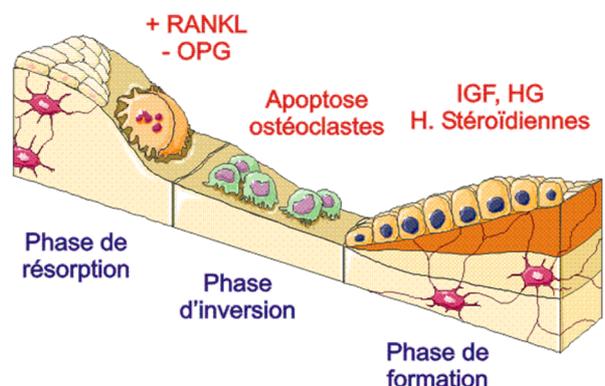


Figure 2 - Cycle de formation osseuse (3)

Les ostéoclastes sont des cellules multi-nuclées issues de la lignée hématopoïétique. Elles résultent de la fusion de pré-ostéoclastes. Elles sont responsables de la résorption osseuse.

Cycle de formation osseuse (3)

Le remodelage osseux se divise en 4 phases :

- phase de quiescence ;
- phase de résorption ;
- phase d'inversion ;
- phase de formation .

Le passage d'une phase à l'autre est régi par des mécanismes hormonaux et locaux. Lorsque qu'un traumatisme osseux apparaît, le processus de remodelage va se mettre en route. Il va y avoir une rupture de la continuité osseuse. Cette rupture entraîne la mort par apoptose des ostéocytes. Les échanges via leurs prolongements sont interrompus. Les cellules bordantes vont se rétracter et exposer la surface à remanier.

Il va y avoir une activation des pré-ostéoblastes qui vont se différencier en ostéoblastes. C'est la phase de résorption. Les ostéoblastes expriment le RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand). Les pré-ostéoclastes possèdent les récepteurs au RANKL. Le RANKL va venir se lier de façon covalente sur ces récepteurs, les pré-ostéoclastes fusionnent alors pour former des ostéoclastes matures.

L'expression de RANKL est régulée par plusieurs facteurs :

- TNF α
- PTHrP
- IL-1
- IL-5
- IL-11
- Vitamine D
- Glucocorticoïdes
- PTH
- PGE₂

Les ostéoclastes possèdent une bordure plissée qui va se mettre en contact de l'os à résorber. Des enzymes vont être sécrétées, qui vont digérer le collagène du tissu osseux. Des facteurs de croissance contenus dans le tissu osseux vont être libérés. Une fois la résorption terminée les

ostéoclastes meurent par apoptose. Il se produit alors une inversion qui va permettre le passage à la phase d'apposition.

Les ostéoblastes vont alors se différencier et recréer l'os résorbé. Ils vont sécréter une protéine, l'ostéoprotégérine (OPG) qui va venir se lier à RANKL empêchant ainsi sa liaison à RANK et l'activation des ostéoclastes. Il va donc y avoir une inhibition de la résorption osseuse.

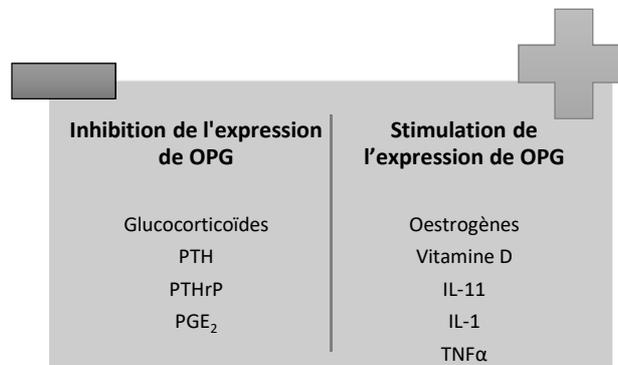


Figure 3 - Facteurs régulant OPG

Les ostéoblastes vont sécréter des fibres de collagène de type I et de la phosphatase alcaline qui va permettre la minéralisation. Au fur et à mesure de cette minéralisation les ostéoblastes se retrouvent enclavés dans le tissu osseux néoformé et deviennent des ostéocytes. Les ostéocytes sont situés dans des logettes appelés ostéoplastes. Ils possèdent des canalicules qui vont permettre la communication intercellulaire au sein du tissu osseux. Les ostéoblastes qui sont restés en surface se transforment en cellules bordantes. C'est le retour à la phase de quiescence.

B. Définition de l'ostéochimionécrose

L'ostéochimionécrose a tout d'abord été définie pour les biphosphonates en 2003 par Marx (1). Nous allons retrouver une incidence allant de 0 à 27,5% pour les biphosphonates par voie IV, avec une incidence moyenne de 7% (4)

En 2007, l'American Society for Bone and Mineral Research introduit le terme de BRONJ (Biphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaws)(5). Par la suite l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) proposera le terme MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaws)(2).

L'ostéochimionécrose des maxillaires est définie par plusieurs critères (2):

- la présence d'une zone d'os nécrosé exposé au maxillaire ou à la mandibule ;
- la persistance au-delà de 8 semaines ;
- un patient ayant reçu des biphosphonates/ traitement anti-résorptif ;
- aucun antécédent de radiothérapie dans la zone concernée.

Le diagnostic se fait sur l'examen clinique et sur l'historique médical du patient. Actuellement on distingue 4 stades d'ostéochimionécroses des maxillaires induits par un traitement médical.

Catégorie	Critère
<u>Patient à risque</u>	Cliniquement normal, asymptomatique. Patient ayant reçu un traitement anti-résorptif.
<u>Stade 0</u>	Pas de signes cliniques d'os exposé mais présence de symptômes non spécifiques ou d'anomalies cliniques/radiologiques.
<u>Stade 1</u>	Os exposé et nécrotique mais patient asymptomatique sans signe d'infection.
<u>Stade 2</u>	Os exposé et nécrotique associé à des douleurs ou des signes d'infection dans la zone de l'os exposé. Peut être associé ou non à un drainage purulent.
<u>Stade 3</u>	Os exposé et nécrotique, douleurs, signes infectieux. Au moins un des critères suivants : exposition et nécrose au-delà de l'os alvéolaire ; radiographie mettant en évidence une ostéolyse s'étendant à la corticale mandibulaire ou au sinus maxillaire ; fracture osseuse pathologique ; communication bucco-nasale, bucco-cutanée ou bucco-antrale

Tableau 1 – Stades des MRONJ 2014 (2)

A ce jour, l'étiologie exacte de l'ostéochimionécrose des maxillaires n'est pas entièrement expliquée.

Plusieurs hypothèses sont évoquées dans la littérature (6) :

- suppression du turn-over osseux ;
- infection ;
- mauvaise vascularisation ;
- dysfonctionnement du système immunitaire ;
- lésions des muqueuses orales ;
- microtraumatismes causés par la mastication (7).

Tous les traitements interférant avec l'homéostasie osseuse peuvent être inducteurs d'une ostéochimionécrose.

Actuellement plusieurs médicaments ont pu être identifiés comme inducteurs d'ostéochimionécrose :

- les biphosphonates intraveineux et oraux (4,8–10) ;
- inhibiteur de RANK ligand (Denosumab) (11,12); les traitements inhibiteurs de l'angiogenèse (Bevacizumab (13–21), Sunitinib (22–29), Aflibercept (30), Regorafenib (31), Sorafenib (27,32,33)) les stéroïdes (34,35).

Les facteurs de risques locaux et généraux vont intervenir de manière conjointe dans le développement des ostéochimionécroses.

III. Thérapeutiques ciblées

A. Anti RANK-L (Denosumab)

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain qui va se lier de manière hautement spécifique au RANK L (Receptor Activator Nuclear factor KappaB Ligand) (36). La résorption osseuse est activée quand le RANKL se lie à RANK à la surface cellulaire des ostéoclastes et des pré ostéoclastes.

Le denosumab a été autorisé en 2010 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'ostéoporose avec un risque élevée de fracture. Il a également reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des métastases osseuses issues de tumeurs solides, les myélomes multiples, et les tumeurs osseuses à cellules géantes chez les adolescents ayant fini leur croissance.(37)

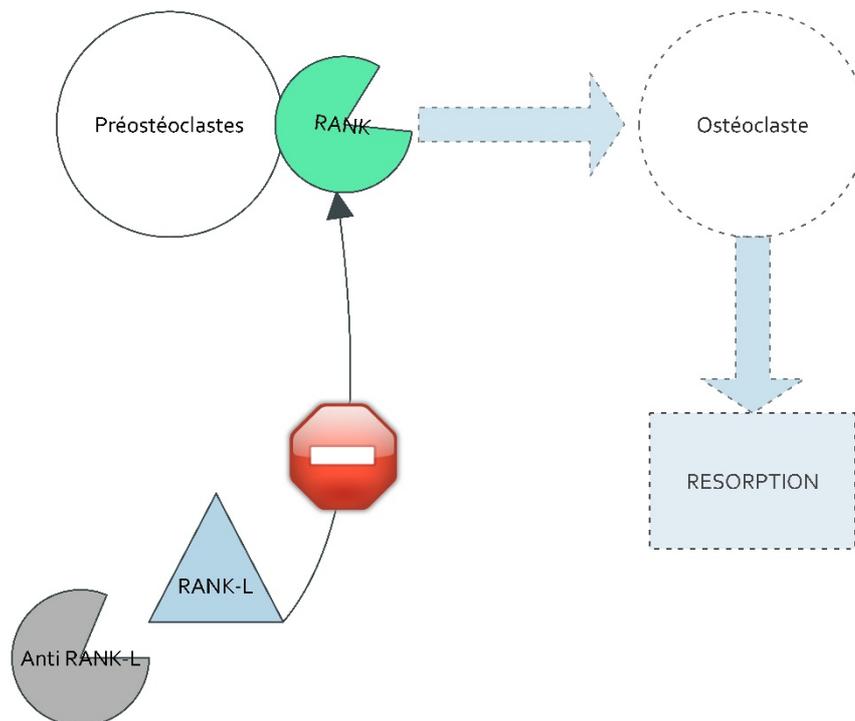


Figure 4 - Mécanisme d'action du denosumab

B. Médicaments anti-angiogéniques

Depuis 2005, plusieurs traitements anti angiogéniques ont été développés. Il en existe deux catégories principales, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

1. Rappels sur l'angiogenèse

L'angiogenèse, ou création de nouveaux vaisseaux sanguins, est un mécanisme qui est intimement lié à l'ostéogenèse. Elle est nécessaire à la croissance et au développement, que ce soit dans des situations physiologiques ou pathologiques comme le développement de tumeurs.

Le principe des traitements anti-angiogéniques est d'inhiber la création de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent le développement tumoral. Ces thérapies ciblées utilisent des anticorps monoclonaux. (38)

La formation d'un néovaisseau sanguin se divise en plusieurs étapes :

- le désassemblage de la paroi vasculaire existante
- l'activation de cellules endothéliales (perméabilité, protéolyse, migration, mitose) ;
- la formation de tubules capillaires primitifs ;
- la différenciation de péricytes et de cellules musculaires lisses ;
- l'assemblage de la nouvelle paroi vasculaire.

2. Anticorps monoclonaux anti-VEGF

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est un facteur de croissance sélectif des cellules endothéliales. Il est essentiel dans les mécanismes d'angiogenèse physiologiques et pathologiques. (39)

Les anticorps sont des acteurs essentiels du système immunitaire. Dans le corps ils sont produits par les lymphocytes B. Les anticorps monoclonaux résultent de la fusion d'une cellule B saine avec une cellule tumorale. Ils vont permettre de cibler précisément un marqueur de cellule tumorale, et ainsi limiter les effets secondaires des traitements anticancéreux. (40)

a) *Bevacizumab*

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth). Il se lie au VEGF qui est un facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Il empêche alors la liaison du VEGF à ses récepteurs situés à la surface des cellules endothéliales. (41)

La néovascularisation tumorale sera alors bloquée.

Le bevacizumab est commercialisé sous le nom d'Avastin® (solution injectable). Il est utilisé dans le traitement des cancers du sein, du poumon, du colon, du rein, et des glioblastomes.

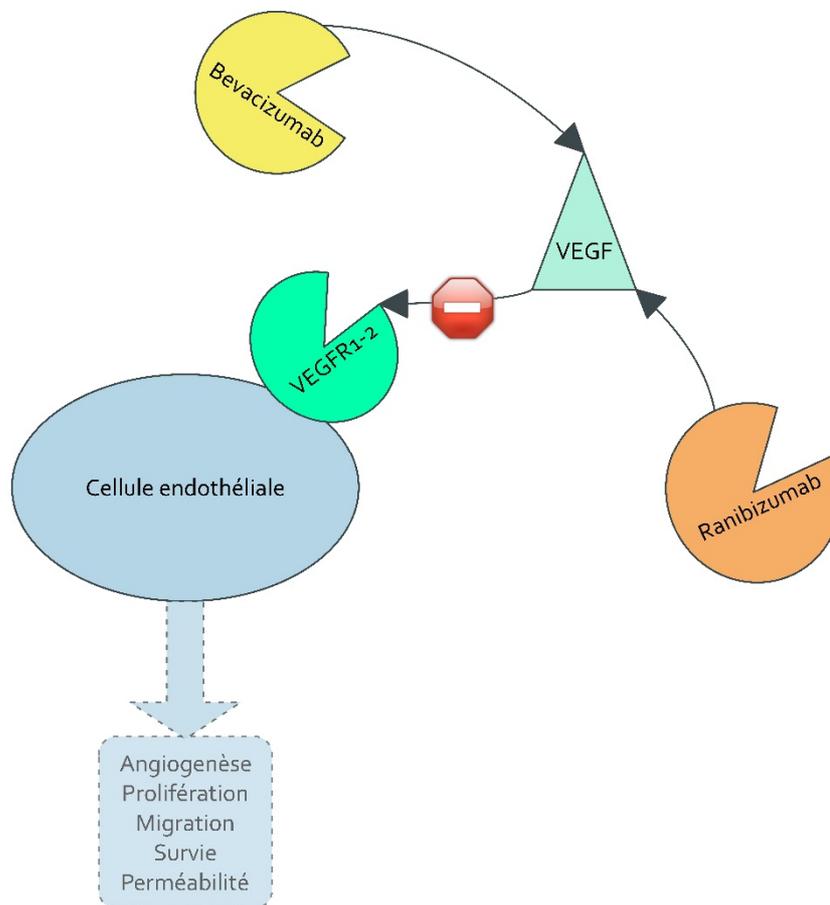


Figure 5 - Mécanisme d'action du bevacizumab et du ranibizumab

b) Ranibizumab

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF A, Vascular Endothelial Growth Factor). Il se lie également avec une haute affinité aux isoformes du VEGF A. Il empêche donc la liaison aux récepteurs du VEGF A, VEGFR-1 et 2. La liaison aux récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales, une néovascularisation et une perméabilité vasculaire. Tous ces éléments sont considérés comme favorisant la progression de la forme néo vasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de la myopie forte, ou baisse de la vision causée par un œdème maculaire diabétique ou un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. (42)

Actuellement le ranibizumab est commercialisé sous le nom de Lucentis® (solution injectable) ; il est utilisé pour les DMLA, les néovascularisations choroïdiennes et les œdèmes maculaires.

3. Récepteur leurre de VEGF : Aflibercept

L'aflibercept est un agent antinéoplasique utilisé tout d'abord en ophtalmologie sous le nom de Eylea®, puis en oncologie sous le nom de Zaltrap®. (43)

C'est une protéine de fusion recombinante, qui est constituée de fragments qui vont venir se lier aux VEGF. Elle agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A avec une affinité plus importante que ses récepteurs natifs. Il existe également une liaison aux ligands apparentés facteur de croissance placentaire (PlGF) et VEGF-B. L'aflibercept bloque ainsi l'activation des récepteurs du VEGF et donc la prolifération des cellules endothéliales. Il existe alors une inhibition de la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments. (44)

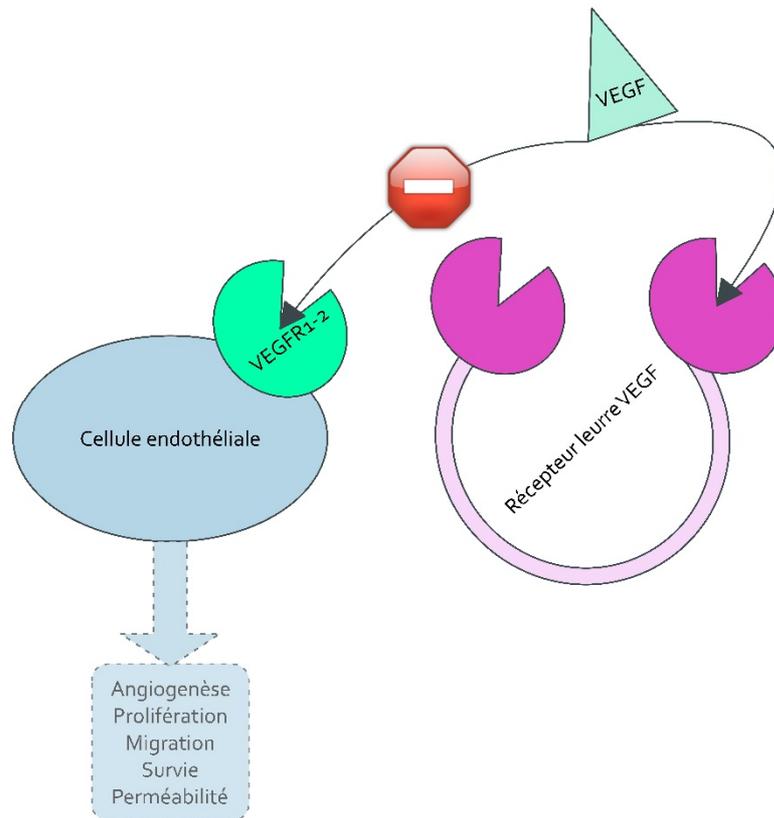


Figure 6 – Mécanisme d'action de l'aflibercept

4. Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Les tyrosines kinases sont des protéines intra ou extra cellulaire. Elles vont être responsables de la médiation des signaux activant la prolifération cellulaire. Le génome humain contient plus de 550 kinases qui régulent la prolifération et la survie des cellules. Elles vont également jouer un rôle dans les processus de migration, d'invasion et dans les mécanismes d'angiogenèses. En venant inhiber certaines tyrosine kinase, la prolifération et la survie des cellules cancéreuse va être stoppée.

La demi-vie de ces molécules est variable, allant de quelques heures à presque 20 jours. Elles sont en général administrées de manière quotidienne. (45)

a) Sorafenib

Le sorafenib est un inhibiteur multi kinase qui diminue la prolifération des cellules tumorales *in vitro*. Des études ont montré une inhibition de la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes

tumorales humaines chez la souris athymique. On observe également une diminution de l'angiogenèse tumorale. (46)

La molécule est actuellement commercialisée sous le nom de Nexavar®. Ce médicament est administré par voie orale dans la prise en charge de cancers du foie et du sein.

b) Sunitinib

Le Sunitinib est un inhibiteur des récepteurs à la tyrosine kinase (RTK) qui sont impliqués dans la croissance tumorale. Il va bloquer la néo-angiogenèse tumorale et la progression métastatique du cancer. (47)

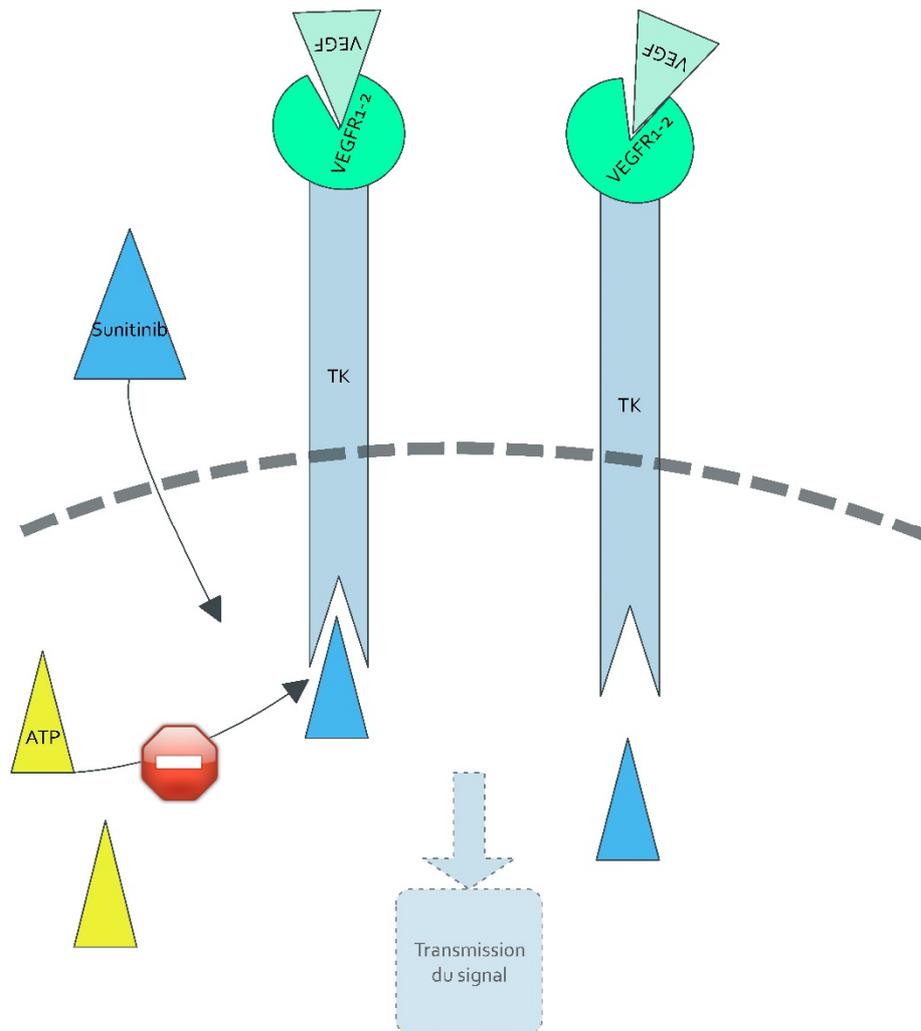


Figure 7 - Mécanisme d'action du sunitinib

Il a été identifié comme inhibiteur de plusieurs récepteurs :

- récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α , PDGFR β)
- récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3)
- récepteur du facteur de cellule souche (KIT)
- récepteur de Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3)
- récepteur du facteur stimulant la formation de colonies (CSF-1R)
- récepteur du facteur neurotrophique de la lignée gliale (RET)

Le Sunitinib est actuellement commercialisé sous le nom de Sutent[®] ; il est administré sous forme de gélules dans les cancers du rein avancé et les tumeurs stromales digestives. C'est un traitement de deuxième intention.

c) Cabozantinib

Le cabozantinib est un agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase. Il est utilisé dans le traitement des carcinomes rénaux avancés après un échec de thérapie ciblée aux récepteurs de VEGF. (48)

d) Erlotinib

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de récepteur du facteur de croissance épidermique de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor EGFR). L'EGFR est exprimé à la surface des cellules saines et cancéreuses. Lors de l'inhibition de la tyrosine kinase de ce récepteur on observe un arrêt de la prolifération ou une mort cellulaire dans les modèles non cliniques.

L'erlotinib est commercialisé sous le nom de Tarceva[®]. Il est utilisé dans les cancers bronchiques et les cancers du pancréas. (49)

e) Axitinib

L'axitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3). Ces récepteurs jouent un rôle dans l'angiogenèse pathologique, la croissance tumorale et l'évolution métastatique des cancers.

Il est commercialisé sous le nom de Inlyta®. Il est utilisé dans la prise en charge des cancers du rein. (50)

f) Pegaptanib

Le pegaptanib est un oligonucléotide modifié pégylé qui se lie de manière spécifique au facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire (VEGF165), inhibant ainsi son activité. Il empêche alors l'angiogenèse, la perméabilité vasculaire et l'inflammation qui sont des facteurs contribuant à la progression de la forme néo vasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Il n'est actuellement pas commercialisé en France. (51)

g) Pazopanib

Le pazopanib est un inhibiteur de de la tyrosine-kinase des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-2 et aussi VEGFR-1 et 3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), du récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT). Il inhibe l'autophosphorylation du VEGFR-2 induite par le VEGF.

Il est mis sur le marché sous le nom de Votrient®. Il est principalement utilisé dans le traitement des cancers rénaux et les sarcomes des tissus mous. (52)

h) Vandetanib

Le vandetanib est un inhibiteur du VEGFR-2, des tyrosines kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et des récepteurs à tyrosine kinase RET. Il va ainsi inhiber la

prolifération et la survie des cellules endothéliales stimulées par le VEGF. Il va donc empêcher la néovascularisation.

Il est actuellement distribué sous le nom de Carelsa® et utilisé dans le traitement des cancers médullaires de la thyroïde. (53)

i) Regorafenib

Le regorafenib inhibe plusieurs protéines kinases dont celles qui vont être impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR).

Il est administré sous forme orale, le Stirgava®, dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques et les tumeurs stromales gastro-intestinales. (54)

j) Imatinib

L'imatinib est une molécule inhibitrice de tyrosine kinase et des récepteurs à tyrosine kinase :

- Récepteur du Stem Cell Factor (SCF) codé par le proto-oncogène c-KIT
- Récepteurs du domaine discoïdine (DDR1 et 2)
- CSF-1R : récepteur du Colony Stimulating Factor
- Récepteurs alpha et beta du PDGF (Platelet Derivated Growth Factor)

L'imatinib peut également inhiber les processus cellulaires médiés par l'activation des kinases de ces récepteurs. (55)

Il est utilisé dans la prise en charge des :

- dermato fibrosarcomes protuberans ;
- leucémies ;
- syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs ;
- syndromes hyperéosinophiliques ou leucémies chroniques à éosinophiles ;
- tumeurs stromales gastro-intestinales.

k) Dasatanib

Le dasatanib inhibe l'activité de la kinase Breakpoint Cluster Region - Abelson (BCR-ABL), des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre de kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH) et du récepteur beta du PDGF. (56)

Il est utilisé dans la prise en charge des leucémies sous le nom de Sprycel®.

l) mTOR inhibiteurs

Les protéines de mammifères de la famille TOR ont été découvertes en 1995. L'abréviation mTOR correspond au terme anglais « mammalian Target Of Rapamycin ». Cette protéine contient plusieurs domaines dont un spécifique de l'activité kinase. Ces protéines vont jouer un rôle crucial dans le développement embryonnaire, la croissance et de nombreux mécanismes physiologiques. Il a été montré que les complexes mTOR sont impliqués dans la croissance et dans les processus de néo angiogenèse tumorale. (57)

(1) Temsirolimus

Le temsirolimus va venir se lier à FKBP-12 qui est une protéine intracellulaire. C'est le complexe FKBP-12/temsirolimus qui se lie par la suite à la protéine mTOR et en inhibe l'activité de régulation de la division cellulaire. A des concentrations plus élevées le temsirolimus peut se lier directement à mTOR. L'inhibition de mTOR au sein des cellules tumorales va abaisser les concentrations de HIF et de VEGF diminuant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. (58)

Le temsirolimus est actuellement commercialisé sous le nom de Torisel® et est utilisé dans la prise en charge des cancers du reins et des lymphomes des cellules du manteau.

(2) Everolimus

Comme la molécule précédente, l'everolimus vient lui aussi se lier à la protéine intracellulaire FKBP-12 et former un complexe qui va inhiber l'activité de mTOR complex-1 (mTORC1). Il va alors y avoir

une interférence dans la voie de signalisation cellulaire qui régule les protéines impliquées dans l'angiogenèse, la glycolyse et le cycle cellulaire (59). L'everolimus va donc avoir plusieurs actions :

- l'arrêt du cycle cellulaire ;
- la diminution du taux de VEGF ;
- l'inhibition de la croissance et prolifération des cellules tumorales, endothéliales, fibroblastes et cellules musculaires lisses vasculaires ;
- un effet immunosuppresseur par inhibition de la prolifération des cellules T.

Il est utilisé dans le traitement de plusieurs types de pathologies, comme les :

- cancers du rein ;
- cancer du sein ;
- greffe rénales, cardiaques et hépatiques (effet immunosuppresseur) ;
- tumeurs neuroendocrines du pancréas ;
- pathologies associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Il existe actuellement plusieurs spécialités contenant l'everolimus : Afinator[®], Certican[®], Everolimus EG[®], Everolimus HCS[®], Everolimus Mylan[®], Everolimus Zentiva[®], Votubia[®].

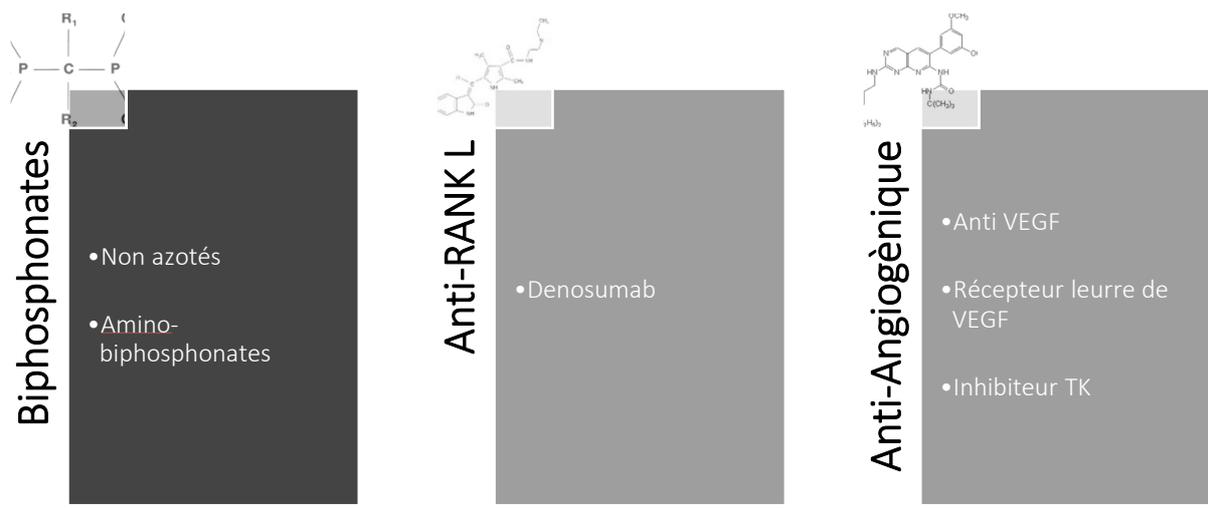


Figure 8 - Traitements anti-résorptifs

Anti Rank L	Anti Angiogénique		
	Anticorps monoclonal anti VEGF	Récepteur leurre de VEGF	Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
Denosumab (<i>Prolia</i> ®, <i>Xgeva</i> ®)	Bevacizumab (<i>Avastin</i> ®)	Aflibercept (<i>Zaltrap</i> ®, <i>Eylea</i> ®)	Sorafenib (<i>Nexavar</i> ®)
			Sunitinib (<i>Sutent</i> ®)
			Cabozantinib
			Erlotinib (<i>Tarceva</i> ®)
			Axitinib (<i>Inlyta</i> ®)
			Pegaptanib
			Pazopanib (<i>Votrient</i> ®)
			Vandetanib (<i>Carelsa</i> ®)
			Regorafenib (<i>Stivarga</i> ®)
			Imatinib
Dasatanib (<i>Sprycel</i> ®)			
	Ranibizumab (<i>Lucentis</i> ®)		mTOR inhibiteurs (temsirolimus, everolimus)

Tableau 2 - Classification des thérapies ciblées

IV. Revue de la littérature

A. Matériels et méthodes

Une recherche a été effectuée à partir de la banque de données PubMed avec les mots clés suivants :

- jaw osteonecrosis
- And
- denosumab
 - anti-angiogenic drug
 - monoclonal anti-bodies
- Not
- biphosphonates
 - radiotherapy

Les filtres appliqués ont été :

- Review
- Articles datant de moins de 5 ans

Critères d'inclusion : articles en anglais, avec résumé, texte intégral disponible

Critères d'exclusion : autre langue que l'anglais, pas de résumé, pas de mention des ONM

B. Résultats

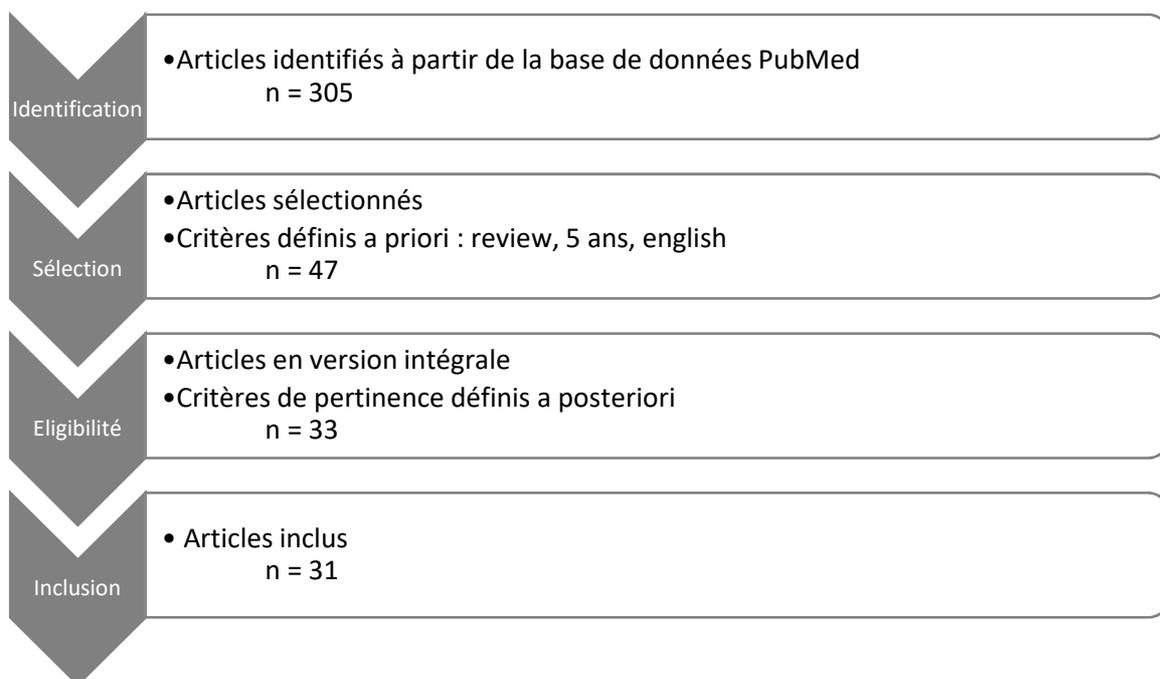


Figure 9 - Diagramme du processus de sélection des articles

Référence	Année de publication	Molécules étudiées
Antonuzzo and al. (60)	2017	Denosumab
		Bevacizumab
		Sunitinib
		Regorafenib
		Sorafenib
		Aflibercept
Beuzeboc and al. (61)	2014	
Boleto and al. (62)	2017	Denosumab
Boquete-Castro and al. (63)	2015	Denosumab
Campisi and al. (64)	2014	Denosumab
Capozzi and al. (65)	2014	Denosumab
Costa and al. (66)	2015	Denosumab
Crandall and al. (67)	2014	Denosumab
De Boissieu and al. (68)	2017	Denosumab
Diab and al. (69)	2013	Denosumab
Domschke and al. (70)	2014	Denosumab
Fusco and al. (71)	2016	Denosumab
		Bevacizumab
		Sunitinib
		Aflibercept
		Temsirolimus
		Everolimus
Hellstein (72)	2014	Denosumab
		Sunitinib
		Sorafenib
		Bevacizumab
Irelli and al. (73)	2016	Denosumab
		Denosumab + Biphosphonates
Ji and al. (74)	2016	miRNAs
Katsarelis and al. (75)	2015	Denosumab
Khan and al. (76)	2015	Denosumab
Kim and al. (77)	2015	Traitements anti-résorptifs (dont BPs)
Kim and al. (78)	2017	Denosumab
Lewiecki and al. (37)	2018	Denosumab
Nicolatou-Galitis and al. (79)	2018	Denosumab

		Bevacizumab
		Aflibercept
		Sorafenib
		Sunitinib
		Cabozantinib
		Erlotinib
		Axitinib
Pimolbutr and al. (80)	2018	Pegaptanib
		Ranibizumab
		Pazopanib
		Vandetanib
		Regorafenib
		Imatinib
		Dasatinib
		Temsirolimus
		Everolimus
Pittman and al. (81)	2016	Denosumab
		Bevacizumab
Ponzetti and al. (30)	2015	Aflibercept
		Cetuximab
Poubel and al. (82)	2017	Denosumab
Ramirez and al.(83)	2015	Denosumab
Ristow and al. (84)	2015	Denosumab
Rugani and al. (85)		Denosumab
Thomas and al. (86)	2016	Denosumab
		Denosumab
Wat and al. (87)	2016	Bevacizumab
		Sunitinib
		Cabozantinib
Yoneda and al. (88)	2016	Denosumab

Tableau 3 - Articles inclus dans la revue de littérature

1. Denosumab

La majorité des études retrouvées s'intéressent au Denosumab. Les premiers cas d'ONJ lié au Denosumab ont été reportés dès 2010 (89). En fonction de son utilisation le Denosumab va être utilisé à des dosages différents :

- Prolia® 60mg en solution injectable, utilisé dans le traitement de l'ostéoporose ;
- XGeva® 120mg en solution injectable, utilisé pour prévenir des complications dans des pathologies malignes avec atteinte osseuse pour prévenir des complications.

En plus de la dose administrée il convient de s'intéresser à la durée du traitement.

a) Denosumab et ostéoporose

L'ostéoporose est un trouble squelettique défini par une faible densité osseuse. On estime à 200 millions le nombre de personnes souffrant d'ostéoporose, et à 9 millions de fractures tous les ans dues à cette maladie. (90)

L'article de Lewiecki (37) paru en 2018 s'intéresse à l'essai clinique FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation in Osteoporosis every 6 Months). Cet essai clinique randomisé évalue l'efficacité du denosumab à 60mg SC tous les 6 mois par rapport à l'administration d'un placebo chez 7868 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. La durée initiale était de 3 ans, elle a par la suite été étendue à 10 ans de manière à évaluer les effets sur le long terme. Aucune ONJ n'a été reportée sur les 3 premières années. Sur 10 ans 13 ONJ ont été diagnostiquées, 7 chez les patientes dans le groupe ayant reçu le denosumab depuis le début de l'étude, 6 dans le groupe ayant commencé le denosumab après les 3 premières années (7 ans de traitement). Soit 0,1% d'ostéochimionécrose sur 10 ans. Il est à noter que l'ostéochimionécrose n'est pas définie dans cet article, et qu'il n'est pas précisé la présence ou non d'une exposition osseuse. L'auteur conclut qu'il semble exister un lien avec la durée du traitement et la dose reçue.

Dans un deuxième article de De Boissieu (68) qui recense les définitions de l'ostéochimionécrose utilisés dans des essais cliniques de phase III, aucun cas d'ONJ n'est reporté dans le cadre de l'utilisation du denosumab pour le traitement de l'ostéoporose. La dose administrée dans les 6 études incluses est de 60mg tous les 6 mois (à l'exception d'une étude qui se contente d'une dose unique de 60mg). Il n'est pas retrouvé mention de la notion de durée du traitement. Dans 5 de ces études il n'est retrouvé aucune définition de l'ostéochimionécrose des maxillaires.

Costa (66) s'intéresse également à l'étude FREEDOM et décrit une incidence de 0,18% d'ONJ dont la majorité des cas est survenue après 4 ans de traitement.

Dans l'ensemble le risque d'ONJ lié au Denosumab dans le traitement de l'ostéoporose est faible. Il existe cependant notamment lorsque la durée d'exposition augmente. Mais aussi s'il existe d'autres facteurs de risques associés : extraction dentaires, maladie parodontale, prothèses amovibles non adaptées...

Un bilan dentaire semble nécessaire avant la mise en place du traitement et par la suite des contrôles réguliers doivent être mis en place.

Si toutefois une chirurgie dentaire doit être programmée, il est souhaitable qu'elle ait lieu à distance de la dernière injection et de manière que la suivante ne soit pas retardée au-delà d'un mois. (37)

b) Denosumab et pathologies malignes

Le denosumab est utilisé dans le traitement des tumeurs solides avec métastases osseuses depuis 2010 aux Etats Unis et 2011 en Europe (91) . Il peut également être utilisé dans la prise en charge du myélome multiple et des tumeurs osseuses à cellules géantes.

Les doses utilisées pour ce type de pathologies sont différentes de celles dans le cadre de l'ostéoporose. La fréquence d'administration et la durée du traitement varie également.

Le denosumab peut être administré seul ou en association avec des biphosphonates. Les deux situations ont été retrouvées dans la littérature.

Dans la revue de De Boissieu de 2017 (68) évalue la précision de la définition de l'ONJ en fonction des études. Sur les treize incluses dans l'article, nous retrouvons six études où le denosumab est utilisé pour des pathologies cancéreuses (cancer du sein et de la prostate). Le nombre total de patients retrouvé est de 6016. Sur 6016 sujets, 85 cas d'ostéochimionécroses ont été recensées. Un seul de ces articles définit précisément l'ostéochimionécrose. Il est également à noter que certains suspectent une ONJ mais n'en comptabilisent aucune.

Dans sa revue, Pittman et al. (81) comparent les effets secondaires entre le denosumab et l'acide zolédronique administrés dans le traitement des métastases osseuses. Ils ont comptabilisé 1,8% d'ONJ pour les patients sous denosumab contre 1,3% pour les patients sous biphosphonates IV. Pour 61,8% des ONJ la cause était une dent extraite. Dans la grande majorité des cas les patients ont pu être traités de manière conservatrice.

Irelli et al. (73) retrouvent quant à eux 2% d'ONJ pour les patients traités par denosumab et 1,4% pour le groupe traité par biphosphonates. Le groupe étudié étant toutefois moins important. Le risque de développer une ostéochimionécrose étant inférieur à celui de développer une toxicité rénale, des douleurs osseuses, des douleurs articulaires...

Comme dans les 2 revues précédentes Rugani (85) retrouve une prévalence d'ostéochimionécrose légèrement supérieure pour les patients traités par denosumab par rapport à ceux traité par acide zolédronique, sans toutefois montrer une différence significative.

Dans la revue de Khan (76) il retrouve également une incidence similaire du taux d'ONJ entre patients traités par biphosphonates et denosumab. Il relève également que les ONJ dues au denosumab ont eu une guérison plus rapide que celles dues aux biphosphonates.

Comme dans les articles précédents, Katsarelis (75) retrouve un taux d'ONJ similaire aux BPs ou un peu plus élevé pour le denosumab. Le denosumab semble également être associé à un risque d'infection plus élevé (92) et pourrait également avoir un effet délétère sur les monocytes (93).

Dans les résultats de l'article de Boquete-Castro (63), on retrouve un certain nombre de facteurs de risques associés à la probabilité de développer une ONJ. Dans plus de 70% des cas, la nécrose est associée à une extraction dentaire (12). Une mauvaise hygiène buccodentaire est également retrouvée dans 71% des cas (11). Le port de prothèse amovible est lui aussi mis en évidence dans 77% des ONJ (12). Des associations avec des traitements anti-angiogéniques et des chimiothérapies sont aussi retrouvées fréquemment (20% pour les traitements anti-angiogéniques et 75% pour les chimiothérapies (11)).

En comparant les biphosphonates et le denosumab, Campisi (64) s'est aussi intéressé aux facteurs de risque oraux dans le développement de l'ostéochimionécrose. Le risque majeur retrouvé étant la chirurgie dentoalvéolaire (extraction dentaire). De façon importante, la maladie parodontale est retrouvée chez 84% des patients diagnostiqués avec une ONJ (94). Les stades précoces de la nécrose osseuse peuvent être confondus avec une parodontite (mobilité dentaire, perte d'attache, suppuration) ce qui peut mener à des erreurs diagnostiques et à une surestimation de l'association entre parodontite et ONJ. Actuellement, la pose d'implant dentaire est considérée comme à risque pour les patients traités pour des pathologies cancéreuses. Cependant le risque réel n'a pas encore été évalué. Enfin un lien est fait entre le port de prothèses amovible et le développement de nécrose osseuse chez des patients métastatiques (95).

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au denosumab	Résultat principal
Lewiecki (37)	2018	3,450	Ostéoporose	7868	13	Increase risk with a higher dose
Boleto (62)	2017	2,141	Arthrite rhumatoïde	687	0	No case of osteonecrosis of the jaw or atypical fracture was recorded
De Boissieu (68)	2017	2,679	Ostéoporose et cancer	11682	85	Non reproducible results due to non-specific/scientific definition of ONJ
Kim (78)	2017	–	Ostéoporose et cancer	NR	NR	The risk of ONJ may increase in invasive dental procedures with duration of exposure to denosumab
Pittman (81)	2017	1,494	Métastases osseuses	2841	52	Non-significant difference in the incidence of ONJ between denosumab and zoledronate
Irelli (73)	2016	4,455	Métastases osseuses	1020	20	
Rugani (85)	2016	–	cancers et myélome	4557	107	ONJ prevalence was slightly higher compared to ZA but no significant difference was found
Costa (66)	2015	3,726	Ostéoporose	4550	8	Most of the case occurring after 4 years of treatment

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liés au denosumab	Résultat principal
Khan (76)	2015	3,856	Cancer et myélome	5733	52	Difference between denosumab and zoledronate was not statically significant. ONJ of Denosumab treated patient had faster resolution time
Katsarellis (75)	2015	5,38	Cancer	NR	NR	Denosumab related ONJ could be similar or higher than estimates of the occurrence rates of BPs related in cancer patients
Boquete-Castro (63)	2014	4,305	Métastase osseuse	8963	97	Denosumab combined with risk factors may favor the development of ONJ
Campisi (64)	2014	2,369	Cancer du sein avec métastase	1020	20	
Campisi (64)	2014	2,369	Cancer de la prostate avec métastase	943	22	
Campisi (64)	2014	2,369	Cancer de la prostate sans métastase	720	33	
Auteur	Année	Impact	Pathologie	Nombre	Nombre	Résultat principal

		Factor		de patients	d'ONJ au denosumab	liées
Campisi (64)	2014	2,369	Métastases osseuses dans des cancers autres que sein et prostate	878	10	
Campisi (64)	2014	2,369	Myélome	–	–	
Capozzi (65)	2014	1,453	Ostéoporose	7808	0	ONJ was not seen in the FREEDOM registration trial, but there were 2 case reported in subjects who received denosumab for an additional 2 years
Crandall (67)	2014	19,384	Ostéoporose	NR	NR	ONJ has also been reported with denosumab use
Diab (69)	2014	3,156	Ostéoporose	NR	0	Good hygiene and regular dental visits should be recommended
Domschke (70)	2014	2,028	Cancer du sein avec métastase	NR	2%	Non-significant difference in the incidence of ONJ between denosumab and zoledronate

Tableau 4 – Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Denosumab

2. Bevacizumab

Dans les traitements inducteurs d'ostéochimionécroses nous allons trouver le bevacizumab. C'est un anticorps monoclonal anti VEGF qui est actuellement commercialisé sous le nom d'Avastin®. Il a un effet anti-angiogénique. Il est utilisé dans le traitement de différents types de cancers (sein, rein, colorectal, poumon, métastases osseuse...)

Des cas d'ostéochimionécroses ont été décrits lors d'association entre traitement anti-résorptifs et traitements anti angiogéniques. L'association de ces deux types de traitement semble présenter un risque accru de MRONJ.

Plus récemment des cas d'ONJ ont été décrit chez des patients ayant reçu un traitement anti angiogénique sans antécédent de traitement anti-résorptif ou de radiothérapie.

Les premiers cas d'ONJ liés au Bevacizumab seul ont été décrits pour la première fois en 2008. (13,15).

Dans sa revue de 2018, Pimolbutr (80) a inclus 35 cas cliniques de MRONJ dont 14 liés à la prise de bevacizumab. Dans 12 de ces situations, l'os était exposé, majoritairement à la mandibule. Dans les facteurs de risques locaux associés, nous pouvons retrouver :

- l'extraction dentaire (5) ;
- l'infection d'origine parodontale (1) ;
- la prothèse amovible (1) ;
- l'accident d'évolution de dent de sagesse (1) ;
- le traumatisme dentaire (1.)

Les temps de traitements rapportés sont variables, allant de 1 semaine à 3 ans de traitement avant l'apparition d'une ONM.

Une étude conduite par Guarneri and al. a analysé les données de 3560 patients traités par Avastin pour des cancers du seins métastatiques récidivants. L'incidence de l'ONJ retrouvée est de 0,3%, mais ce résultat n'est pas significatif comparé au taux d'ONJ dans la population de patients traités par chimiothérapie. (96) . Mais il a été noté que le bevacizumab en association aux biphosphonates ferait augmenter le taux d'ONJ de 0,9 à 2,4%. (60)

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au bevacizumab	Résultat principal
Pimolbutr	2018	2,583	métastases	–	14	
Antonuzzo	2017	3,469	Cancer du sein avec métastase	3560	13	ONJ incidence is low and similar to population of patients receiving systemic antitumors therapies without bevacizumab.
Fusco	2016	3,156	Cancer colorectal, du sein, poumon, parotide et rein	–	0,3-0,4%	Low risk of ONJ after bevacizumab alone
Ramirez	2015	0,96	–	–	6	

Tableau 5 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Bevacizumab

3. Sunitinib

Le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible plusieurs types de récepteurs (VEGF, PDGFR, KIT, RET, CSF1R, FLT3). Plusieurs cas d'ONJ ont été décrits sur des patients traités par sunitinib pour des carcinomes rénaux avec métastases osseuses. Le sunitinib est administré seul ou en association avec des biphosphonates. (60)

Le sunitinib est administré par voie orale sur le long terme contrairement aux chimiothérapies conventionnelles qui sont utilisé sur un temps limité.

Dans l'étude de Pimobultr (80), 3 des cas cliniques inclus sont des patients traités par sunitinib seul. Le premier cas d'ONJ c'est développé après une extraction dentaire au bout de 10 mois de traitement par sunitinib. Les 2 autres cas ont eu lieu après 4 et 5 ans de traitement. Un des facteurs

déclenchants retrouvé a été la présence d'une prothèse amovible. Dans le dernier cas aucun facteur local déclenchant n'a pu être associé. Dans ces 3 cas, le traitement a été l'interruption du sunitinib associé avec un traitement antibiotique. Un seul de ces cas a nécessité un traitement chirurgical.

En association avec des biphosphonates, le sunitinib pourrait augmenter le taux d'ONJ de 0,9% à 2,4%. En effet le sunitinib peut être responsable de mucosites chez 10 à 30% des patients, ce qui pourrait augmenter la susceptibilité des muqueuses à l'action des biphosphonates. (83)

Dans un des cas cliniques décrits la lésion s'est amélioré après la suspension du sunitinib et s'est aggravée quand le traitement a dû être repris pour des raisons oncologiques. (97)

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au sunitinib	Résultat principal
Pimolbutr	2018	2,583	Cancer du rein avec métastases	–	3	
Antonuzzo	2017	3,469	Carcinome rénal avec métastase osseuse	–	44	80% des patients avec ONJ était traités par BPs et sunitinib
Ramirez	2015	0,96	–	–	2	
Hellstein	2014	2,471	–	–	–	Reported ONJ

Tableau 6 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Sunitinib

4. Regorafenib

Le regorafenib est lui aussi un inhibiteur de tyrosine kinase ayant une activité anti angiogénique. Il est actuellement utilisé dans le traitement des cancers colorectaux. Un seul cas

d'ostéochimionécrose a pour l'instant été décrit dans la littérature en 2016. Le patient été traité par regorafenib pour un cancer colorectal récidivant. Il n'avait aucun antécédent de traitement anti résorptif. L'ONJ s'est développé après 22 mois de traitement sans aucuns facteurs de risques locaux associés. Ce cas restant unique il n'est actuellement pas possible d'affirmer le lien de causalité avec cette molécule. (31)

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au regorafenib	Résultat principal
Antonuzzo	2017	3,469	Colorectal cancer	1	1	Lower jaw necrosis after 22 months of treatment. Patient without any oral known risk factor or anti resorptive treatment history

Tableau 7 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Regorafenib

5. Aflibercept

L'aflibercept est un récepteur leurre de VEGF. Il est utilisé en ophtalmologie et en cancérologie, notamment dans le traitement des cancers colorectaux. Dans le cadre du traitement oncologique il est associé avec le fluorouracil et l'irinotecan (protocole FOLFIRI). Le premier cas d'ONJ lié à l'aflibercept a été signalé en 2013. Le patient avait des antécédents de parodontite chronique non traité ainsi que des épisodes d'abcès parodontaux. La nécrose osseuse s'est développée après 11 cycles de chimiothérapie soit environ 6 mois de traitement. Aucune notion de métastase osseuse ou de traitement anti résorptif n'est rapportée. (60)

En 2018 Pimolbutr (80) a listé 5 cas d'ONJ lié à la prise d'aflibercept. Dans tous les cas le diagnostic s'est fait sur l'exposition osseuse plus ou moins associé à une douleur. Seulement 2 des patients avaient des facteurs locaux associés, soit une extraction dentaire soit une infection parodontale.

Aucun traitement antécédent de traitement anti-résorptif n'est rapporté.

Fusco en 2016 recensait déjà 6 cas de nécroses des maxillaires à la suite de la prise d'aflibercept pour le traitement de cancers colorectaux. Cependant 3 de ces patients avaient reçu des biphosphonates antérieurement. Un autre patient avait lui été irradié dans la région des maxillaires.

L'aflibercept est de plus en plus administré chez des patients ayant un cancer colorectal, et un certain nombre de ces patients aura déjà été traité par bevacizumab. L'association de ces deux molécules n'a pas encore été étudiée mais le risque d'ostéochimionécrose sera probablement augmenté dans cette population. (71)

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées à l'aflibercept	Résultat principal
Pimolbutr	2018	2,583	métastases	–	5	
Antonuzzo	2017	3,469	Cancer colorectal avec métastase	1	1	Patient who developed ONJ after 6 months of treatment. Antecedent of untreated periodontis
Fusco	2016	3,156	Cancer colorectal avec métastase	–	6	6 ONJ cases among aflibercept treated patients of which 3 in patients receiving also biphosphonates

Tableau 8 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Aflibercept

6. Sorafenib

Comme le regorafenib, le sorafenib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible les récepteurs de la famille de VEGF. Il va lui aussi avoir un effet anti angiogénique. Il est actuellement utilisé dans le traitement de carcinomes hépatocellulaires, et également certains cas de carcinomes rénaux métastatiques.

Dans le cas des carcinomes rénaux métastatiques nous pouvons retrouver plusieurs cas d'ONJ dans la littérature, mais pour lesquels la prise de sorafenib est toujours associée à un traitement par biphosphonates. (32)

Antonuzzo et al. (33) rapporte un cas d'ONJ lié à la prise de sorafenib seul pour le traitement d'un carcinome hépato-cellulaire. Le patient était à son 3^{ème} mois de traitement. Il n'avait aucun antécédent de traitement anti résorptif ou de radiothérapie des maxillaires. Une extraction dentaire avait été réalisée 10 mois avant.

C'est pour l'instant le seul cas signalé depuis 2016.

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au sorafenib	Résultat principal
Antonuzzo	2017	3,469	Carcinome hépato cellulaire	1	1	Several reports of ONJ during sorafenib in association with BPs treatment. Only one case of ONJ with sorafenib alone (previous tooth extraction)
Hellstein	2014	2,471	–	–	–	Reported ONJ
Pimolbutr	2018	2,583	Carcinome hépato cellulaire	–	1	

Tableau 9 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Sorafenib

7. Cabozantinib

Le cabozantinib fait lui aussi des inhibiteurs de tyrosine kinase, il est utilisé en deuxième intention après un premier échec par traitement anti angiogénique. Son utilisation reste récente.

Pimolbutr liste deux cas d'ONJ dans la littérature. Les 2 patients étaient traités pour des cancers médullaires de la thyroïde. Le cabozantinib était administré respectivement depuis 3 et 6 mois. Ces deux patients avaient un antécédent d'extraction dentaire. (98,99)

Aucun cas n'est actuellement signalé dans le cadre de carcinome rénal avancé traité par cabozantinib.

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au cabozantinib	Résultat principal
Pimolbutr	2018	2,583	Cancer thyroïde médullaire	_	2	

Tableau 10 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Cabozantinib

8. Dasatinib

Le dasatinib rentre aussi partie de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase. Il est administré dans des cas de leucémies.

Actuellement un seul cas d'ONJ lié à ce médicament est retrouvé dans la littérature. L'ONJ a été diagnostiquée après 5 mois de traitement à la suite d'une extraction dentaire. Un traitement par corticostéroïdes était associé au dasatinib. (100)

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au dasatinib	Résultat principal
Pimolbutr	2018	2,583	leucémie	_	1	

Tableau 11 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Dasatinib

9. Temsirolimus

Le Temsirolimus fait partie des mTOR inhibiteurs. Il est utilisé seul ou en association avec d'autres traitements dans la prise en charge de cancers du rein métastatiques.

Nous avons pu retrouver dans la littérature un cas d'ONJ lié à la prise de temsirolimus seul. Un antécédent d'extraction dentaire est indiqué 3 mois avant. La prise en charge de la nécrose n'est pas détaillée mais le traitement par Temsirolimus a été interrompu.

Un autre cas est également reporté dans le même article de Pimolbutr (80) , cette fois ci en association avec la prise de Bevacizumab. Cette fois ci aucun facteur local déclenchant n'est associé à la nécrose osseuse. (19)

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées au temsirolimus	Résultat principal
Pimolbutr	2018	2,583	Cancer du rein avec métastases	_	1	

Tableau 12 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour le Temsirolimus

10. Everolimus

L'everolimus fait partie de la même famille que le temsirolimus. Il est utilisé dans les cancers du rein et, les cancers du sein. Il possède un effet immunosuppresseur, et est également utilisé à la suite de greffe d'organes.

Comme pour le temsirolimus, un seul cas d'ONJ est associée à la prise d'everolimus seul. Le traitement a été arrêté à la suite du diagnostic. Aucun facteur local prédisposant n'est indiqué. (101)

Des cas en association avec d'autres molécules sont également rapportés :

- Association Everolimus et Pazopanib (cancer du rein) (102) ;
- Association Everolimus et Sunitinib (cancer du rein) (100).

Auteur	Année	Impact Factor	Pathologie	Nombre de patients	Nombre d'ONJ liées à l'Everolimus	Résultat principal
Pimolbutr	2018	2,583	Cancer du sein avec métastases	_	1	

Tableau 13 - Synthèse des données retrouvées dans la littérature pour l'Everolimus

C. Discussion

Nous avons pu retrouver de nombreux articles à propos des thérapies ciblées et de l'ostéochimionécrose des maxillaires.

La diversité intrinsèque de ces articles, de l'analyse de cas clinique à la revue de littérature, rend les comparaisons délicates. Bien évidemment, le niveau de preuve des résultats entre ces articles n'est pas de même nature. Actuellement aucune méta-analyse n'est retrouvée sur le sujet.

La manière d'aborder le sujet varie également selon les articles. Certains auteurs nous parlent de la molécule comme sujet principal avec un paragraphe plus ou moins détaillé sur l'ONM. D'autres ont pour sujet principal l'ONM et les thérapies impliquées.

Un point à relever est que selon les articles la définition de l'ostéochimionécrose diffère ou n'est pas indiquée. Les critères d'évaluation et de diagnostic ne sont eux non plus pas toujours définis.

La population étudiée dans la plupart des articles est une population polymédiquée avec des pathologies cancéreuses en évolution. Le lien de cause à effet direct est difficilement évaluable. Des interactions médicamenteuses sont possibles. Souvent les thérapies ciblées sont associées à un autre traitement anti-résorptif ou sont administrées en deuxième intention. Il est donc impossible d'affirmer avec certitude quelle molécule est responsable de l'ONM.

Nous relevons également que dans la plupart des études, le diagnostic d'ONM est posé avec certitude lorsqu'il y a une exposition osseuse. Les nécroses osseuses ne sont pas forcément diagnostiquées de manière précoce. Certains auteurs reportent une possible confusion avec une maladie parodontale.

Il est important de signaler qu'actuellement nous n'avons pas encore suffisamment de recul sur toutes ces nouvelles molécules contrairement aux traitements par biphosphonates qui sont eux documentés depuis de nombreuses années. Mais sur certaines molécules comme le denosumab la littérature semble montrer une incidence des ONM semblable à celle des traitements par BPs.

Un autre facteur à prendre en compte est que ces molécules ont permis de prolonger la durée de vie des patients. Corrélativement, l'exposition aux molécules augmente en proportion, et le risque de développer des effets indésirables croît lui aussi.

Pour l'instant, la majorité des cas retrouvés restent isolés, mais tous ces traitements semblent à risque de développer des ONM. Des principes de précaution et de prévention doivent donc être appliqués. Les facteurs de risque qui semblent être associés doivent eux aussi être maîtrisés.

Le risque de développement de l'ONM a principalement été évalué dans la chirurgie dentoalvéolaire simple (extraction dentaire plus ou moins associée à une alvéolectomie) mais ce risque n'est pas estimé pour des chirurgies implantaire ou pré implantaire. La pose d'un implant simple ne semble pas être contre indiquée pour une prise de denosumab pour une pathologie bénigne. A condition de retarder l'injection suivante une fois l'ostéointégration faite. Nous n'avons actuellement pas d'information sur la pose d'implants dans le cadre de pathologies cancéreuses. Un principe de précaution s'impose. Il semble nécessaire d'évaluer au cas par cas la balance bénéfice risque et de prendre contact avec le médecin prescripteur.

Les thérapies ciblées sont des molécules amenées à être de plus en plus utilisées dans les années à venir. Qu'elles soient administrées seules ou en association. Il sera intéressant d'étudier de manière plus précise ce risque dans le futur et d'évaluer si l'association de 2 molécules différentes potentialise le risque de développer une ostéochimionécrose des maxillaires.

V. La prise en charge des patients à risque d'ONM

A. Prévention de l'ostéochimionécrose

Il est important de prendre en charge les patients en amont pour éviter l'apparition d'une nécrose osseuse. Les traitements de l'ostéochimionécrose peuvent avoir des conséquences importantes sur la cavité buccale et la qualité de vie si l'on arrive à des thérapeutiques chirurgicales.

Avant la mise en place du traitement il est indispensable de procéder à un bilan complet de la cavité buccale avec un examen complet de la cavité orale (dents et, muqueuses) et la réalisation d'un orthopantomogramme. Le cas échéant, il sera procédé à un assainissement de la cavité buccale par :

- détartrage, surfaçages ;
- avulsion des dents non conservables, foyers infectieux avérés ;
- soins des dents conservables et réalisations de prothèse adaptées.

La décision d'extraction de certaines dents peut être discutée en fonction de l'état général, de l'hygiène bucco-dentaire, et de la motivation du patient. (2)

1. Facteurs de risques associés

Certains facteurs liés au patient semblent augmenter le risque de développer une ONM quel que soit le traitement. Ils ne sont cependant pas retrouvés systématiquement dans la littérature. Nous les avons séparés en deux catégories : les facteurs de risque généraux et les facteurs de risques locaux. (103)

a) Généraux

- Age : plus de 65 ans
- Sexe : féminin
- Comorbidités associées : diabète, obésité, anémie, alcool, tabac
- Traitements médicamenteux : corticoïdes, immunosuppresseurs
- Molécule inductrice : type, indication, durée du traitement, association de plusieurs molécules inductrices

b) Locaux

- Parodontite
- Mauvaise hygiène buccodentaire
- Port de prothèse
- Acte chirurgical osseux : mandibule, secteur postérieur

2. Prise en charge en chirurgie orale

Le protocole à mettre en place lors d'un geste chirurgical selon la Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale datant de juillet 2013 (104) a été défini comme le suivant :

- Evaluation du risque et information du patient
- Assainissement de la cavité buccale préalable (détartrage, motivation à l'hygiène buccodentaire)
- Prescription d'antiseptiques locaux (chlorhexidine 0,12% 3 fois par jour après les repas) sur les jours qui précèdent l'intervention puis en post opératoire
- La prescription d'antibiotiques est recommandée la veille de l'intervention et jusqu'à cicatrisation muqueuse complète :
 - o 1^{ère} intention : Amoxicilline 1g matin et 1g soir
 - o En cas d'allergie aux pénicillines : Clindamycine 600mg matin et 600mg soir
- Technique chirurgicale la moins traumatisante possible, régularisation des crêtes osseuses associées
- Fermeture berge à berge sans tension pour assurer une cicatrisation de première intention dans la mesure du possible
- Suivre de la cicatrisation osseuse à 7-10 jours, 1 mois et 3 mois. Avec prolongation de la couverture antibiotique si la cicatrisation muqueuse est incomplète.

Selon les auteurs on retrouve également la notion de limiter les anesthésies locales en préférant les anesthésies loco-régionales lorsque cela est possible. Il serait également recommandé d'éviter l'utilisation de vasoconstricteurs.

	SFSCMF 2012 (104)	NSW Health 2012 (105)	ADA 2011 (106)	SDCEP 2011 (107)	DHSSPS MHRA 2019 (108)
Geste chirurgical concerné	Implant	Avulsion	Chirurgie parodontale, avulsion, chirurgie osseuse	Avulsion, chirurgie orale, procédure impliquant l'os	Avulsion
Evaluation du risque	+	+	+	+	+
Information et consentement du patient des risques liés à l'acte	+	+	+	+	+
Mesures d'hygiène précédant l'acte	+		+		
Prescription antiseptiques locaux	+	+			
Antibioprophylaxie	+	+	+	+	+
Sectorisation des actes	+		+		
Limiter l'AL et les VC		+			
Technique atraumatique	+	+	+	+	+
Régularisation des bords osseux	+	+			
Fermeture primaire	+	+	+		
Suivi et hygiène rigoureux	+	+	+	+	+

Tableau 14 - Synthèse des recommandations en chirurgie orale SCMFCO 2013 (104)

Ces recommandations avant une avulsion dentaire ou toute chirurgie touchant l'os alvéolaire ont été mises en place pour répondre aux ostéochimionécroses causées par les biphosphonates. Elles sont toujours d'actualité avec les thérapies ciblées. Cependant la demi-vie de ces molécules est différente de celle des biphosphonates.

Il convient par conséquent de discuter avec le médecin prescripteur d'une fenêtre thérapeutique pour effectuer le geste chirurgical.

Concernant la mise en place d'implants dentaires la littérature offre encore peu de recul sur le sujet. Il semble possible de placer des implants lorsque le traitement est mis en place pour des pathologies non cancéreuses. Mais également lorsque la situation osseuse est favorable et ne nécessite pas d'aménagement. La chirurgie devra se faire à distance de la dernière prise après contact du médecin prescripteur pour retarder la suivante après ostéointégration.

Il convient de ne pas réaliser de chirurgie non indispensable en cas de pathologie cancéreuse active.

B. Traitements des ostéochimionécroses avérées des maxillaires

La prise en charge des ONJ doit se faire le plus précocement possible. Pour cela il est important que le patient soit suivi de manière régulière par son chirurgien-dentiste qui pourra poser le diagnostic et traiter l'ONJ si le stade évolutif ne nécessite pas une prise en charge en milieu hospitalier.

Les examens complémentaires vont permettre d'évaluer l'étendue de la nécrose osseuse et le type de prise en charge qui doit être mis en place. L'imagerie permettra d'objectiver la lésion ou le retard de cicatrisation. Un CBCT ou un scanner doivent être prescrits pour explorer l'atteinte des structures anatomiques (cavités sinusiennes, nasales, nerf alvéolaire inférieur, corticales osseuses...). Des lésions peuvent être retrouvées précocement lors de la réalisation d'un TEP scan (Tomographie par Emission de Positons) par le médecin oncologue dans le cadre du suivi de la pathologie tumorale.

Les prélèvements microbiologiques et histologiques n'ont pas montré d'intérêt particulier dans le diagnostic.

1. Thérapeutiques médicales

Les traitements de première intention d'une ONM en première intention sont médicaux. Plusieurs solutions peuvent être proposées en fonction de la symptomatologie et du stade de la nécrose. (2)

a) Antiseptiques locaux

Dans des situations asymptomatiques la prescription de bain de bouche à base de chlorhexidine constitue le traitement de première intention. Il est nécessaire d'éduquer le patient aux mesures d'hygiène buccodentaire. Un suivi régulier de l'évolution de la nécrose doit être mis en place.

b) Antibiotiques

Lorsque la nécrose devient symptomatique avec douleur et signes d'infection, un traitement antibiotique par voie orale peut être mis en place en première intention.

- Amoxicilline : 1g par prise, 1 prise matin et 1 prise soir jusqu'à cicatrisation de la muqueuse
- En cas d'allergie aux pénicillines, Clindamycine : 2 gélules de 300mg par prise, 1 prise matin et 1 prise soir jusqu'à cicatrisation de la muqueuse

c) Antalgiques

Il est nécessaire d'associer des antalgiques à la prise d'antibiotiques en cas de symptômes douloureux associés à la nécrose osseuse.

En fonction de l'EVA nous prescrivons des antalgiques de palier I ou de palier II.

2. Thérapeutiques chirurgicales

Lorsque la prise en charge médicale est insuffisante elle peut être associée à une prise en charge chirurgicale. Cette prise en charge chirurgicale peut être conservatrice si la situation clinique le permet (stade 1 ou 2) ou plus invasive si les structures anatomiques adjacentes sont touchées. Une

prise en charge conservatrice peut être envisagée au cabinet dentaire mais le patient devra être adressé en milieu hospitalier en cas d'atteinte plus sévère. (2)

a) Conservatrice

En association avec le traitement médical une séquestrectomie peut être réalisée. Sous anesthésie locale, nous allons venir retirer le séquestre osseux nécrosé et effectuer une régularisation des bords osseux accessible. Aucun lambeau n'est alors réalisé de manière à ne pas exposer l'os plus qu'il ne l'est déjà.

Il semble préférable d'utiliser une anesthésie locale sans vasoconstricteurs ou de réaliser une anesthésie locorégionale à distance du site.

Si cette première solution s'avère insuffisante il sera nécessaire de lever un lambeau de manière à visualiser tous les bords osseux à régulariser. Après régularisation et ablation du séquestre, il sera effectué une fermeture berge à berge sans tension pour permettre une cicatrisation de première intention.

Un examen histologique du séquestre peut être nécessaire pour éliminer le diagnostic de localisation secondaire de la pathologie cancéreuse.

b) Résection partielle ou totale

Si tous les traitements cités précédemment ne suffisent pas il faudra envisager un curetage osseux moins conservateur.

Une résection partielle implique de cureter l'os nécrotique en conservant le rebord basilaire de la mandibule.

Dans le cas d'une résection totale le rebord basilaire est interrompu. Une reconstruction de la mandibule devra être effectuée dans le même temps opératoire. Plusieurs solutions sont envisageables en fonction de la situation clinique : reconstruction par plaque titane ou par prélèvement de la fibula.

Au maxillaire les problématiques seront différentes. Une méatotomie peut être associée pour permettre le drainage des cavités. En cas de communication des cavités aériennes avec la cavité buccale une prothèse obturatrice sera réalisée.

3. Thérapeutiques adjuvantes

a) *Chirurgie guidée par fluorescence*

Lors de la résection osseuse le chirurgien va vouloir éliminer tout l'os nécrotique tout en conservant le maximum d'os sain. Pour cela il peut s'aider des techniques de fluorescence basées sur l'absorption de tétracyclines de manière à visualiser la délimitation entre os sain et os nécrosé. (109)

b) *Oxygénothérapie hyperbare*

L'oxygénothérapie hyperbare est utilisée depuis les années 70 pour traiter l'ostéoradionécrose. (110) Elle repose sur l'augmentation de la pression partielle en oxygène (PO₂) dans les tissus.

Pour les lésions d'ostéochimionécrose l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare n'est pas encore avérée. Certains auteurs ont montré une amélioration de la cicatrisation muqueuse (111). D'autres études comme celle de Freiburger en 2012 n'ont pas montré de différence significative sur la fermeture de la muqueuse. (112)

Même si des effets positifs peuvent être notés l'oxygénothérapie hyperbare ne peut pas être utilisée chez les patients dont les lésions cancéreuses sont actives du fait d'un risque de progression tumorale augmentée.

c) *Laser*

Le laser Er: YAG peut être utilisé à la place des instruments rotatifs pour éliminer l'os nécrosé. Le laser possède également des propriétés bactéricides et permet de stimuler la cicatrisation. En utilisant une longueur d'onde à 2940 nm il est possible d'éviter la coagulation et de faire la différence entre les portions d'os vascularisé et celles d'os nécrosé. (113)

d) *PRP & PRF*

Le Plasma Riche en Plaquettes et le Plasma Riche en Facteur de croissance sont des facteurs de croissance obtenus par centrifugation du sang du patient. Ce sont des facteurs produits par les plaquettes lors d'une blessure pour activer le processus de cicatrisation. REF !!!

Des études ont montré un effet positif sur la cicatrisation osseuse et muqueuse. (114,115)

Cette thérapeutique étant simple à mettre en œuvre elle pourra être utilisée en comblement post extractionnel pour faciliter la cicatrisation et prévenir l'apparition d'une ONM. Lors d'une ONM avérée le PRF pourra être utilisé lors du curetage de l'os nécrotique pour stimuler la cicatrisation.

4. Aide à la prise de décision face à un patient à risque d'ONM

En regroupant toutes les informations retrouvées dans la littérature nous avons pu réaliser une arborescence simplifiant la prise en charge des patients sous traitements anti-résorptifs ou des patients qui vont devoir prendre ce type de molécules.

Cette aide décisionnelle ne doit pas se substituer au sens clinique et à l'analyse de chaque situation. Une prise de contact avec le médecin prescripteur doit être systématique avant tout geste chirurgical. Les soins conservateurs peuvent évidemment être réalisés.

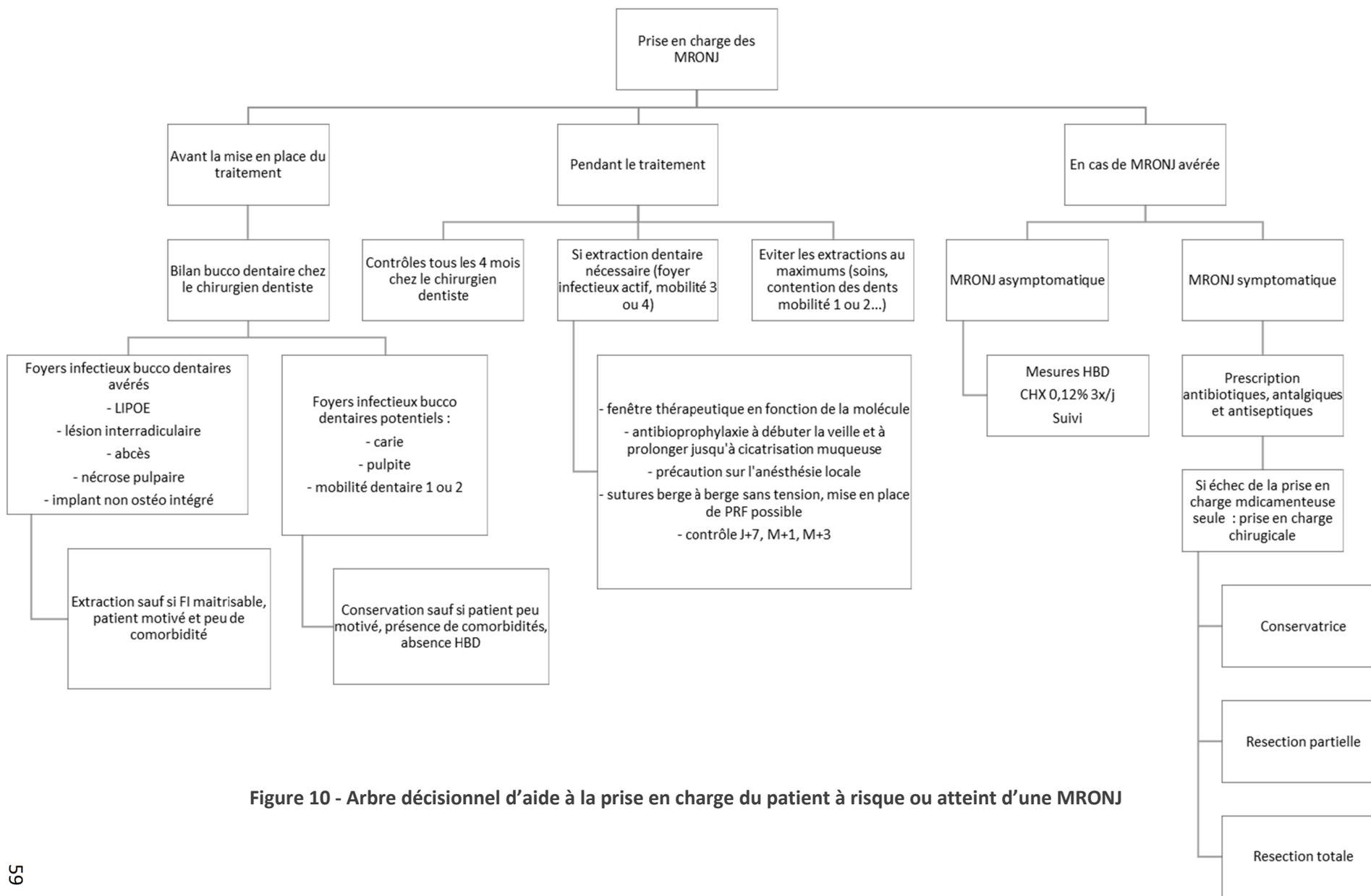


Figure 10 - Arbre décisionnel d'aide à la prise en charge du patient à risque ou atteint d'une MRONJ

VI. Discussion et conclusion

Ce travail avait pour objet de faire le point actuel des effets indésirables des traitements anti-résorptifs osseux, qui ont pour effet principal d'induire des ostéo-chimio-nécrose des maxillaires (ONM).

Depuis la première description d'une ONM liée aux biphosphonates en 2000, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'une multitude de médicaments aux effets anti résorptifs et anti angiogéniques, regroupés dans la catégorie des thérapies ciblées. Tous ont en commun d'agir à différentes étapes des voies de la signalisation cellulaire et d'inhiber le transport intra cellulaire ; ce sont pour la plupart des anticorps monoclonaux humanisés.

Nous allons distinguer ainsi 5 mécanismes d'action intra cellulaire :

- les molécules anti RANK L ;
- les molécules anti VEGF et les récepteurs leurres de VEGF ;
- les molécules inhibitrices des Tyrosine Kinases ;
- les molécules inhibitrices de la voie mTOR .

Dans ce travail, nous avons tenté de mener une revue la plus exhaustive possible des cas d'ONM liés à ces thérapeutiques et rapportés dans la littérature au cours des 5 dernières années.

Les anti RANK L (denosumab) sont les molécules avec les effets secondaires les mieux décrits et nous avons retrouvé 19 études menées entre 2014 et 2018.

Concernant les antis VEGF, nous avons retrouvé 3 études ou séries cliniques liées à l'usage du bevacizumab, 4 revues concernant les inhibiteurs de la TK et 3 séries concernant les inhibiteurs de la voie mTOR.

Les séries cliniques rapportées ne permettent pas de calculer précisément la prévalence des ONM chez les patients traités, car il s'agit pour la plupart de séries cliniques. Toutefois une appréciation générale dans les séries rapportées chez des populations de patients traités, fait état d'une prévalence moyenne comprise entre 1 et 5%. De la même manière, il n'est pas possible à ce jour de préciser voire de caractériser précisément le patient à risque de développer une ONM.

Il apparait ainsi que toutes les thérapies ciblées sont susceptibles de complications à type d'ONM quelle que soit la voie de signalisation cellulaire impliquée (anti RANKL, anti VEGF, inhibiteur de la TK ou de la voie mTOR).

La thérapeutique curative de l'ONM une fois la lésion établie fait l'objet de différentes recommandations que nous avons passées en revue, mais qui associent des thérapeutiques médicales et chirurgicales et un suivi long au succès inconstant. L'ONM est une affection chronique dont l'évolution est souvent émaillée de récives avec des complications fonctionnelles importantes.

La thérapeutique et les mesures préventives avant la mise en route des traitements sont essentielles, en particulier le fait de minimiser les traumatismes tissulaires lorsque des gestes thérapeutiques sont nécessaires (avulsions, anesthésie locales)

Du fait de l'avènement des chimiothérapies orales de 2^{ème} et 3^{ème} ligne qui comportent souvent ces traitements anti-angiogéniques, le nombre de patients à risque de développer des ONM sera en expansion dans les années à venir. Aussi est-il particulièrement important d'être informé du risque et des mesures préventives à mettre en œuvre en pratique quotidienne.

VII. Bibliographie

1. 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.* sept 2003;61(9):1115-7.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* oct 2014;72(10):1938-56.
3. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiol Bethesda Md.* mai 2016;31(3):233-45.
4. Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review. *Oral Oncol.* oct 2012;48(10):938-47.
5. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 2007;22(10):1479-91.
6. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol.* août 2012;35(4):386-92.
7. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig.* juin 2010;14(3):271-84.
8. Allen MR, Kubek DJ, Burr DB. Cancer treatment dosing regimens of zoledronic acid result in near-complete suppression of mandible intracortical bone remodeling in beagle dogs. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* janv 2010;25(1):98-105.
9. Palaska PK, Cartos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *The Oncologist.* nov 2009;14(11):1154-66.
10. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mai 2009;67(5 Suppl):71-4.
11. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2010;28(35):5132-9.
12. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet Lond Engl.* 5 mars 2011;377(9768):813-22.

13. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2008;26(24):4037-8.
14. Dişel U, Beşen AA, Özyılkan Ö, Er E, Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol*. févr 2012;48(2):e2-3.
15. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2008;19(12):2091-2.
16. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot M-J, et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone*. janv 2014;58:103-7.
17. Serra E, Paolantonio M, Spoto G, Mastrangelo F, Tetè S, Dolci M. Bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Immunopathol Pharmacol*. déc 2009;22(4):1121-3.
18. Katsenos S, Christophylakis C, Psathakis K. Osteonecrosis of the jaw in a patient with advanced non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab. *Arch Bronconeumol*. juin 2012;48(6):218-9.
19. Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior G de, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. juin 2013;115(6):e32-36.
20. Sato M, Ono F, Yamamura A, Onochi S. [A case of osteonecrosis of the jaw during treatment by bevacizumab for sigmoid colon cancer]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol*. avr 2013;110(4):655-9.
21. Magremanne M, Lahon M, De Ceulaer J, Reyckler H. Unusual bevacizumab-related complication of an oral infection. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. janv 2013;71(1):53-5.
22. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*. janv 2009;44(1):173-5.
23. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. mars 2011;15(1):63-6.
24. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. mars 2012;113(3):e1-3.
25. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. févr 2012;113(2):234-8.
26. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. sept 2013;71(9):1532-40.

27. Fusco V, Porta C, Saia G, Paglino C, Bettini G, Scoletta M, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*. août 2015;13(4):287-94.
28. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. oct 2010;110(4):463-9.
29. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. juill 2012;16(7):952-7.
30. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R, Mecca C, Fanchini L, Zanini M, et al. Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori*. 11 nov 2016;102(Suppl. 2).
31. Antonuzzo L, Lunghi A, Giommoni E, Brugia M, Di Costanzo F. Regorafenib Also Can Cause Osteonecrosis of the Jaw. *J Natl Cancer Inst*. avr 2016;108(4).
32. Beuselink B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer*. 6 nov 2012;107(10):1665-71.
33. Garuti F, Camelli V, Spinardi L, Bucci L, Trevisani F. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori*. 11 nov 2016;102(Suppl. 2).
34. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2012;23(5):1341-7.
35. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2007;18(12):2015-9.
36. VIDAL - Déno-sumab [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23275/denosumab/>
37. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. nov 2018;10(11):209-23.
38. Gingras D, Béliveau R. L'angiogenèse tumorale: une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse. *MS Médecine Sci Rev Pap* ISSN 0767-0974 1997 Vol 13 N° 12 P1428-35 [Internet]. 1997 [cité 9 juin 2019]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/574>
39. VEGF [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/480/1997_6-7_886.pdf?sequence=5

40. 1. Anticorps monoclonaux: attaque des anticorps contre le cancer | Interpharma Centre didactique en biotechnologie [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3066-1-anticorps-monoclonaux-attaque-des-anticorps-contre-le-cancer>
41. VIDAL - Bévacizumab [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22676/bevacizumab/>
42. VIDAL - Ranibizumab [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22876/ranibizumab/>
43. Aflibercept [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/biologics/21c2c25487b9f30af6c4a9f6f10b09b2.html>
44. VIDAL - Aflibercept [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23593/aflibercept/>
45. Inhibiteurs de Protéines Kinases [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-proteines-kinases>
46. VIDAL - Sorafénib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22816/sorafenib/>
47. VIDAL - Sunitinib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22814/sunitinib/>
48. VIDAL - Cabozantinib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/24944/cabozantinib/>
49. VIDAL - Erlotinib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22703/erlotinib/>
50. VIDAL - Axitinib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23589/axitinib/>
51. VIDAL - Pégaptanib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22822/pegaptanib/>
52. VIDAL - Pazopanib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23316/pazopanib/>
53. VIDAL - Vandétanib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23472/vandetanib/>
54. VIDAL - Régorafénib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23591/regorafenib/>
55. VIDAL - Imatinib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/21810/imatinib/>

56. VIDAL - Dasatinib [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22872/dasatinib/>
57. mTOR [Internet]. Physiologie et Médecine Expérimentale du cœur et des muscles – PHYMEDEXP. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://u1046.edu.umontpellier.fr/163-2/abrege-des-proteines-musculaires/mTOR/>
58. VIDAL - Temsirolimus [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22939/temsirolimus/>
59. VIDAL - évérolimus [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22714/everolimus/>
60. Antonuzzo L, Lunghi A, Petreni P, Brugia M, Laffi A, Giommoni E, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Angiogenesis inhibitors: A Revival of a Rare but Serious Side Effect. *Curr Med Chem.* 2017;24(28):3068-76.
61. Beuzebec P, Scholl S. Prevention of Bone Metastases in Breast Cancer Patients. *Therapeutic Perspectives. J Clin Med.* 9 mai 2014;3(2):521-36.
62. Boleto G, Dramé M, Lambrecht I, Eschard J-P, Salmon J-H. Disease-modifying anti-rheumatic drug effect of denosumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol.* août 2017;36(8):1699-706.
63. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res.* mars 2016;27(3):367-75.
64. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol Lond Engl.* févr 2014;10(2):257-75.
65. Capozzi A, Lello S, Pontecorvi A. The inhibition of RANK-ligand in the management of postmenopausal osteoporosis and related fractures: the role of denosumab. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* juin 2014;30(6):403-8.
66. Costa AG, Bilezikian JP. How Long to Treat with Denosumab. *Curr Osteoporos Rep.* déc 2015;13(6):415-20.
67. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 18 nov 2014;161(10):711-23.
68. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Morel A, Dramé M, Trenque T. Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2017;73(5):517-23.
69. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf.* févr 2014;13(2):247-53.
70. Domschke C, Schuetz F. Side effects of bone-targeted therapies in advanced breast cancer. *Breast Care Basel Switz.* oct 2014;9(5):332-6.

71. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2016;15(7):925-35.
72. Hellstein J. Osteochemonecrosis: an overview. *Head Neck Pathol.* déc 2014;8(4):482-90.
73. Irelli A, Cocciolone V, Cannita K, Zugaro L, Di Staso M, Lanfiuti Baldi P, et al. Bone targeted therapy for preventing skeletal-related events in metastatic breast cancer. *Bone.* 2016;87:169-75.
74. Ji X, Chen X, Yu X. MicroRNAs in Osteoclastogenesis and Function: Potential Therapeutic Targets for Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 9 mars 2016;17(3):349.
75. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* avr 2015;94(4):534-9.
76. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mars 2016;27(3):853-9.
77. Kim KM, Rhee Y, Kwon Y-D, Kwon T-G, Lee JK, Kim D-Y. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab.* nov 2015;22(4):151-65.
78. Kim SY, Ok HG, Birkenmaier C, Kim KH. Can denosumab be a substitute, competitor, or complement to bisphosphonates? *Korean J Pain.* avr 2017;30(2):86-92.
79. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 9 oct 2018;
80. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *BioMed Res Int.* 2018;2018:8071579.
81. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol.* août 2017;13(4):266-76.
82. Poubel VL do N, Silva CAB, Mezzomo LAM, De Luca Canto G, Rivero ERC. The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* févr 2018;46(2):245-56.
83. Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, Arriba L de, Hernández G. New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(5):385-93.
84. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* mars 2015;43(2):290-3.

85. Rugani P, Walter C, Kirnbauer B, Acham S, Begus-Nahrman Y, Jakse N. Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma. *Dent J.* 27 sept 2016;4(4).
86. Thomas C, Bartsch G, Walter C, Borgmann H, Brandt MP, Höfner T, et al. Advantages and Disadvantages of Bone Protective Agents in Metastatic Prostate Cancer: Lessons Learned. *Dent J.* 19 août 2016;4(3).
87. Wat WZM. Current Controversies on the Pathogenesis of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dent J.* 28 oct 2016;4(4).
88. 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.* janv 2017;35(1):6-19.
89. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mai 2010;68(5):959-63.
90. Epidemiology | International Osteoporosis Foundation [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.iofbonehealth.org/epidemiology>
91. Xgeva | European Medicines Agency [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>
92. Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* nov 2010;21(11):1963-4.
93. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst.* 2 févr 2011;103(3):232-40.
94. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, Cavalli T, Masi L, Falchetti A, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci Elite Ed.* 1 janv 2011;3:364-70.
95. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* août 2010;136(8):1117-24.
96. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2010;122(1):181-8.
97. Salort-Llorca C, Mínguez-Serra M-P, Silvestre-Donat F-J. Maxillary osteonecrosis associated to antiangiogenic drugs. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 1 mars 2011;16(2):e137-138.
98. Tempia Valenta G, Marino R, Erovigni F, Pentenero M, Gandolfo S. Mandibular osteonecrosis related to cabozantinib. *Oral Dis.* 1 sept 2012;18:40-40.
99. Marino R, Orlandi F, Arecco F, Gandolfo S, Pentenero M. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J.* 2015;60(4):528-31.

100. Abel Mahedi Mohamed H, Nielsen CEN, Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* févr 2018;125(2):157-63.
101. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol.* 1 févr 2017;6(2):255-7.
102. Jung T-Y. Osteonecrosis of jaw after antiangiogenic agent administration in a renal cell carcinoma patient. *Oral Maxillofac Surg Cases.* 1 juin 2017;3(2):27-33.
103. Toxicités buccales des médicaments [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.editionsmdp.fr/boutique/livres/G10959/toxicites-buccales-des-medicaments.html>
104. Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-médicaments-antirésorbeurs...VF-juillet-2013.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-m%C3%A9dicaments-antir%C3%A9sorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>
105. Prevention of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Patients on Bisphosphonate Therapies. 2010;31.
106. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 1939. nov 2011;142(11):1243-51.
107. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw [Internet]. SDCEP. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.sdcep.org.uk/published-guidance/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw/>
108. Bisphosphonates: use and safety [Internet]. GOV.UK. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/bisphosphonates-use-and-safety>
109. Magremanne M, Aubert C, Vervaet C, Dufrasne L, Evrard L, Daelemans P. [Osteochemonecrosis of the jaws and bisphosphonates: a case report and literature review]. *Rev Med Brux.* oct 2007;28(5):453-8.
110. Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* nov 2015;21(8):927-36.
111. Al Hadi H, Smerdon GR, Fox SW. Hyperbaric oxygen therapy accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation. *J Dent.* mars 2015;43(3):382-8.
112. 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 Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* juill 2012;70(7):1573-83.
113. 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.* août 2016;31(6):1261-72.

114. Najm SA, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel J-P, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point. Médecine Buccale Chir Buccale. 2008;14(1):5-18.
115. Use of platelet-rich plasma in the management of oral biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240798>

**ARRONDEAU Mathilde - THERAPIES CIBLEES INDUISANT DES
OSTEOCHIMIONECROSES DES MAXILLAIRES :
REVUE DE LA LITTERATURE ET PROTOCOLE DE SOINS.**

Résumé :

Les traitements inducteurs d'ostéochimionécroses sont de plus en plus nombreux depuis la première description d'un cas de nécrose des maxillaires due aux biphosphonates.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés aux thérapies ciblées et à leurs conséquences sur les maxillaires.

Les thérapies ciblées regroupent plusieurs catégories de médicaments aux mécanismes d'action intracellulaires différents (les molécules anti RANK L ;les molécules anti VEGF et les récepteurs leurres de VEGF ;les molécules inhibitrices des Tyrosine Kinases ;les molécules inhibitrices de la voie mTOR).

Nous avons identifié et étudié ces molécules au travers d'une revue de la littérature.

La deuxième partie de ce travail se concentre sur les alternatives thérapeutiques à notre disposition, de la prévention au traitement de l'ostéochimionécrose des maxillaires.

Mots clés :

- Ostéonécroses
- Thérapies ciblées
- Revue de la littérature

Jury :

**President
Assesseurs**

**Monsieur le Professeur Pierre FARGE
Madame le Docteur Anne-Gaëlle CHAUX
Monsieur le Docteur Arnaud LAFON
Monsieur le Docteur Stéphane VIENNOT
Madame le Docteur Maud GRAMMATICA**

Adresse de l'auteur :

**Mathilde ARRONDEAU
11 Rue Port du Temple 69002 LYON**