



HAL
open science

Étude clinique rétrospective des ostéochimionécroses des maxillaires induite par le Dénosumab

Aurélie Gallois

► **To cite this version:**

Aurélie Gallois. Étude clinique rétrospective des ostéochimionécroses des maxillaires induite par le Dénosumab. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932026

HAL Id: hal-01932026

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932026>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

**UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE D'ODONTOLOGIE**

Année 2017

N° 9461

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par Aurélie GALLOIS

Née le 12 avril 1992 à Bar-Le-Duc (Meuse)

<p>Étude clinique rétrospective sur l'ostéochimionécrose des maxillaires induite par le Dénosumab</p>
--

Présentée et soutenue publiquement le 13 mars 2017

Examineurs de la thèse :

Pr P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
<u>Dr B. PHULPIN</u>	Maître de Conférences des Universités	Directeur de Thèse
Dr J. GUILLET-THIBAUT	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr G. DOLIVET	Praticien spécialisé de CLCC	Juge
Dr V. MASSARD	Praticien de CLCC	Juge

« Par délibération en date du 11 décembre 1972, la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation »

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG – Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme DROZ Dominique	Maître de Conférences *
	Mme JAGER Stéphanie	Maître de Conférences *
	M. PREVOST Jacques	Maître de Conférences
	Mme HERNANDEZ Magali	Assistante *
	M. LEFAURE Quentin	Assistant
	M. MERCIER Thomas	Assistant *
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme FILLEUL Marie Pierryle	Professeur des Universités *
	M. EGLOFF Benoît	Maître de Conférences *
	Mme GREGOIRE Johanne	Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme CLEMENT Céline	Maître de Conférences *
	Mme LACZNY Emily	Assistante
	Mme NASREDDINE Greyce	Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. AMBROSINI Pascal	Professeur des Universités *
	Mme BISSON Catherine	Maître de Conférences *
	M. JOSEPH David	Maître de Conférences *
	M. PENAUD Jacques	Maître de Conférences
	Mme MAYER-COUPIN Florence	Assistante
	Mme PAOLI Nathalie	Assistante *
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation	Mme GUILLET-THIBAUT Julie	Maître de Conférences *
	M. BRAVETTI Pierre	Maître de Conférences
	Mme PHULPIN Bérengère	Maître de Conférences *
	M. DELAITRE Bruno	Assistant
	Mme KICHENBRAND Charlene	Assistante *
	Mme NACHIT Myriam	Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. YASUKAWA Kazutoyo	Maître de Conférences *
	M. MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des Universités *
	Mme EGLOFF Claire	Assistante*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. MORTIER Éric	Maître de Conférences *
	M. AMORY Christophe	Maître de Conférences
	M. BALTHAZARD Rémy	Maître de Conférences *
	M. ENGELS-DEUTSCH Marc	Maître de Conférences
	M. GEVREY Alexis	Assistant
	Mme GEBHARD Cécile	Assistante
	M. VINCENT Marin	Maître de Conférences Associé
	M. DE MARCH Pascal	Maître de Conférences
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. SCHOUVER Jacques	Maître de Conférences
	Mme VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences *
	Mme CORNE Pascale	Maître de Conférences Associé *
	M. GILLET Marc	Assistant
	M. HIRTZ Pierre	Assistant *
	M. KANNENGIESSER François	Assistant
	Mme MOEHREL Bethsabée	Assistante*
	M. VUILLAUME Florian	Assistant
	Mme STRAZIELLE Catherine	Professeur des Universités *
	Mme MOBY Vanessa (Stutzmann)	Maître de Conférences *
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	M. SALOMON Jean-Pierre	Maître de Conférences
	M. HARLE Guillaume	Assistant Associé

Souligné : responsable de la sous-section

* temps plein

Mis à jour le 16.11.2016

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

Vice-Doyen au budget et aux affaires hospitalières

Habilité à diriger des Recherches

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Responsable de la Sous-section : Parodontologie

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la direction de cette thèse.

Nous vous remercions de l'écoute et de la sympathie dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de nos études et pour le savoir que vous nous avez délivré.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le docteur Bérengère PHULPIN

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine

Ancien Assistant hospitalo- universitaire

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Nous vous sommes reconnaissants de la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de présider cette thèse.

Nous vous remercions de l'écoute, de la sympathie et de la patience dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de nos études et pour le savoir que vous nous avez délivré.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le docteur GUILLET Julie

Docteur en chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en chirurgie orale

Maître de Conférences des Universités- Praticien Hospitalier

Ancien interne en chirurgie orale

Ancien assistant hospitalo-universitaire

Responsable de la Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique,
Anesthésiologie et réanimation.

Nous apprécions l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il vous soit témoigné notre profonde reconnaissance pour votre savoir et pour toutes les connaissances que vous nous avez enseignées.

Trouvez ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de toute notre estime.

A NOTRE JUGE

Monsieur le docteur en médecine Gilles DOLIVET

Praticien spécialiste des centres de lutte contre le cancer

Chirurgien cervico-faciale

Habilité à Diriger des Recherches au Centre de Recherche en Automatique de Nancy

Chef du département de chirurgie oncologique de l'ICL.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos enseignements au cours de notre cursus ont été précieux.

Nous vous remercions du temps consacré à la lecture de cette thèse.

Permettez nous d'exprimer ici toute notre reconnaissance et nos remerciements.

A NOTRE JUGE

Monsieur le docteur en médecine Vincent MASSARD

Chef de clinique assistant du département d'oncologie médicale de l'ICL, spécialisé en cancer du sein et tumeurs urologiques.

Nous apprécions l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il vous soit témoigné notre profonde reconnaissance pour votre savoir et pour toutes les connaissances que vous nous avez enseignées.

Trouvez ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de toute notre estime.

À mes parents

Vous sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, vous qui m'avez tout appris et qui m'avez toujours soutenue dans les bons comme les mauvais moments. Aucun mots ne peut refléter à quel point je vous aime.

À mon petit frère

Je te souhaite toi aussi te trouver ta voie, tu as toute ma confiance et tu le sais je suis là, tu pourras toujours compter sur moi.

À mon papi

J'espère que tu es fière de moi! Toi qui m'a encouragé, Qui a toujours suivi mon parcours jusqu'à faire le cobaye. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

Michael

Toi qui partage ma vie depuis plus de 7ans, qui as survécu à ma P1 et à mes sautes d'humeurs qui ont accompagné ainsi qu'aux stress de tous les examens! Ce travail annonce officiellement ta tranquillité. Tu m'as poussé à me surpasser et à croire en moi, pour tout ce que tu m'apportes tous les jours, un grand merci. Je t'aime.

À Charlotte, Calypso, Pauline et Emeline

Les copines de toujours, mes bouffées d'oxygènes, les points de repères. Toi ma Chachou, toujours là pour les amies. Je te souhaite le plus grand des courages pour le jour ou un mini moi sera en fabrication! Toi Pauline, nous ne sommes plus porte à porte, mais tu ne te débarasseras pas de moi si facilement. Toi Emeline qui nous fait voyager et toi Caly qui nous montre la voie.

À Mélanie

Ma sudienne adorée, toujours là malgré les années, mon rayon de soleil migré dans le grand nord.

À Audrey , Cynthia, Natacha, Margaux, vous les filles

Qui êtes là depuis la P2 voir un peu avant, qui avez clairement illuminé mes années fac. Toi Audrey, sans qui le CSCT n'aurait pas été une partie de plaisir, pour toutes ces soirées révisions (et sushi). Toi Cynthia, ma coloriste préférée (la confiance passe aussi dans les cheveux) la reine des desserts ou presque. Toi ma blondinette vosgienne préférée pour la confiance que tu insuffles et toi Nat pour tous ces fous rire. Bref ,vous que j'aime très très fort!!

À Caroline, Marion, Antoine, Julien

Les amis de Michaël devenus mes amis, pour toutes ces soirées indispensables à la décompression. Tout particulièrement à toi Caro, qui je crois est la plus fidèle et ancienne patiente, je te promet de faire en sorte que tu aies le plus beau des sourires jusqu'à tes 90 ans! Et à Marion pour les aller-retour Verdunois, riches en blablatage =)!

À Anne, Renaud, Laure-Anne, Marion, Louis, Alexandre, François, Vincent, Elise, Pauline, Iris, Thomas, Fred, et tous les autres que j'oublie

Vous qui avez partagé ces années de facultés et de clinique à mes côtés, le stress et les fêtes!

À Julien et Charly

Mes prothésistes préférés, pour vous ce n'est que le début !!

À Laurent

Sans toi je n'en serais peut-être pas là aujourd'hui, toi qui a su me faire aimer ton métier, celui de la passion! Toi qui me fait confiance encore aujourd'hui. Du fond du coeur, un grand merci.

À Fabien

Toi, qui m'a adopté et qui est là pour moi tous les jours, merci! Qui me rassure aussi, on peut être dentiste et avoir du temps pour ses enfants!

À Pierre,

Merci pour cette formation à la réalité, les choses ont été beaucoup plus simple une fois devenue "grande". Tu m'as beaucoup appris, mais je dois avouer qu'il y a encore un peu de travail pour me faire aimer l'endodontie!

À Céline

Pour avoir pris du temps, et avoir lu toutes ces pages avec la plus grande des attentions merci.

Table des matières

Glossaire.....	14
Introduction	15
1. Dénosumab : présentation, indications et prescriptions.....	16
1.1. Pharmacologie du Dénosumab.....	16
1.1.1 Présentation.....	16
1.1.2 Posologie et administration du Dénosumab	17
1.1.3 Pharmacocinétique :	18
1.1.4 Pharmacodynamique.....	20
1.2. Indications :	21
1.2.1 Prescription dans le cadre de l'ostéoporose	21
1.2.2 Prescription dans le cadre de la maladie de Paget (15).....	25
1.2.3 Prescription en cancérologie	29
1.2.4 Tumeurs osseuses à cellules géantes (TCGO).	31
1.3 Contre-indications :	33
1.4. Système RANK/RANKL – Action du dénosumab.....	34
1.4.1 Le cycle de remodelage osseux physiologique.....	34
1.4.2 Le cycle de remodelage pathologique	37
1.4.3 L'action du dénosumab.....	38
1.5 Conclusion	39
2/ Les principaux effets secondaires de la molécule	40
2.1 Hypocalcémies.....	40
2.1.1 Définition.....	40
2.1.2 Traitement.....	40

2.1.3	Épidémiologie.....	41
2.2	Hypersensibilité.....	43
2.2.1	Définition.....	43
2.2.2	Traitements.....	43
2.2.3	Épidémiologie.....	44
2.3	Effets secondaires cutanées.....	44
2.3.1	Définition.....	44
2.3.2	Traitements.....	45
2.3.3	Épidémiologie.....	46
2.4	Fractures atypiques du fémur	47
2.4.1	Définition.....	47
2.4.2	Traitements.....	48
2.4.3	Épidémiologie.....	50
2.5	Ostéochimionécroses de la mâchoire	51
2.5.1	Définition (72).....	51
2.5.2	Facteurs associés.....	56
2.5.2.1	La durée et la posologie du dénosumab.....	56
2.5.2.2	Les facteurs de risques systémiques.....	56
2.5.2.3	Facteur de risques locaux.....	57
2.5.3	Traitements	58
2.5.4	Épidémiologie.....	63
2.5.6	Présentation de quelques cas.....	65
2.5.6.1	Patient n°1.....	65
2.5.6.2	Patient n°2.....	69
2.6	Conclusion.....	75
3.	Étude clinique.....	77
3.1	Présentation de l'étude : Méthode et patients	77
3.1.1	Critères d'inclusions	77

3.1.2 Critères d'exclusions.....	<u>77</u>
3.1.3 Méthodologie de relevé des données.....	<u>77</u>
3.1.4 Objectif de l'étude.....	<u>79</u>
3.1.5 Méthodologie statistique	<u>79</u>
3.1.6 Description de la population.....	<u>80</u>
3.1.6.1 Âge des patients	<u>80</u>
3.1.6.2 Traitement antérieur par bisphosphonate	<u>80</u>
3.1.6.3 Traitement concomitants et comorbidités.....	<u>80</u>
3.1.6.4 Mise en état bucco-dentaires initiale.....	<u>81</u>
3.1.6.5 Hygiène bucco-dentaire.....	<u>81</u>
3.1.7 : Facteurs pronostics d'ostéochimionécrose.....	<u>83</u>
3.1.7.1 Temps de suivi des patients.....	<u>83</u>
3.1.7.2 Ostéochimionécroses.....	<u>83</u>
3.1.7.3 Données non évaluées.....	<u>87</u>
3.1.7.4 Données non significatives.....	<u>87</u>
3.1.7.5 Donnée significative	<u>87</u>
3.2 Discussion.....	<u>91</u>
3.2.1 Méthodologie de l'étude.....	<u>91</u>
3.2.2 Inclusion et exclusion.....	<u>91</u>
3.2.3 Résultats	<u>91</u>
3.2.3.1 Taux de nécrose comparé aux resultats de la littérature.....	<u>91</u>
3.2.3.2 Résultats des données croisées.....	<u>92</u>
Conclusion.....	<u>94</u>
Index des Figures.....	<u>96</u>
Index des tables.....	<u>99</u>
Bibliographie.....	<u>100</u>

Glossaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

RANK : Receptor Activator of NK-kB

RANK-L : Receptor Activator of NK-kB Ligand

CTx : Télopeptide C-terminal

Ntx : Télopeptide N-terminal

uNTX : Teloepptide N-terminal urinaire

Cr : Créatinine

TNF : Tumor necrosis factor

OPG : Ostéoprotégérine

IMC : Indice de Masse Corporel

PGR : Plan de Gestion des Risques

DMO : Densité Minéral osseuse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SFSCMFCO : Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale

DXA : Ostéodensitométrie biphotonique

TCGO : Tumeur Osseuse à Cellules Géantes

M-CSF : Macrophage Colony-stimulating Factor

HDSS : *Score Hyperhidrosis Disease Severity Scale*

HAS : Haute Autorité de santé

OCN : Ostéochimionécrose

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé

AAOMS : *American Association ad Oral and maxillofacial Surgeons*

ICL : Institut de Cancerologie de Lorraine

mTOR : *Mammalian target of rapamycin.*

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

PSA : *Prostate Specific Antigen*

HR : *Hazard ratio*

Introduction

Depuis peu est arrivé sur le marché français le dénosumab, anticorps monoclonal indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, chirurgies osseuses.) et les traitements des métastases osseuses faisant suite aux tumeurs solides. Son utilisation est actuellement en pleine expansion au détriment des bisphosphonates. Toutefois, ce traitement entraîne aussi des effets secondaires au niveau de la cavité buccale et expose les patients au risque d'ostéochimionécroses (OCN) des maxillaires.

Les premiers cas d'OCN ont été décrit en 2003 par Marx, chez des patients traités par bisphosphonates. Cette complication, caractérisée par la mise à nue d'os nécrotique depuis plus de 8 semaines était connue. Les recommandations en vigueur pour ces molécules ont été appliquées pour le dénosumab, dès sa mise sur le marché.

Après avoir détaillé les indications et les effets secondaires du dénosumab. Nous présenterons ici, une étude rétrospective menée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL). 141 dossiers de patients traités par dénosumab entre 2010 et 2015 ont été analysés. L'objectif de cette étude était de comparer la survenue de nécrose et ses facteurs favorisants, à ceux de la littérature.

1. Dénozumab : présentation, indications et prescriptions

1.1. Pharmacologie du Dénozumab

1.1.1 Présentation

Le Dénozumab est actuellement le principe actif de deux spécialités pharmaceutiques commercialisées en France. Il s'agit du Prolia® ayant eu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2010 et du Xgéva® dont l'AMM date de juillet 2011. Le premier est théoriquement prescrit en deuxième intention, en relais des biphosphonates dans le traitement des maladies osseuses ^{1,2}. Le second, dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, chirurgies osseuses ...) et les traitements des métastases osseuses faisant suite aux tumeurs solides. Il aurait une efficacité supérieure à l'acide zolédronique (Zometa®) sur l'évolution des métastases liées à un cancer primitif du sein, de la prostate et du poumon ³. Pour les autres primitifs, aucun avantage clinique n'a pu, à ce jour, être démontré. Mais des essais cliniques actuellement en cours, pourraient étendre son indication chez les adultes et les adolescents ayant des tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables ou dont l'exérèse aurait une morbidité sévère ⁴.

Le Prolia® et l'Xgéva® sont des anti-corps monoclonaux humains de type IgG2. Ils inhibent la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes afin de diminuer la résorption osseuse de l'os cortical et trabéculaire en ayant pour cible le système RANK/RANK-L (Receptor Activator of NK-κB Ligand).

1.1.2 Posologie et administration du Dénosumab

Le Prolia® (Figure1) est administré à raison d'une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois.



Figure 1: Prolia® (source : www.prolia.eu)

L'Xgeva® (Figure 2) est injecté à la dose de 120 mg toutes les 4 semaines. Dans le cadre des tumeurs osseuses à cellules géantes, le fabricant recommande de réaliser des injections de 120 mg à J8 et J15 du premier mois de traitement puis de faire une injection de 120 mg toutes les 4 semaines⁵.

Le Prolia® et l'Xgeva® sont vendus en seringues pré-remplies.



Figure 2: Xgeva® (source : www.xgeva-international.com)



Figure 3: Xgeva® (source : www.xgeva-international.com)

Le dénosumab quel que soit son nom commercial se présente sous la forme d'un liquide limpide, incolore à jaunâtre pouvant contenir des particules protéiniques translucides à blanches. En cas de changement de couleur du produit ou de présence de toutes autres particules, il ne faut pas l'utiliser.

Si une injection ne peut être réalisée, quel'en soit la cause, il conviendra de l'administrer dès que possible, puis le rythme d'une injection par mois devra être à nouveau respecté.

1.1.3 Pharmacocinétique :

Après l'administration en sous-cutanée de 60 mg de Prolia®, la concentration sérique maximale (6 µg/ml) est en moyenne atteinte en 10 jours. Sa demie-vie sérique est de 26 jours ⁶. De ce fait, 6 mois après la dernière injection, pour 53% des patients traités par Prolia® on ne retrouve plus aucune trace du principe actif dans le sang. Aucune modification temps-dépendante ni accumulation sérique n'a été observée lors d'injection sous-cutanée de 60 mg de Prolia® tous les 6 mois. De même il n'a pas été observé de modification de pharmacocinétique liée à la formation d'anticorps antidénosumab. Enfin, ni l'âge, ni le sexe, ni l'origine ethnique ni la gravité de la maladie ostéoporotique du patient n'influencent l'absorption, la distribution et l'élimination du principe actif ⁶.

Après l'injection sous-cutanée de Xgeva®, la biodisponibilité du principe actif est de 62%. Toutefois, dans le cadre de traitements oncologiques, la dose injectée de 120 mg toutes les 4 semaines, entraîne une accumulation sérique. Les concentrations sériques sont alors progressivement multipliées par 2, avant de se stabiliser au sixième mois, sauf pour les patients atteints par une tumeur osseuse à cellules géantes, où les doses supplémentaires du 8^{ème} et 15^{ème} jours, entraînent une concentration sérique multipliée par 2 dès le premier mois de traitement ^{4,5}. Sa demi-vie sérique moyenne est de 28 jours (14-55 jours). De la même manière, une étude des laboratoires Amgen a permis de démontrer que ni l'âge, ni l'origine ethnique, ni le sexe du patient n'influencent sa pharmacinétique ⁶.

Contrairement aux bisphosphonates, le dénosumab ne présente pas de stockage osseux ⁶. En effet, si la demi-vie sérique des bisphosphonates est courte, de quelques heures, sa demi-vie osseuse varie de 5 à 10 ans ^{7,8}. Cette différence de réversibilité confère au dénosumab un net avantage dans la gestion des effets secondaires osseux et dans la nécessité d'une intervention en cours de traitements. Six mois après l'arrêt du traitement par Xgeva® ou Prolia®, quasiment plus aucun effet ne sera visible sur le remodelage osseux, alors qu'il faudrait 5 à 10 ans pour obtenir le même effet avec les bisphosphonates ^{9,10,11,12}.

Par conséquent, le risque de développer une OCN, devrait diminuer et le remodelage osseux se restaurer après l'arrêt du traitement par dénosumab ⁹. Toutefois, des études remettent en cause cette demi-vie, des cas de nécroses imputables au dénosumab, étant apparues bien après 1 mois sans prise. Malan et al ¹¹ ont décrit un cas de nécrose survenue 18 mois après l'arrêt du traitement par Xgeva®, à la suite d'extractions dentaires. Le patient atteint d'un cancer de la prostate avait reçu 120 mg d'Xgeva® pendant 22 mois. Taylor et al ¹⁰ ont, eux, publié un cas de nécrose spontanée, chez un patient traité pour un cancer colorectal, apparu 15 mois après l'arrêt du traitement par dénosumab. Il n'avait reçu que 7 injections de 120 mg de Xgeva®. Ohga et al ⁴ ont décrit un cas d'OCN apparu 7 mois après l'arrêt du traitement par dénosumab.

Le Dénosumab (Prolia® et Xgeva®) étant composé uniquement d'acides aminés et de carbohydrates, il est métabolisé et éliminé par les voies de clairance de l'immunoglobuline, après avoir été dégradé en petits peptides et en acides aminés individuels. Par conséquent les insuffisances rénales et hépatiques n'ont pas d'influence sur son élimination. Ces données ont été confirmées, par une étude clinique menée sur 55 personnes à différents stades d'insuffisances rénales ⁶. Cependant aucune étude n'a été menée sur des insuffisants hépatiques.

1.1.4 Pharmacodynamique

Le CTx (télopeptide C-terminal) sérique est actuellement le marqueur le plus reproductible. Il s'agit de peptides réticulés qui sont produits par la dégradation, lors de l'ostéolyse, des extrémités C-terminales du collagène de type I. Le Ntx (télopeptide N-terminal) est lui issu du clivage des extrémités N-terminales du même collagène. Leurs productions coïncident avec la résorption osseuse. Son taux sérique est alors augmenté entre autre, après la ménopause, après une fracture ou encore en présence d'une maladie de Paget. Son dosage permet d'objectiver l'efficacité d'un traitement anti résorptif. En effet la diminution du taux de résorption osseux s'accompagne d'une diminution de la concentration sérique de CTx et NTx.

Le dosage du CTx peut se faire dans le sérum, par la méthode ELISA ou par chimiluminescence. Les dosages du CTx et Ntx peuvent se faire dans les urines par méthode ELISA. L'objectif des traitements anti résorptifs est de retrouver après traitement des valeurs de références telles que ¹³:

- **Pour le CTx sérique :**
 - Homme : 300-7200 pmol/l (pour ELISA) ; 0,16-0,44 µg/l (chimiluminescence).
 - Femme : 780-2900 pmol/l (pour ELISA) ; 0,16-0,44 µg/l (chimiluminescence).

- **Pour le CTx urinaire :**
 - Homme : 20-400 µg/mmol de créatinine.
 - Femme : 20-408 µg/mmol de créatinine.

- **Pour le Ntx urinaire :**

- Homme : 5-41 nmol/mmol de créatinine.

- Femme : 3-51 nmol/mmol de créatinine.

La prise de Prolia®, entraîne une réduction du taux sérique du télopeptide C-terminal de type 1 (CTx), marqueur de la résorption osseuse, de 87% en 3 jours. Cette baisse du taux de CTx est globalement maintenue entre deux injections ⁶.

En ce qui concerne la prise d'Xgeva®, la pharmacodynamique diffère légèrement. En absence de prise antérieure de biphosphonate, il a été démontré par une étude de phase II, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant des métastases osseuses, une baisse significative des marqueurs sériques de la résorption osseuse. À raison de 120 mg toutes les 4 semaines de Xgeva®, on observe en 1 semaine, une réduction médiane de 82% de uNTX (télopeptide N-terminal urinaire)/Cr (créatinine) et CTx, qui sont des marqueurs de la résorption osseuse. En poursuivant le traitement par Xgeva® (120 mg, toutes les 4 semaines), cette réduction se maintient entre 74 et 82% dans les 2 à 25 semaines qui suivent ⁶.

Des études de phase III, menées chez des patients atteints de cancers avancés antérieurement traités par biphosphonates, ont montré une baisse moyenne de 80% de l'uNTX/Cr entre le 1er et le 3ème mois de traitement par Xgeva® ⁶.

Le protocole d'administration de Xgeva®, dans le cadre de tumeurs osseuses à cellules géantes, permet une réduction de uNTX/Cr et CTx de 80% ⁴ entre le début de l'administration du dénosumab et la 9ème semaine de traitement ⁶.

1.2. Indications :

1.2.1 Prescription dans le cadre de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie squelettique diffuse, qui se caractérise par une faible masse osseuse et une atteinte de la micro-architecture de l'os. Ce dernier devient donc plus fragile, ce qui accroît considérablement le risque de fracture.

On observe chez l'homme, au cours de sa vie, une variation physiologique de la masse osseuse. Elle augmente rapidement au cours de la croissance, puis encore quelques années avant d'atteindre un pic au cours duquel la masse osseuse est maximale. Chez l'homme, il se situe vers 20 ans, puis une perte de masse de 0,5 à 1% par an est observée. Chez la femme, c'est un peu différent. La décroissance de masse débute en général, quelques années avant la ménopause, et est de 1 à 2% pendant environ 10 ans. Au delà de ce délai, la perte de masse osseuse se poursuit mais est de moins en moins rapide jusqu'à atteindre le même rythme que chez l'homme (Figure 3) ^{68,69}.

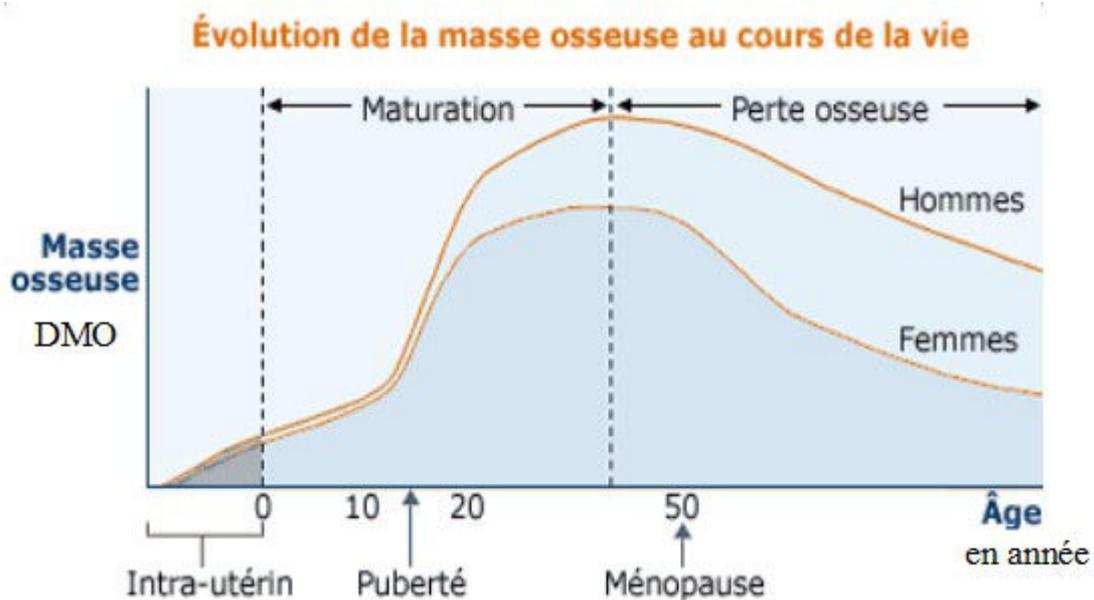


Figure 4: Évolution de la masse osseuse au cours du temps. Graphique adapté de Fordham J. *Osteoporosis: Your Questions Answered*, Churchill Livingstone, Angleterre, 2004, p. 48.

Cette diminution physiologique n'entraîne pas nécessairement de problème pathologique. Hélas chez certains patients, essentiellement ceux dont la masse osseuse maximale est faible, une ostéoporose se constitue. Elle accroît avec l'âge et est d'autant plus importante que les facteurs de risques sont nombreux. Parmi ces derniers on peut citer, l'âge, le tabac, l'alcool, les antécédents familiaux d'ostéoporose (génétique), le sexe féminin, les carences vitamino-calciques, la sédentarité, les faibles poids (IMC faible), la ménopause et toutes pathologies (notamment endocrinienne, ostéogénèse imparfaite...) ou traitements (corticothérapies prolongées...) entraînant une diminution de la masse osseuse.

L'ostéoporose est une pathologie grave, en raison des fractures qu'elle peut entraîner. Ces fractures sont responsables de douleurs, d'impotence, de perte d'autonomie et d'une surmortalité. L'ostéoporose étant liée à l'âge et la population française vieillissante, son pourcentage va s'accroître. Il s'agit depuis 2004 d'un problème de santé publique.

Diagnostic initial :

Le diagnostic de l'ostéoporose se fait par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Il est démontré que le risque de fracture est inversement proportionnel à la DMO. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), a pu à partir de cette mesure, élaborer une classification en 1994 ¹⁴:

- **Normale** : DMO supérieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » ($T - \text{score} > -1$).
- **Ostéopénie** : DMO comprise entre la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » et la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » ($-2,5 < T - \text{score} \leq -1$).
- **Ostéoporose** : DMO inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » ($T - \text{score} \leq -2,5$).

La DMO se mesure grâce à l'ostéodensitométrie biphotonique (ou DXA) sur deux sites distincts (en général il s'agit du rachis lombaire et de l'extrémité supérieure du fémur).

Le traitement médicamenteux a pour but de compenser la fragilité osseuse afin d'éviter les fractures. Il dépend de l'étiologie de l'ostéoporose et des co-morbidités associées. Dans un premier temps il faut toujours faire de la prévention pour limiter le risque de chutes (adapter l'environnement, corriger les troubles visuels...), rechercher et corriger un éventuel déficit en calcium et vitamine D ⁵³.

Un traitement médicamenteux sera systématiquement mis en place, chez les patients ayant déjà eu une fracture liée à l'ostéoporose.

On traitera au cas par cas, ceux qui n'ont jamais eu une fracture ostéoporotique mais qui présentent un T - score $\leq -2,5$, associé à une ou plusieurs des co-morbidités suivantes :

- Âge supérieur à 60 ans.
- Prise de corticoïdes.
- Antécédent de fracture du col du fémur, chez un parent du premier degré.
- Indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 19.
- Ménopause avant 40 ans.

En première intention, lors de la mise en place d'un traitement médicamenteux, il convient de mettre en place un traitement par biphosphonate. Parmi les plus prescrits on peut citer ¹⁶ :

- Aclasta® 5mg (acide zolédronique) à raison d'une perfusion en IV par an.
- Actonel® (acide risédronique) à raison d'un comprimé de 5 mg par jour, ou d'un comprimé de 35mg toutes les semaines ou encore à raison d'un comprimé de 75 mg deux jours consécutifs par mois.
- Actonelcombi® (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880 UI) à raison d'un comprimé toutes les semaines.
- Fosamax® (acide alendronique) à raison d'un comprimé de 10 mg tous les jours ou 70 mg toutes les semaines.

Chez les patients nécessitant un traitement médicamenteux, le Prolia®, ne doit être prescrit qu'en seconde intention, en cas d'échec du premier traitement. Tout comme pour la mise en place du traitement par biphosphonate, il faut éliminer les possibles carences en calcium et vitamine D et instaurer une supplémentation vitamino-calcique si nécessaire. Celle-ci peut tout à fait être prolongée pendant la prise du dénosumab.

Une administration de 60 mg tous les 6 mois a démontré une efficacité dans la prévention des fractures ostéoporotiques mais uniquement en comparaison à des

placebos ⁶, non par rapport aux biphosphonates. Toutefois, on observerait une amélioration de la densité osseuse, avec le dénosumab, supérieure aux biphosphonates ^{2,53}.

1.2.2 Prescription dans le cadre de la maladie de Paget (15)

La maladie de Paget est une maladie osseuse localisée à progression lente. Elle se caractérise par une accélération du remodelage osseux des os atteints, ce qui peut entraîner l'apparition de douleurs ou encore des complications neurologiques ou articulaires mais sans risque vital pour le patient.

La maladie de Paget touche essentiellement les hommes après 40 ans. Son diagnostic se fait radiologiquement à la suite de douleurs et/ou de troubles vasomoteurs. Les déformations (tibia en lame de sabre, hypertrophie crânienne...), quant à elles, apparaissent tardivement et ne sont pas systématiques.

Chez les patients atteints de cette maladie, on retrouvera diverses anomalies osseuses:

- Anomalies de formes : hypertrophie de la pièce osseuse.
- Anomalies de structure : épaissement de la corticale et structure fibrillaire de l'os.
- Anomalies de densité : condensation hétérogène donnant un aspect « ouaté » à l'os (Figure 4 et 5).

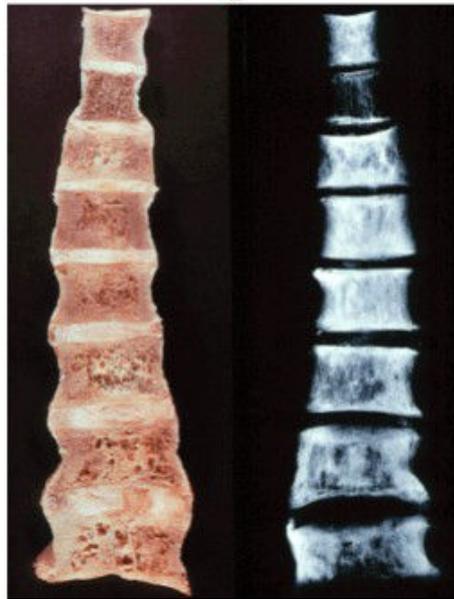


Figure 5: Atteinte de plusieurs vertèbres donnant une condensation osseuse diffuse, hétérogène (source : faculté de médecine de grenoble- Dr JUVIN))

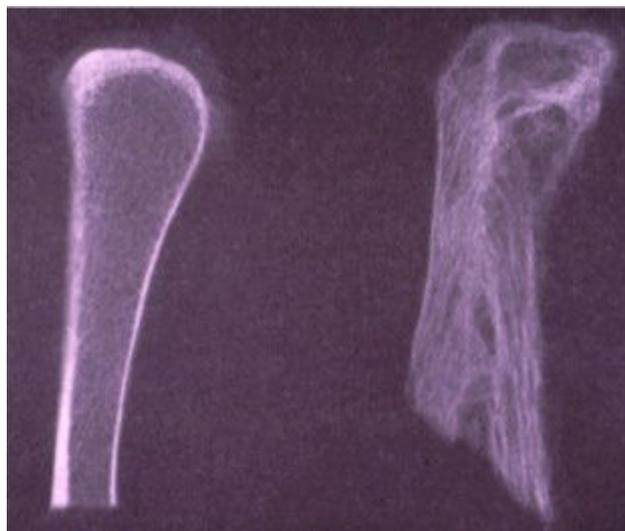


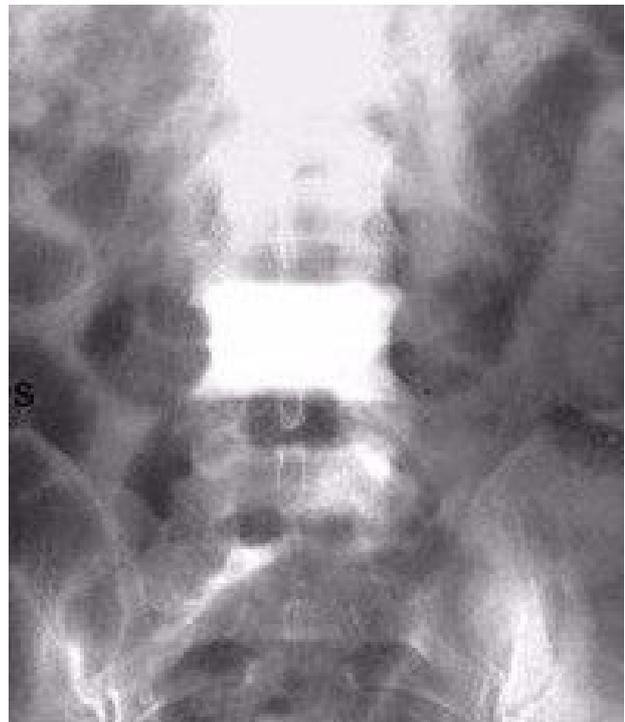
Figure 6: Comparaison entre une trame osseuse normale (à gauche) et la trame osseuse d'un os pagétique (à droite) (source : faculté de médecine de grenoble- Dr JUVIN))

Ces anomalies vont toucher différents os. Certains le sont plus particulièrement, comme par exemple :

- Ceux du bassin (de façon unilatérale).
- Les tibias qui dans les formes avancées prennent une forme caractéristique de « lame de sabre » (Figure 6).
- Les vertèbres, en général, une seule est atteinte, de manière homogène et globale lui donnant un aspect typique dit de « vertèbre ivoire » (figure 7).
- Les os du crâne aboutissant à un épaissement de la voûte et une convexité de la base.



*Figure 7: tibia en lame de sabre
(source : campus numérique UMVF)*



*Figure 8: vertèbre ivoire (source : travaux du
Pf A. EL MAGHRAOUI)*

Le diagnostic se fait essentiellement à l'aide d'imagerie. En complément des radiologies, un examen par scintigraphie osseuse est demandé. Il permet de faire une cartographie osseuse du patient, et de mettre en évidence des atteintes osseuses non visibles à la radiologie. Un examen biologique peut compléter l'imagerie. Dans celui-ci est

demandé le dosage des phosphatases alcalines et des marqueurs de la résorption osseuse dont le Ctx. Ces marqueurs sont augmentés chez les patients atteints par la maladie de Paget. Leur dosage permet de suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements mis en place. Dans le cas particulier où un seul os est atteint, les marqueurs peuvent être normaux.

La maladie de Paget n'entraîne pas de risque vital, il s'agit d'une maladie bénigne qui peut toutefois évoluer. De plus en plus d'os peuvent être touchés, et des complications articulaires liées aux déformations peuvent apparaître. Particulièrement au niveau des hanches, on parle de coxopathie pagétique et des genoux formant un genu varum. L'atteinte de la densité et de la structure osseuse peuvent entraîner des fractures diaphysaires transversales typiques des os longs dites en « bâton de craie ». Des fissures peuvent aussi apparaître aux convexités de ces mêmes os. Plus rarement des complications nerveuses comme des paresthésies et des surdités peuvent survenir lors de compressions nerveuses. Des complications cardiovasculaires favorisées par l'hyper vascularisation des os pagétiques, pouvant donner un hémio-détournement carotidien externe ou des insuffisances cardiaques.

Enfin, des dégénérescences sarcomateuses peuvent se développer sur des os déjà atteints par la maladie de Paget. Il s'agit d'une complication beaucoup plus rare mais qui met en jeu le pronostic vital du patient. En cas d'accroissement des douleurs ou d'aspect radiologique pouvant évoquer une pathologie maligne, il conviendra de réaliser une biopsie pour écarter le diagnostic de sarcome.

Une fois le bilan initial clinique, radiologique et biologique, réalisé, un traitement médicamenteux et/ou chirurgical est mis en place. Il s'agit de prescrire si nécessaire des antalgiques pour gérer les douleurs, associés systématiquement à des anti-résorptifs osseux : bisphosphonates ou dénosumab (Tableau 1). Ils devront être prescrits en même temps que de la vitamine D (800 UI /j) et du Calcium (1 g/j) pour éviter toute hypocalcémie.

Tableau 1: Traitement de la maladie de Paget

Molécules	Dosages et fréquences	Durée
Etidronate	400 mg/j	6 mois
Tiludronate	400 mg/j	3 mois
Pamidronate	Perfusion de 120 ou 180 mg sur 2 à 3 jours	1 perfusion annuelle
Risédronate	30 mg/j	2 mois
Prolia	60mg	Tous les 6mois

L'objectif est de ramener les marqueurs du remodelage osseux à la normale. Le suivi se fait par dosage des marqueurs biologiques : phosphatases alcalines et Ctx tous les 3 à 6 mois. Dès qu'une nouvelle augmentation de ces marqueurs égale ou supérieure à 30% se manifeste, le traitement devra être adapté.

Dans les formes entraînant des déformations osseuses importantes, on complètera le traitement par une intervention chirurgicale. Il peut être nécessaire de réduire des fractures voir de remplacer une articulation par une prothèse (notamment lors d'arthropathies).

1.2.3 Prescription en cancérologie

Les métastases osseuses sont des tumeurs secondaires issues de la migration, par voies lymphatiques ou hématogènes, de cellules cancéreuses, de tumeurs primaires. Les cellules malignes ont la capacité de proliférer à distance et d'échapper au système immunitaire. Les cancers du poumon, du sein, de la prostate, du rein ou de la thyroïde, entraînent plus fréquemment la formation de métastases osseuses que d'autres primitifs ^{17,18,19}.

Lors de la découverte initiale d'une lésion tumorale, un bilan d'extension (en général pet-scan, scintigraphie osseuse, irm...) est réalisé, mais certains signes cliniques peuvent faire suspecter la présence de métastases :

- Des douleurs : principales manifestations symptomatiques de métastases. Elles peuvent être de toutes sortes, diffuses, sporadiques et de n'importe quelle intensité. Elles sont souvent évolutives, et de plus en plus handicapantes.
- Des fractures : elles sont souvent révélatrices des métastases.
- Des hypercalcémies : il s'agit d'une urgence vitale.
- Des compressions neurologiques : il s'agit là aussi d'une urgence surtout lorsque les compressions sont au regard de la queue de cheval. Elles entraînent d'importantes douleurs invalidantes différentes des douleurs osseuses, qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale de type cémostomie.

Les métastases osseuses marquent un tournant dans l'évolution tumorale, souvent péjoratif, qu'elles soient présentes ou non dès le diagnostic. Toutefois, avec les traitements actuels, que ce soit la radiothérapie, les thérapies ciblées, les chimiothérapies ou encore les hormonothérapies, les taux de survie peuvent avoisiner plusieurs dizaines d'années^{17,18}.

Lorsque le diagnostic de la pathologie maligne se fait à partir de la découverte d'une métastase osseuse, il sera nécessaire de rechercher le primitif. Il arrive, parfois, que ce dernier ne soit jamais trouvé.

On distingue deux types de métastases :

- Unique et localisée, permettant si elle est accessible, d'être traitée radicalement par chirurgie et ou radiothérapie.
- Multiples et diffuses, les rendant incurables. On préférera pour ce type de métastases des traitements plus généraux, d'hormonothérapie ou de chimiothérapie.

Pour traiter ces métastases osseuses secondaires, l'Xgeva®, est la molécule la plus prescrite en oncologie à raison de 120 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Le Prolia® a aussi obtenu une autorisation de mise sur la marché, lors de perte

de la densité osseuse liée à un traitement hormono-ablatif prescrit dans la prise en charge d'un cancer de la prostate.

Lors de leurs prescriptions, un traitement concomitant à base de calcium et de vitamine D, doit être instauré, sauf en cas d'hypercalcémie. Les patients doivent recevoir au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour.

En cas d'oubli ou de report d'une injection, celle-ci devra être administrée le plus rapidement possible. Les injections suivantes devront à nouveau être espacées de 4 semaines. Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage de Xgeva®, si tel est le cas, il est préférable de contacter le centre anti-poison.

1.2.4 Tumeurs osseuses à cellules géantes (TCGO).

Le dénosumab a aussi une indication dans les tumeurs osseuses à cellules géantes. Il s'agit de lésions qualifiées de bénignes rares, apparaissant à l'épiphyse des os longs, particulièrement du fémur. Elles touchent essentiellement les adultes entre 20 et 40 ans ^{5,20,21}. Si elles n'ont pas toujours de caractère de malignité, il s'agit de tumeurs agressives à fort de taux de récurrence, qui conduisent souvent à la perte de l'articulation. Seule une biopsie osseuse large permet d'affirmer l'absence totale de malignité. L'anatomopathologie classe les TCGO en trois catégories :

- Bénignes peu agressives.
- Bénignes agressives.
- Malignes (soit d'emblée soit par dégénérescence d'une TCGO bénigne).

Les symptômes cliniques révélateurs d'une telle pathologie sont les mêmes que pour toutes les tumeurs osseuses :

- Douleurs.
- Tuméfactions.
- Crépitements.
- Fractures pathologiques.

Ces tumeurs, quant elles sont dites « calmes », se limitent à l'os sans envahissement des parties molles. Leurs aspects radiologiques sont typiques, on retrouve une lésion radio-claire, lytique pure, ovale ou arrondie parfaitement délimitée par un liseré d'ostéocondensation. On parle de lacunes épiphysio-métaphysaires (Figure 8). Certaines peuvent présenter des cloisons de refend. En phase agressive, il n'est pas rare de constater un envahissement des tissus mous à proximité et le liseré de condensation devient flou.



*Figure 9: Aspect radiologique d'une tumeur osseuse à cellules géantes.
(Source: cours en lignes du Dr B. TOMENO, hôpital Cochin, Paris)*

Les TCGO sont classiquement traitées par curetage-comblement en première intention. Toutefois ce traitement conduit dans 20 à 40 % des cas en moyenne, à des récurrences locales ²². Un traitement par résection, qui conduit au remplacement de l'articulation par une prothèse, est parfois nécessaire lorsqu'un curetage-comblement n'est plus envisageable. Le taux de récurrences est moindre avec ce type de traitement mais ce dernier est beaucoup plus délabrant ^{23,24}.

Chez les patients dont les TCGO ne sont pas résecables (en raison de la proximité de structures vitales) ou pour lesquelles le recours à la chirurgie de résection entraînerait une morbidité sévère, un traitement par Xgeva® est recommandé à raison : de deux doses d'attaques de 120 mg au 8^{ème} et 15^{ème} jour du premier mois de traitement, puis d'une dose de 120 mg à renouveler toutes les 4 semaines ^{5,21,25,26}. De récentes

publications, dont les travaux de Gaston *et al.*²⁵, tendent à recommander la mise en place pendant et après chirurgie d'un traitement par denosumab, afin de réduire le risque de récurrence. Toutefois à ce jour aucune étude randomisée n'a pu prouver son efficacité dans ce cas.

1.3 Contre-indications :

Dans certains cas, il conviendra de prendre des précautions. C'est le cas pour les insuffisants rénaux. Il n'est pas nécessaire chez ces patients d'adapter la posologie. Toutefois en cas d'insuffisance rénale sévère (patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ou dialysés), il faudra mettre en place une surveillance accrue de la calcémie^{6,60}.

Dans d'autres cas, le traitement par dénosumab ne pourra pas être mis en place. Il conviendra alors de choisir une autre molécule^{6,60}.

- En pédiatrie : aucun essai n'a été mené chez les enfants, à l'exception des adolescents (13-17 ans) présentant des tumeurs osseuses à cellules géantes (TCGO) dont le squelette présentait une pleine maturité.
- Lors d'hypersensibilité : Il ne peut être prescrit chez les patients présentant une allergie aux principes actifs ou aux excipients.
- En cas d'hypocalcémie, le traitement devra être suspendu. Ce dernier ne pourra être instauré ou repris qu'après correction de la calcémie.
- En présence d'une lésion non cicatrisée résultant d'une chirurgie bucco-dentaire.
- Lors d'OCN des maxillaires le traitement sera suspendu.
- Xgeva® et Prolia® ne peuvent être prescrits de manière concomitante.
- Xgeva® comme Prolia® ne peuvent être prescrits en même temps qu'un biphosphonate quel qu'il soit.
- Enfin, il ne peut être prescrit chez la femme enceinte, l'innocuité de la molécule n'ayant pu être démontrée à ce jour.

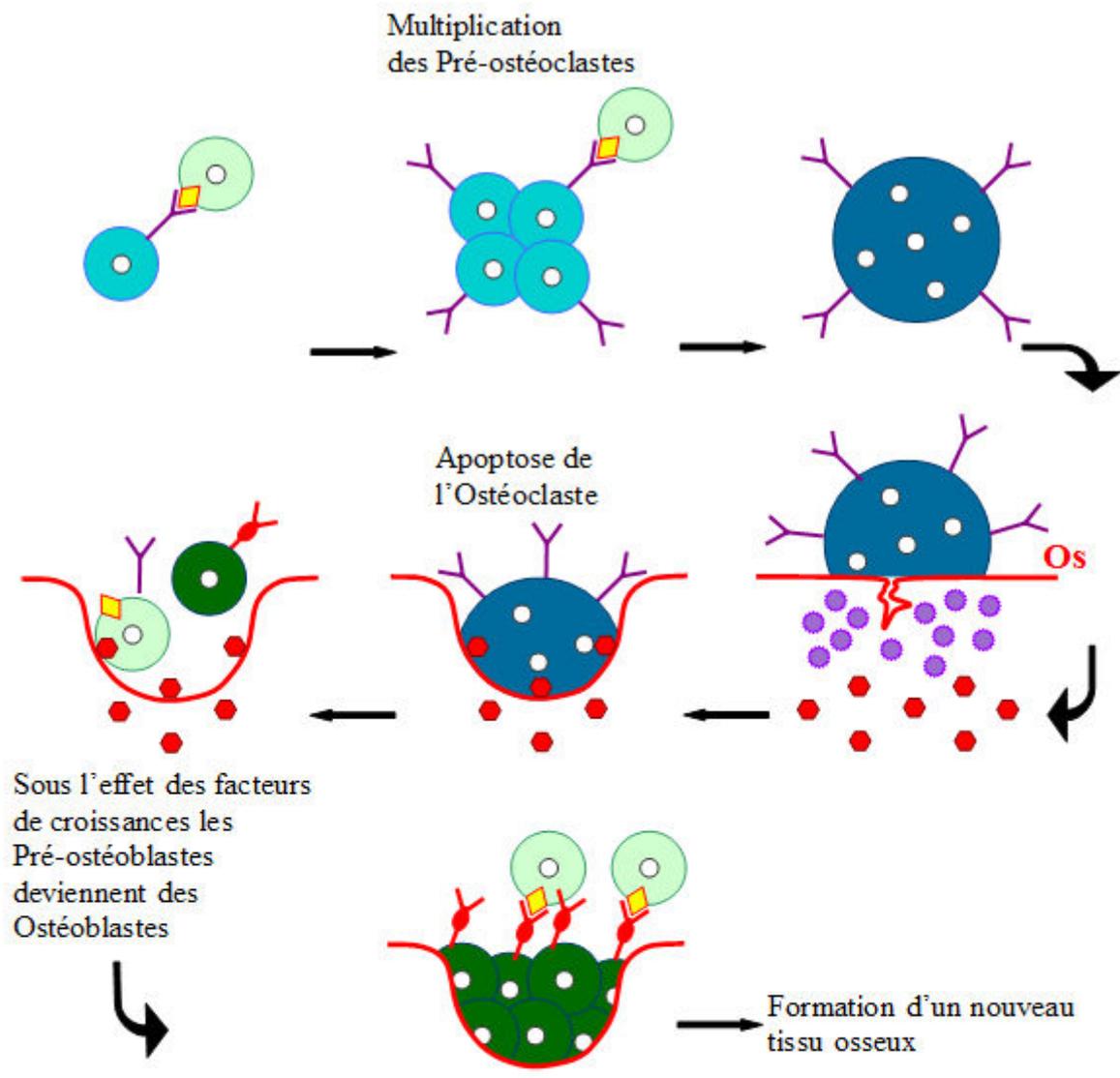
1.4. Système RANK/RANKL – Action du dénosumab

1.4.1 Le cycle de remodelage osseux physiologique

L'os est un tissu vivant qui est en perpétuel remaniement, on parle de remodelage osseux. Dans le tissu osseux, de nombreuses cellules appelées ostéocytes sont présentes. Ces dernières sont reliées entre elles et à des cellules de surface : les cellules bordantes et les cellules de la lignée ostéoblastique. Ce sont de véritables mécanorécepteurs sensibles aux contraintes appliquées à l'os. Les échanges entre ces cellules sont permanents, dès qu'une micro-fissure apparaît à la surface d'une travée, les ostéocytes situés le long du trajet, meurent par apoptose et les échanges inter-cellulaires s'interrompent. Les cellules bordantes vont alors se rétracter, exposant la surface osseuse à remodeler.

Les cellules stromales (cellules souches mésenchymateuses), également présentes dans le tissu osseux, vont alors se différencier en pré-ostéoblastes exprimant le RANK-L (Receptor activator of NF- κ B Ligand). Il s'agit d'une protéine trans-membranaire de la famille des TNF (Tumor necrosis factor), que l'on retrouve dans les tissus osseux et les organes hématopoïétiques. Elle joue un rôle essentiel dans la différenciation ostéoclastique.

Les pré-ostéoclastes qui eux expriment RANK (receptor Activator of NF- κ B), un récepteur membranaire de la famille des récepteurs TNF, de RANK-L, sont attirés et viennent s'arrimer aux pré-ostéoblastes (Figure 9)^{27, 28, 29}.



LEGENDE :

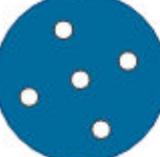
- | | |
|--|---|
|  Pré-ostéoblaste |  RANK |
|  Ostéoblaste mature |  Noyaux |
|  Pré-ostéoclaste |  RANK - L |
|  Ostéoclaste mature |  Acides et enzymes |
| |  Facteurs de croissances |
| |  OPG |

Figure 10: Le remodelage osseux physiologique. source: réalisation personnelle

Des études ²⁸ in vitro sur des souris, ont démontré que l'absence de RANK-L entraîne l'apparition d'une ostéopétrose malgré la présence physiologique de progéniteurs ostéoclastiques fonctionnels.

La surexpression de RANK ou au contraire son absence chez des souris transgéniques est responsable d'ostéopétrose par diminution du nombre d'ostéoclastes, et ce même en présence de RANK-L et M-CSF.

Une fois liés, les pré-ostéoclastes se multiplient et vont fusionner pour former une cellule polynucléée appelée ostéoclaste mature. L'ostéoclaste mature va adhérer à la surface osseuse et sécréter des acides qui vont décalcifier l'os ainsi que des enzymes qui vont digérer le collagène osseux. Ainsi en trois semaines une lacune de 40 micromètres sera formée. Dans le même temps, cette lyse osseuse va faire émerger des facteurs de croissance enfouis lors d'un ancien cycle de remodelage par les ostéoblastes. L'apoptose des ostéoclastes entraîne la multiplication des pré-ostéoblastes qui sous l'effet des facteurs de croissance vont donner des ostéoblastes. Ces derniers vont exprimer l'ostéoprotégérine (OPG) qui va se fixer sur le RANK-L empêchant la liaison RANK/RANK-L et ainsi la différenciation ostéoclastique. Les ostéoblastes vont tapisser le fond de la lacune de résorption et se lier entre eux par des liaisons électrochimiques qui vont permettre de former de façon harmonieuse une matrice osseuse. Ils vont sécréter du collagène de type I ainsi que des phosphatases alcalines qui sont des enzymes fondamentales dans la minéralisation de la matrice. Pendant la colonisation de la lacune un ostéoblaste sur quarante environ sera emprisonné dans la trame osseuse pour former de nouveaux ostéocytes. Cette phase de formation osseuse dure en moyenne 120 jours. Les ostéoblastes restant vont alors donner des cellules bordantes. Les nouveaux ostéocytes vont progressivement reformer un réseau de connexion et la minéralisation suit son cours. Cette dernière peut durer plusieurs années.

Ce système de récepteurs/protéines est indispensable dans la différenciation ostéoclastique et donc dans le renouvellement osseux. RANK/RANK-L associés à la présence de M-CSF ²⁹ vont permettre la formation d'ostéoclastes à partir de pré-ostéoclastes et leurs activations dans la résorption osseuse (Figure 10).

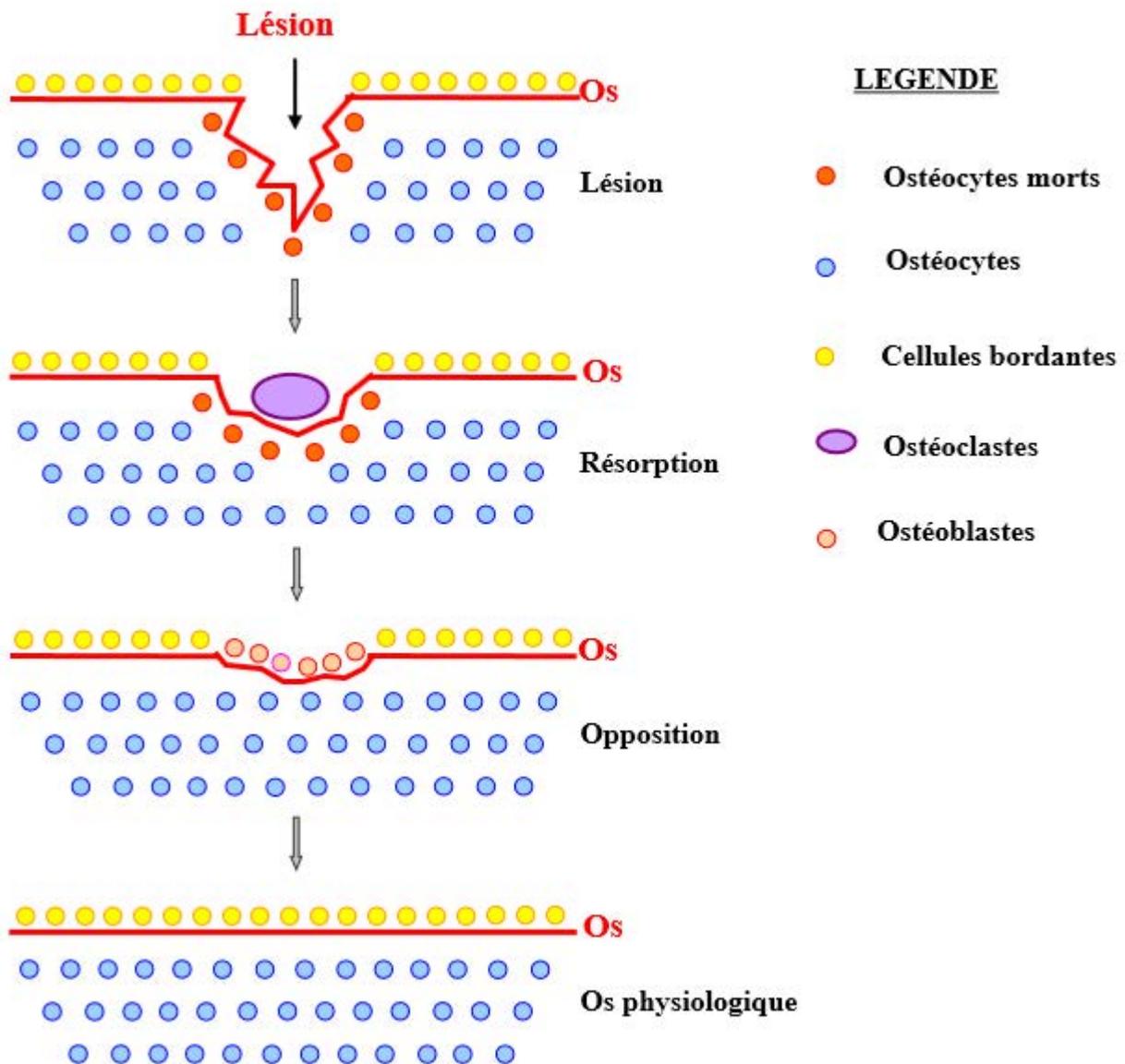


Figure 11: Remodelage osseux physiologique simplifié

1.4.2 Le cycle de remodelage pathologique

Dans l'ostéoporose, on observe un déséquilibre du cycle de remodelage osseux. L'activité ostéoblastique devenant moindre par rapport à l'activité ostéoclastique, ce qui aboutit à la perte de densité osseuse.

La maladie de Paget se caractérise aussi par un déséquilibre de la résorption/apposition. Elle débute généralement par une résorption osseuse excessive suivie d'une apposition excessive. La maladie est souvent diagnostiquée au stade de

l'apposition caractérisée par des os élargis et déformés. Tous les os peuvent être touchés, particulièrement le crâne, le tibia, la colonne vertébrale...

En oncologie, on distingue deux types de métastases osseuses :

- Les métastases ostéolytiques qui entraînent une importante destruction osseuse, rendant l'os beaucoup plus fragile. Les cancers du sein sont les principaux initiateurs de ce type de tumeurs secondaires. Le déséquilibre induit est en faveur de la résorption osseuse.
- Les métastases ostéoblastiques qui se caractérisent par une prolifération importante de cellules osseuses après invasion des cellules tumorales secondaires. L'os touché devient alors plus dense ou sclérotique. Ces métastases sont souvent issues d'un primitif prostatique. Il s'agit d'un déséquilibre en faveur de l'apposition osseuse.

Il est fréquent de retrouver les deux types de métastases chez le même individu, notamment dans le cadre des cancers du sein.

1.4.3 L'action du dénosumab

Le dénosumab (Prolia® et Xgeva®) se lie au RANK-L des pré-ostéoblastes, ce dernier ne peut alors activer son récepteur RANK. Il agit comme l'OPG, en empêchant la liaison RANK/RANK-L, il va inhiber la formation ostéoclastique. Le dénosumab agit en leurre, il crée une saturation des récepteurs pré-ostéoclastiques. De cette manière la résorption osseuse est diminuée.

Son mécanisme d'action est similaire dans le cadre des tumeurs osseuses à cellules géantes. Néanmoins, ce ne sont pas seulement les ostéoclastes qui expriment RANK, mais également les cellules géantes. Pour se développer, les cellules tumorales ont besoin de se lier aux cellules ostéoblastiques qui expriment le RANK-L. Le dénosumab sature les récepteurs et joue le rôle de leurre. Il se lie aux ostéoblastes, le ligand occupé ne peut se lier aux récepteurs des cellules géantes. Ceci entraîne une diminution de l'ostéolyse et remplace le stroma prolifératif de la tumeur par du tissu osseux différencié et dense.

1.5 Conclusion

Le Dénosumab est un anti-corps monoclonal de type IgG2 qui a pour cible le système RANK/RANK-L. On distingue deux spécialités, le Prolia® et l'Xgeva®. Si leurs demie-vies plasmatiques sont courtes (respectivement de 26 et 28 jours), leur principal avantage est une absence de stockage osseux, qui leur confère une réversibilité lors de l'arrêt du traitement en cas d'effets secondaires. Toutefois, il semble convenir de nuancer cette qualité qui est remise en cause par plusieurs articles de la littérature. Le dénosumab est éliminé par les voies de la clairance de l'immunoglobuline, les insuffisances hépatiques et rénales n'ont de ce fait pas d'influence.

Ces indications sont multiples, le Prolia® est prescrit à raison de 60 mg toutes les 6 mois dans les traitements de l'ostéoporose et de la maladie de Paget. L'Xgeva® est lui indiqué dans le traitement des métastases osseuses et des tumeurs osseuses à cellules géantes avec une posologie de 120 mg toutes les 4 semaines dans les deux cas. Pour les TCGO, deux doses supplémentaires de 120 mg à 8 et 15 jours sont administrées.

Il est contre-indiqué de prescrire le dénosumab en pédiatrie (à l'exception des adolescents de 13 à 17 ans ayant un squelette présentant une pleine maturité osseuse), en cas d'hypersensibilité à son principe actif ou aux adjuvants, lors d'hypocalcémie, en présence de lésions non cicatrisées faisant suite à une chirurgie dentaire, ou d'une OCN. Le prolia® et l'Xgeva® ne peuvent pas être prescrit de manière concomitante. De même le dénosumab ne peut pas être administré chez un patient traité en même temps par bisphosphonate.

2/ Les principaux effets secondaires de la molécule

2.1 Hypocalcémies

2.1.1 Définition

La calcémie du patient se doit d'être vérifiée avant l'instauration du traitement, dans les deux semaines suivant la première injection, ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent. En effet, cette molécule peut induire une hypocalcémie grave. Il serait alors désastreux de la prescrire chez des patients souffrant déjà d'une telle pathologie ⁵.

Valeur physiologique de la calcémie: 2,25 – 2,60 mmol/L

Signes et symptômes de l'hypocalcémie:

- Altération de l'état mental.
- Tétanie.
- Convulsions.
- Allongement de l'intervalle Qtc de l'électrocardiogramme.

2.1.2 Traitement

Traitement préventif :

Lors de la mise en place du traitement par Xgeva®, une supplémentation de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour doit être prescrite (sauf chez les patients ayant une hypercalcémie). Durant le traitement, les patients présentant des facteurs de risques doivent avoir des surveillances plus rapprochées de leur calcémie.

Le risque d'hypocalcémie est accru chez les patients dialysés ou ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min même lors de faible prise de dénosumab (Prolia®). Aucune étude n'a cependant été réalisée, chez les patients suivis en oncologie avec des posologies de 120 mg toutes les 4 semaines (Xgeva®).

Si une hypocalcémie survient, il convient de prescrire un complément calcique à court terme et d'augmenter la fréquence des surveillances par la suite. Lorsqu'elle devient trop importante, le maintien du traitement par dénosumab pourra être discuté, en tenant compte du rapport bénéfice/risque.

Une hypocalcémie peut survenir à tout moment, toutefois, elle survient le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement.

2.1.3 Épidémiologie

Les différents résultats épidémiologiques des études cliniques sont très variables. La quasi totalité des cas relatés dans la littérature concernent des patients traités par Xgeva®. Les taux allant de 5 à 13% (Tableau 2), en font un effet secondaire non négligeable plus fréquent sous Xgeva® que sous acide zolédronique.

Tableau 2: Taux de survenue d'hypocalcémie selon les données de la littérature

Études cliniques	Hypocalcémies sous dénosumab	Hypocalcémies sous bisphosphonate
Étude en double aveugle, réalisée sur 10 534 patients traités par Prolia® ou placébos, atteints d'ostéoporose post- ménopausique ou de cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif ³⁰ .	0,00%	0,05% (placébo)
Étude en double aveugle, réalisée sur 2033 patientes (dont 1020 Xgeva® et 1013 acide zolédronique) atteints d'un cancer du sein métastatique ³¹ .	5,50%	3,40%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1888 patients (dont 943 Xgeva® et 945 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique ³² .	13,00%	6,00%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1756 patients (dont 878 Xgeva® et 878 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostates ³¹ .	10,80%	5,80%
Étude en double aveugle, réalisée sur 5931 patients atteints de tumeurs solides dont des tumeurs du seins et de la prostate ³³ .	9,60%	5,00%
Étude randomisée de phase III chez 255 patients présentant un cancer du sein métastatique ²⁷ .	5,50%	3,40%
Étude sur 282 patients dont 10 adolescents atteint d'une tumeur osseuse à cellules géantes ²⁶ .	5,00%	Aucune donnée

2.2 Hypersensibilité

2.2.1 Définition

La prise de dénosumab, peut entraîner des réactions allergiques allant de la simple réaction cutanée (urticaire, prurit), en passant par une hypotension ou une dyspnée, à l'œdème de Quincke. Si ce dernier atteint les voies aériennes supérieures, il peut entraîner la mort du patient.

Tout signe de réaction allergique, même minime doit entraîner l'arrêt de la prise du dénosumab. En effet, les prises suivantes pourraient accroître la réaction.

2.2.2 Traitements

Un traitement par anti-histaminique et corticoïde oraux ou par injections intramusculaires d'adrénaline associées à des corticoïdes, devra être instauré dans les plus brefs délais. Le choix du traitement dépend de l'importance de la réaction. L'injection d'adrénaline étant réservée aux réactions les plus sévères comme l'œdème de Quincke.

Comme n'importe quelle allergie médicamenteuse, elle devra être confirmée par un allergologue.

2.2.3 Épidémiologie

De nombreux cas d'hypersensibilité sont retrouvés dans la littérature. Même si les taux de réactions allergiques sont élevés, Il semblerait qu'ils soient moindre sous dénosumab que sous bisphosphonate (Tableau 3).

Tableau 3: Taux de survenue de réactions allergiques selon les données de la littérature

Études cliniques	Hypersensibilités sous DénoSumab	Hypersensibilités sous bisphosphonate
Étude en double aveugle, réalisée sur 2033 patientes (dont 1020 Xgeva® et 1013 acide zolédronique) atteintes d'un cancer du sein métastatique ³¹ .	10,40%	27,30%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1888 patients (dont 943 Xgeva® et 945 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique ³² .	8,00%	18,00%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1756 patients (dont 878 Xgeva® et 878 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostatites ³¹ .	6,90%	14,50%

2.3 Effets secondaires cutanées

2.3.1 Définition

En dehors des réactions cutanées allergiques décrites ci-dessus (urticaire, eczéma), il s'agit principalement de cellulites. Elles traduisent un déséquilibre immunitaire, à l'origine d'infection des tissus sous-cutanés. Il est nécessaire d'en informer le patient, qui devra consulter son médecin traitant en cas d'apparition d'un ou plusieurs symptômes de cellulite tels que l'apparition d'une peau oedematiée, rouge, chaude et douloureuse.

Enfin, la prise de Dénosumab peut aussi entraîner l'apparition d'une hyperhidrose. Il s'agit d'une sudation excessive. Celle-ci s'évalue à l'aide du *Score Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS), qui distingue 4 niveaux de sévérité :

- Niveau 1 : Transpiration passant inaperçue et ne gênant pas les activités quotidiennes.
- Niveau 2 : Transpiration tolérable mais entravant les activités quotidiennes.
- Niveau 3 : Transpiration à peine tolérable entravant les activités quotidiennes.
- Niveau 4 : Transpiration non tolérable entravant constamment les activités quotidiennes.

2.3.2 Traitements

En présence d'une cellulite, il faut éliminer toutes autres causes possibles de la cellulite. Il faudra s'assurer systématiquement de l'absence de foyers infectieux dentaires ou locaux en cas de cellulites cervico-faciales. Puis il est nécessaire de mettre en place une antibiothérapie, ainsi qu'une surveillance. Il est recommandé par le haute autorité de santé (HAS), en première intention, de prescrire 2 g d'amoxicilline par jour en 2 prises, sur une durée de 7 jours, ou, en cas d'allergie aux pénicillines, de 1200 mg de Clindamycine en 2 prises pendant 7 jours. En seconde intention, en cas d'échec de la première prescription, il s'agira d'associer à l'amoxicilline soit de l'acide clavulanique (Augmentin®) à raison de 2 g par jour en 2 prises ou 3 g par jour en trois prises sur une durée de 7 jours, soit d'y associer du métronidazole (Flagyl®) à raison de 1500 mg en 2 ou 3 prises ⁵².

Quant au traitement de l'hyperhidrose, il dépend du niveau de sévérité. En plus d'une hygiène rigoureuse, il est conseillé aux patients d'utiliser des antiperspirants locaux dont le plus connu est le sel d'aluminium. Contrairement aux déodorants, ils ne masquent pas seulement les odeurs mais diminuent la sécrétion de la sueur. Il convient de l'appliquer sur peau sèche au coucher et de le rincer 6 à 8 heures après. Dans un premier temps son application se fait toutes les 24 / 48 heures puis seulement 1 à 2 fois par semaine jusqu'à normalisation de la transpiration.

Dans les cas les plus sévères des traitements par ionophorèse ou injection de toxines botuliques peuvent être instaurés. Le premier consiste à immerger les mains et les pieds dans de l'eau et de les exposer à un courant électrique continu. Ce dernier permet l'oblitération des canaux sudoripares. Le second empêche la vidange des canaux sudoripares.

2.3.3 Épidémiologie

Les effets secondaires cutanés sont plus rarement relatés dans la littérature, et sont peu fréquents (Tableau 4). Ils ne doivent pour autant pas être négligés car ils peuvent devenir graves.

Tableau 4: Survenue d'infections cutanées sous denosumab: données de la littérature.

Études cliniques	Effets secondaires cutanés sous Dénosumab	Effets secondaires cutanés sous placebo
Étude en double aveugle, réalisée sur 8091 patients (dont 4050 traités par Prolia® et 4041 par placebo) atteints d'ostéoporose post-ménauposique recevant un traitement hormono-ablatif ³⁰ .	1,20%	1,50%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1705 patients (dont 860 traités par Prolia® et 845 par placebo) atteints de cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif ³⁰ .	1,40%	1,70%
Étude en double aveugle (Prolia® - placebo) atteints d'ostéoporose post-ménauposique ou de cancer du sein ou de la prostate ⁶ .	0,40%	< 0,1%
Étude en double aveugle (Xgeva® – acide-zolédronique) atteints de cancers à tumeurs solides métastatiques ⁶ .	0,90%	0,70% (acide zoledronique)

2.4 Fractures atypiques du fémur

2.4.1 Définition

Il s'agit de fractures pouvant survenir après un traumatisme mineur ou spontanément dans la région sous-trochantérienne ou diaphysaire du fémur. Ces fractures présentent toujours un point de départ transverse au niveau de la corticale fémorale latérale où est observé un épaissement cortical caractéristique. Elles sont souvent précédées de douleurs prodromales de l'aine ou de la cuisse. La définition d'une fracture atypique a été donnée par l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), qui définit toute fracture atypique du fémur, comme une fracture présentant l'ensemble des critères majeurs suivant ^{35, 36} : Elle doit être :

- Située sur la diaphyse fémorale entre la région sous-trochantérienne et son tiers distal.
- Associée à un traumatisme mineur ou nul (par exemple : chute de la hauteur du patient).
- De configuration transverse ou oblique courte.
- Non comminutive.
- Associée à un épaissement focal au niveau latéral et intéresser les deux corticales si elle est complète, ou intéresser le cortex latéral si elle est incomplète.

Ce sont ces critères majeurs qui différencient une fracture atypique (Figure 11) d'une fracture plus commune de la hanche, comme celle du col du fémur. À cela s'ajoutent des critères mineurs facultatifs :

- Présence de symptômes prodromaux.
- Fractures et symptômes bilatéraux.
- Retard de consolidation.

- Comorbidités (polyarthrite rhumatoïde, carence en vitamine D...).
- Prise de médicaments comme des bisphosphonates, des glucocorticoïdes, des inhibiteurs de la pompe à protons...
- Réaction périostique localisée au cortex latéral.
- Épaississement général du cortex de la diaphyse.



Figure 12: Fracture des fémurs droit et gauche d'une patiente de 72 ans. (source: travaux du Dr Ing LORENZINI et al).

2.4.2 Traitements

Le traitement des fractures atypiques des fémurs est le même que celui des fractures « classiques »³⁷. Il convient d'abord, quelque soit la fracture d'immobiliser le membre touché afin de limiter les mouvements osseux et la douleur. Puis on distingue les fractures dites ouvertes des fermées.

- Les fractures ouvertes nécessitent une désinfection de la plaie en amont et au bloc opératoire ainsi que la mise en place d'une antibiothérapie afin d'éviter une infection du site. Il est important d'éliminer tous les corps étrangers pouvant se trouver dans

la plaie avant de refermer. Lors de cette intervention chirurgicale, les morceaux osseux sont repositionnés en bonne place et fixés dans cette position à l'aide de vis, plaques ou clous selon la fracture. Une fois le site d'intervention refermé, un traitement orthopédique est débuté. Atelles ou plâtre viennent immobiliser les articulations de part et d'autre de la fracture. Le site opératoire doit être rigoureusement surveillé en raison du risque accru d'infection engendré par ces fractures ^{36,38}.

- Les fractures fermées nécessitent également une intervention chirurgicale afin de repositionner les morceaux d'os en bonne position et de permettre l'ostéosynthèse. Les techniques sont les mêmes que pour les fractures ouvertes. De la même manière un traitement orthopédique vient compléter la chirurgie en immobilisant les articulations se trouvant des deux côtés de la fracture.

2.4.3 Épidémiologie

Il s'agit d'un effet indésirable grave mais de survenue rare. Aucune étude ne chiffre le taux d'apparition de fractures atypiques sous dénosumab. L'incidence serait moindre que chez les patients traités par bisphosphonates, mais il convient néanmoins de sensibiliser prescripteurs et patients. La plupart de ces fractures font suite à des douleurs osseuses. Il faudra consulter dès leurs apparitions (Tableau 5).

Tableau 5: Taux de survenue de douleurs osseuses selon les données de la littérature

Études cliniques	Douleurs osseuses sous dénosumab	Douleurs osseuses sous bisphosphonate
Étude en double aveugle, réalisée sur 2033 patientes (dont 1020 Xgeva® et 1013 acide zolédronique) atteintes d'un cancer du sein métastatique ³¹ .	18,20%	23,50%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1888 patients (dont 943 Xgeva® et 945 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique ³² .	24,90%	25,90%
Étude en double aveugle, réalisée sur 1756 patients (dont 878 Xgeva® et 878 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostates ³¹ .	16,30%	17,80%
Étude en double aveugle, réalisée sur 5931 patients atteints de tumeurs solides dont des tumeurs du seins et de la prostate ³³ .	19,90%	22,50%

2.5 Ostéochimionécroses de la mâchoire

2.5.1 Définition (72)

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (18 Décembre 2007) et l'AAOMS (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) (2007) définissent l'OCN comme une lésion des muqueuses de la région maxillo-faciale mettant à nu de l'os nécrosé ^{44,45}. Cette exposition doit avoir au minimum 8 semaines, et survenir chez un patient traité par Bisphosphonates ou Denosumab dans une zone exempte de radiothérapie et de métastase osseuse. Une récente publication de 2014 de l'AAOMS, reconnaît qu'une nécrose peut néanmoins survenir sans exposition osseuse ⁴¹. Dans quelques cas, une simple fistule ou une douleur peut être évocateur d'une OCN.

Le diagnostic d'une nécrose se fait toutefois souvent sur la présence d'une exposition osseuse endobuccale, qu'elle soit sur infectée ou non. L'examen clinique retrouve un os généralement de couleur jaunâtre. Son sondage révèle un tissu dur et avascularisé. La gencive périphérique est saine ou légèrement érythémateuse voire inflammatoire. Les périodes de surinfection et les volumineuses OCN, quant à elles, sont symptomatiques.



Figure 13: Patient Mme C suivi à l'ICL présentant une nécrose sur-infectée en zone édentée au maxillaire source: données personnelles du Dr PHULPIN

Chez un patient traité par denosumab, en secteur denté une douleur associée à une mobilité doit faire suspecter une nécrose; tout comme le manque voire l'absence complète de cicatrisation d'une zone d'avulsion, ou la présence de blessures prothétiques ne guérissant pas malgré les retouches prothétiques.

En effet les principales causes iatrogènes d'apparition d'OCN sont les avulsions dentaires et les blessures prothétiques. Dans de plus rares cas la nécrose peut être spontanée ^{12,19,47}.

La mandibule est plus touchée que le maxillaire. Les pourcentages de répartitions sont similaires à ceux obtenus sous bisphosphonates. La mandibule est touchée dans 65% à 80% des cas et le maxillaire dans 15 à 25% des cas. Il n'est pas impossible de trouver des atteintes bi-maxillaires mais cela reste plus rare. Cette répartition peut s'expliquer par la vascularisation terminale unipédiculée de la mandibule ^{42,43,44}.

Au stade précoce, parfois aucun signe radiologique n'est objectivable en imagerie conventionnelle. Par la suite, une lésion radiolytique et parfois un séquestre osseux pourront être observables. La radiologie tridimensionnelle (figure 13, 14, 15, 16, 17 et 18), reste le seul examen complémentaire qui permettra de visualiser l'étendue exacte de la lésion et d'éventuels séquestres osseux.

L'AAOMS a publié en 2006 une classification des nécroses ¹⁹. Cette dernière a été revue en 2009, où est apparu un stade 0 ¹² (Tableau 6).

Tableau 6: Classification actuelles des Ostéochimionécroses des maxillaires

Patients à risque	Patients asymptomatiques et ne présentant pas de nécrose apparente.
Stade 0	Patient ne présentant pas de nécrose apparente mais des symptômes cliniques (douleur irradiante, paresthésie, chute de dents inexplicée, non cicatrisation d'un site extractionnel après 6 semaines...) ou radiologiques non spécifiques (structure osseuse modifiée, perte osseuse non parodontale <i>ect</i>).
Stade 1 : OCN focale	<p>Patient asymptomatique, présentant un os exposé ou nécrotique avec une absence d'infection.</p> <p>Signe au scanner : densité osseuse augmentée limitée à la région osseuse alvéolaire (épaississement trabéculaire et/ou ostéosclérose focale) avec ou sans les signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epaissement marqué et sclérotique de la lamina dura. • Persistance alvéole et/ou disparition de la corticale.
Stade 2 : OCN diffuse	<p>Patient présentant un os exposé ou nécrotique, présentant des douleurs ou des signes infectieux.</p> <p>Signe au scanner : densité osseuse augmentée étendue à l'os basal (ostéosclérose diffuse) avec ou sans les signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur. • Réaction périostée. • Sinusite. • Formation d'un séquestre et/ou fistule oroantrale.
Stade 3 : OCN compliquée	<p>Patient présentant un os exposé ou nécrotique, présentant des douleurs ou des signes infectieux associés à au moins un élément de suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fracture pathologique • Communication bucco-sinusienne, bucco-nasale ou extra-orale ou ostéolyse s'étendant au-delà de la région alvéolaire. <p>Signes au scanner : ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur), fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal.</p>



Figure 14: Vue sagittale de la nécrose de Mr M au 19 mai 2016. Source données de l'ICL.



Figure 15: Vue occlusale de la nécrose de Mr M au 19 mai 2016. Source données de l'ICL.

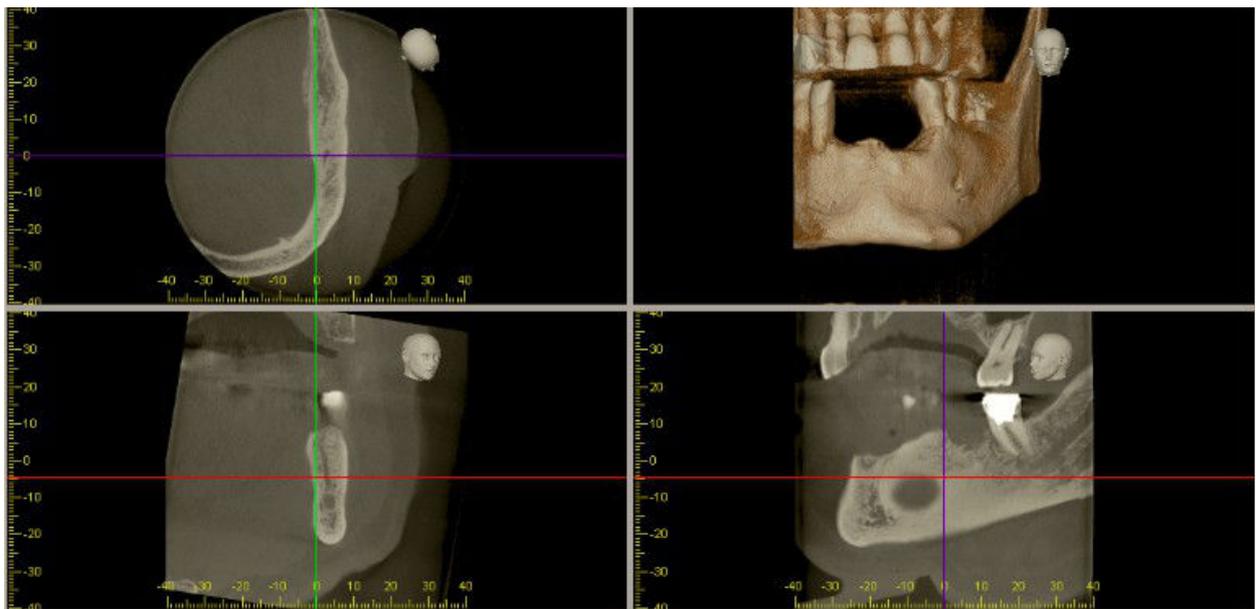


Figure 16: Scanner de la nécrose de Mr M au 19 mai 2016. Source données de l'ICL.

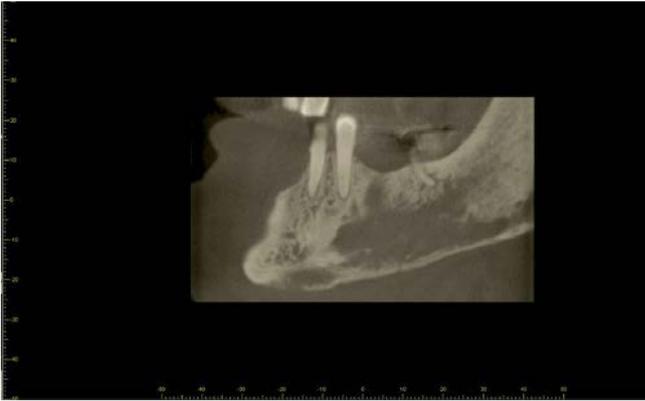


Figure 17: Vue sagittale de la nécrose de Mr M au 24 novembre 2016. Source données de l'ICL.

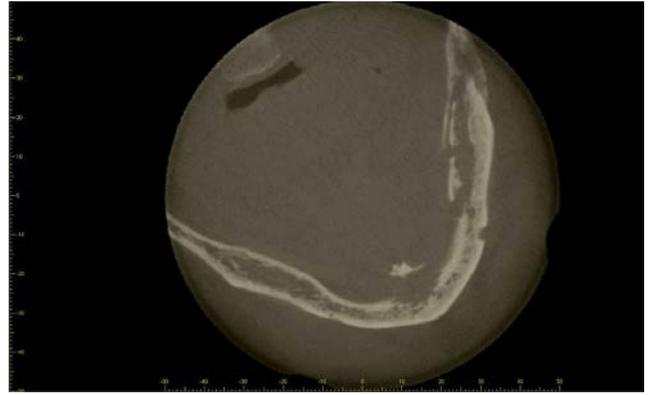


Figure 18: Vue occlusale de la nécrose de Mr M au 24 novembre 2016. Source données de l'ICL.

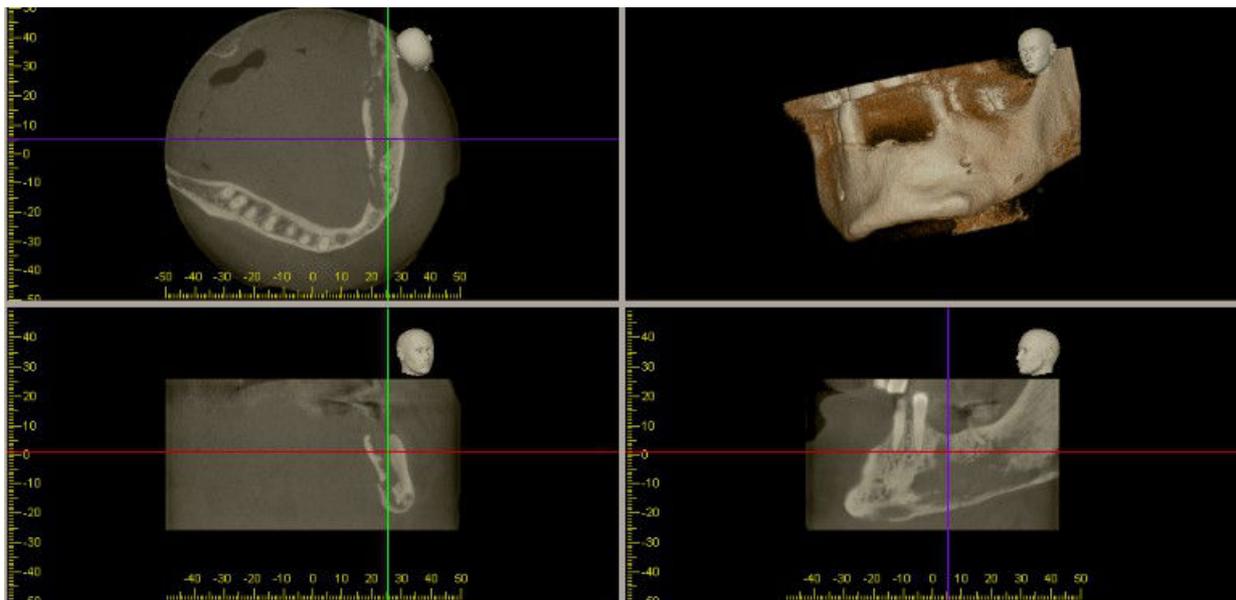


Figure 19: Scanner de la nécrose de Mr M au 24 novembre 2016. Source données de l'ICL.

L'évolution clinique et radiologique de la nécrose de ce patient est importante. La radiologie tridimensionnelle permet de parfaitement évaluer la zone nécrotique et d'objectiver tant la présence de séquestres osseux, que sa proximité avec le nerf mandibulaire V3.

2.5.2 Facteurs associés

2.5.2.1 La durée et la posologie du dénosumab

Si la posologie du traitement semble avoir un réel impact sur le risque de nécrose, cela ne semble pas être le cas de la durée d'administration du traitement.

Le taux de patients développant une nécrose sous Prolia® à raison d'une injection de 60 mg tous les 6 mois ^{5,30}, est bien moindre que celui des patients sous Xgeva® à raison de 120mg toutes les 4 semaines ^{5,31,32,33}. La durée du traitement par dénosumab ne semble pas être un facteur aggravant ^{3, 4, 45, 46} en comparaison aux bisphosphonates pour lesquels le risque de développer une nécrose des maxillaires était accru après en moyenne 39,3 mois ou 35 injections ^{3,4}.

2.5.2.2 Les facteurs de risques systémiques

Tabac

Par son effet vasoconstricteur et l'action de la nicotine, le tabac diminue la vascularisation des maxillaires, entraînant des ischémies. Quant aux multiples agents carcinogènes de la fumée, ils retardent la cicatrisation et accroissent les parodontites. Ce qui augmente considérablement le risque de nécrose ^{12,19,47}. L'alcool, seul, n'est pas un facteur de risque, mais il potentialise les effets du tabac ^{12,47}.

Diabète

Le diabète entraîne une microangiopathie osseuse qui retarde les processus de cicatrisation. Il entraîne une réduction du remodelage osseux en favorisant l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes créant un déséquilibre dans le turn-over osseux ^{12,19,47}.

Obésité

L'obésité nécessite l'emploi de doses plus importantes de chimiothérapie et corticothérapie, ce qui accroît le risque de nécroses. De plus ces patients développent des forces masticatoires importantes, qui entraînent une succession plus importante de micro-traumatismes ^{12,19,47}.

Traitements

Certains traitements associés au dénosumab peuvent accroître le risque d'apparition d'une OCN comme :

- La prise antérieure de bisphosphonate, et particulièrement si leur prise a excédé les 39 mois de traitement ou 35 injections ^{4,12,48}.
- La prise concomitante de chimiothérapie et/ou corticoïdes retardant par leurs actions la cicatrisation. L'impact des corticoïdes dépend aussi de leur durée de prise. En effet au long cours, ils sont eux-mêmes ostéopéniants ^{4,19,12}.
- La prise concomitante d'anti-angiogéniques, utilisés dans les traitements oncologiques, diminue la formation des vaisseaux sanguins, ce qui accroît le risque de nécrose ^{4,19,12}.

2.5.2.3 Facteur de risques locaux

Hygiène bucco-dentaire

Une mauvaise hygiène bucco-dentaire et/ou une maladie parodontale, associées à de la plaque dentaire et du tartre, accroissent le risque de nécrose ^{12,19,47,49}.

Actes chirurgicaux

Il n'est pas rare que les OCN se déclarent par un retard ou une absence de cicatrisation osseuse après une intervention chirurgicale, telle qu'une avulsion dentaire. ^{12,19,47,49}.

Port de prothèses dentaires

Le port de prothèse accroît le risque de blessures traumatiques, et de ce fait augmente le risque d'apparition de nécrose. C'est d'autant plus vrai en présence d'exostoses tels que les toris mandibulaires ou tout autre forme d'excroissances osseuses¹².

2.5.3 Traitements

Le « traitement » principal est prophylactique. Il est essentiel que les prescripteurs prennent conscience du risque et de la difficulté à gérer des patients présentant une OCN. Un bilan bucco-dentaire en amont de la prescription est fortement recommandé ainsi qu'un suivi régulier une fois la molécule mise en place. Il est également nécessaire de sensibiliser les chirurgiens dentistes libéraux aux conséquences d'une absence ou d'une mauvaise prise en charge.

Avant l'instauration du traitement tous les foyers infectieux avérés ou potentiels doivent être supprimés, ainsi que toutes les dents non pérennes. Le plan de traitement sera modulé en fonction de l'hygiène bucco-dentaire du patient et de son pronostic vital. Ce dernier devra s'astreindre à une hygiène bucco-dentaire rigoureuse. Le passage des brossettes inter-dentaires et/ou du fil dentaire est fortement recommandé.

L'objectif étant d'éviter tout acte chirurgical invasif (particulièrement les avulsions dentaires) une fois le traitement par denosumab initié. En effet, malgré l'interruption du traitement par denosumab, il semblerait persister un risque accru d'OCN lors de la réalisation de gestes endo-buccaux invasifs.

Une fois le traitement par dénosumab débuté, en cas d'intervention chirurgicale nécessaire, il conviendra d'évaluer le risque. La Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale (SFSCMFCO), a publié en juillet 2013 un tableau d'aide à l'évaluation du risque ²⁴ (Tableau 7).

Tableau 7: Aide à l'évaluation du risque de développer une ostéochimionécrose. source: SFSCMFCO

	Risque lié au patient	Risque lié à l'acte
Risque faible	<p>Traitement des affections bénignes (ostéoporose)</p> <p>Dénosumab, pris depuis moins de 2ans.</p> <p>Pas de comorbidités ou traitement médicamenteux associés.</p> <p>Non fumeur</p>	<p>Petite chirurgie ou avulsion localisée</p> <p>Etat dentaire et parodontal sain, bonne hygiène.</p> <p>Pas de traumatisme ou blessure par prothèse</p>
Risque élevé	<p>Traitement des affections malignes</p> <p>Dénosumab de longue durée</p> <p>âge supérieur à 65 ans</p> <p>Comorbidités, dont médicaments associés tel que : les immunosuppresseurs, les chimiothérapies les corticoïdes en cours ou antérieurs les antiangiogéniques associés</p>	<p>Chirurgie extensive ou extractions multiples</p> <p>Zone postérieure des mâchoires, exostoses, tori mandibulaires ou maxillaires, crête mylohyoïdienne</p> <p>Maladie parodontale Mauvaise hygiène</p>

Avant de programmer toute intervention chirurgicale, quelqu'en soit le risque, il conviendra de ^{19,50,51} :

- Prendre contact avec le médecin prescripteur, afin de savoir si une suspension du traitement par dénosumab est envisageable en fonction du rapport bénéfice/risque.
- D'informer le patient du risque encouru et de recueillir son consentement.
- Respecter un délai d'au moins équivalent à la demie-vie du médicament avant d'intervenir.
- Prendre des mesures d'hygiène professionnelle (détartrage).
- Faire faire un bain de bouche antiseptique avant le début de l'intervention.
- Prescrire des antibiotiques à raison de 2g par jour d'amoxicilline en deux prises ou en cas d'allergie de clindamycine 1200mg en deux prises. Cette antibiothérapie devra être débutée le matin de l'intervention et poursuivie jusqu'à cicatrisation complète des muqueuses ⁵².

- Programmer dans le cadre de la nécessité d'extractions multiples, les interventions secteur par secteur en espaçant de 2 mois chaque intervention (lorsque cela est possible).

Au cours de l'acte chirurgical, il faudra ^{4,49} :

- Veiller à être le moins traumatique possible.
- Faire une régularisation de crêtes afin de ne pas avoir de bords osseux tranchants.
- Obtenir une fermeture primaire des plaies sans tension.
- Y associer une colle biologique.

Par la suite, une surveillance régulière doit être programmée jusqu'à la cicatrisation osseuse. Le traitement par denosumab pourra être repris, après avis du chirurgien dentiste, quand la cicatrisation des muqueuses est obtenue ⁶⁰.

Cette prise en charge a été calquée sur celle mise en place pour les traitements par bisphosphonates. Les protocoles sont identiques.

En présence d'une ostéochimérose avérée, il faudra suspendre la prise de Prolia® ou d'Xgeva® toujours en accord avec le prescripteur (la décision dépend du bénéfice/risque). Il n'existe pas à ce jour de réel traitement « curatif ».

La guérison d'une OCN est longue et parfois cette dernière ne peut être obtenue ⁴. Si l'arrêt du dénosumab est incontestablement nécessaire, les prescriptions médicamenteuses ne font pas consensus.

La SFSCMFCO ^{4,49} propose d'adapter le traitement en tenant compte du stade de la nécrose.

Ainsi pour les stades de 0 à 2 inclus, on préférera une approche plus conservatrice associée à une chirurgie localisée. Ce protocole a pour but de réduire la douleur, l'infection des tissus mous et osseux en minimisant la progression de la nécrose. Il faudra dans un premier temps :

- Motiver le patient afin qu'il ait une hygiène bucco-dentaire irréprochable.
- Faire faire un bain de bouche antiseptique 2 à 3 fois par jour après chaque brossage.

- En présence de douleur, un traitement analgésique pourra être mis en place.
- En présence d'une infection du site, caractérisée par la présence de pus, un traitement antibiotique (généralement de l'Amoxicilline 500 mg et de acide clavulanique 62,5 mg, trois fois par jour ou en cas d'allergie Clindamycine, 1200 mg en 2 prises, associé à du Métronidazole, 1500 mg en 3 prises) sera prescrit sur une durée de 7 à 14 jours, voire plus si nécessaire. Un prélèvement local peut être fait pour adapter au mieux l'antibiothérapie. Toutefois, il est important de noter que les antibiotiques ne pénètrent pas directement au sein des séquestres osseux, ces derniers étant avascularisés.
- On peut également prescrire en *per os* de la vitamine E (Tocophérol® 500) à raison d'une prise journalière d'un comprimé au long cours.
- Le traitement médicamenteux, doit parfois être complété et associé à un débridement superficiel pour éliminer tous les tissus mous irrités et les séquestres mobiles sans faire de lambeau mucopériosté ou plus exposer l'os sain.
- Faire un suivi régulier.

Lorsque ces méthodes conservatrices ne suffisent plus, le recours à la chirurgie peut s'avérer nécessaire. Toutes les interventions doivent se faire sous traitement analgésique et antibiotique local et systémique. Il conviendra alors de réaliser :

- Un débridement chirurgical avec ostectomie (séquestrectomie).
- Une régularisation de tous les bords osseux.
- Une fermeture primaire de la plaie sans tension.

Pour le stade 3, Il est nécessaire de recourir à une chirurgie plus radicale, telles que la pelvimandibulectomie interruptrice ou non, voir l'hémimandibulectomie ainsi que la maxillectomie. Ces gestes d'exérèses peuvent nécessiter le recourt à des chirurgies de reconstructions lourdes par lambeau tissulaire régional (boule graisseuse de la joue) ou lambeaux microvascularisés (radius ou fibula). Cependant, le risque d'échec de ce type de chirurgie est accrue du fait de l'imprégnation de tous les tissus par le dénosumab. Il est discuté au cas par cas en fonction de l'importance du geste, de l'état de santé du patient, de ses comorbidités, et de sa symptomatologie. Le choix doit prendre en compte l'amélioration de la qualité de vie du patient.



Figure 20: Patient Mr Z présentant une importante ostéochimionécrose de stade 3. Source: données personnelles du Dr PHULPIN



Figure 21: Même patient, Mr Z après traitement par lambeau tissulaire régional. Source: données personnelles du Dr PHULPIN

En l'absence de prise en charge, la nécrose peut entraîner des douleurs invalidantes. Elle peut évoluer vers une cellulite, une fistulisation et dans les cas les plus graves entraîner une fracture (notamment au niveau de la mandibule).



Figure 22: Cellulite de Mr A due à une nécrose. Sources personnelles du Dr PHULPIN.



Figure 23: Nécrose à l'origine de la cellulite de Mr A. Sources personnelles du Dr PHULPIN.

Toutes les OCN devront être prises en charge en milieu spécialisé (12,52), quelqu'en soit le stade.

2.5.4 Épidémiologie

Des cas d'OCN liés au dénosumab sont relatés dans la littérature. De nombreuses études ont cherché à évaluer le taux de survenue de cet effet secondaire, ce tableau 8 regroupe leurs résultats.

Les taux de nécroses semble similaires chez les patients traités par dénosumab et bisphosphonates. On ne retrouve quasiment aucun cas impliquant le Prolia® ou les bisphosphonates prescrits pour le traitement d'ostéoporose.

Cet effet secondaire n'est pas à prendre à la légère, si le taux de nécrose ne semble pas dépasser les 5%, il n'en reste pas moins grave et difficile à traiter.

Tableau 8: Taux de survenue d'ostéochimionécroses selon les données de la littérature

Études cliniques	OCN sous dénosumab en % (nombre de cas)	OCN sous bisphosphonates en % (nombre de cas)
Étude en double aveugle, réalisée sur 10 534 patients traités par Prolia® ou placebo, atteints d'ostéoporose post-ménauposique ou de cancers du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif ³⁰ .	0,01%	Pas de donnée
Étude randomisée de phase III de Bartsch et al de 2010, réalisée sur 255 patientes traitées par Xgeva® ou acide zolédronique présentant un cancer du sein métastatique ²⁷ .	2,00%	1,40%
Étude en double aveugle de Stopeck et al de 2010, réalisée sur 2046 patientes (dont 1026 Xgeva® et 1020 acide zolédronique) atteintes de cancers d'un sein métastatique ^{31,75} .	1,95% (20)	1,37% (14)
Étude en double aveugle de Henry et al de 2011, réalisée sur 1776 patients (dont 886 Xgeva® et 890 acide zolédronique) atteints de tumeurs solides hors seins et prostatites ^{54,75} .	1,12% (10)	1,24% (11)
Étude en double aveugle de Fizazi et al de 2011, réalisée sur 1901 patients (dont 950 Xgeva® et 951 acide zolédronique) atteints d'un cancer de la prostate métastatique ^{32,75} .	2,32% (22)	1,26% (12)
Étude en double aveugle de Scagliotti et al de 2012, réalisée sur 811 patients (dont 411 Xgeva® et 400 acide zolédronique) atteints de cancers métastatiques ⁷⁵ .	0,48% (2)	0,25% (1)
Étude en double aveugle de Lipton et al de 2012, réalisée sur 5931 patients atteints de tumeurs solides dont des tumeurs du sein et de la prostate ³³ .	1,30%	1,80%
Étude en double aveugle de Chawla et al de 2013, réalisée sur 281 patients atteints de cancers métastatiques dont 10 adolescents atteints d'une tumeur osseuse à cellules géantes et traités par Xgeva® ^{26,75} .	1,07% (3)	Pas de donnée
Étude en double aveugle de Henry et al de 2014, réalisée sur 1597 patients (dont 800 Xgeva® et 797 acide zolédronique) atteints de cancers métastatiques ⁷⁵ .	0,75% (6)	1,13 (9)
Étude en double aveugle de Smith et al de 2013, réalisée sur 1435 patients (dont 718 Xgeva® et 717 placebo) atteints de cancers métastatiques ⁷⁵ .	4,6% (33)	0% (0)

2.5. 6 Présentation de quelques cas

2.5.6.1 Patient n°1

Il a été diagnostiqué fortuitement, en octobre 2009, un carcinome rénal gauche de grade IV de Fürhman (pT3Nx), chez monsieur P alors âgé de 63 ans. Ce patient avait pour seule comorbidité un diabète non insulino-dépendant. Des nodules pulmonaires, de 5 et 7mm, ont été mis en évidence dès le diagnostic oncologique initial. Le traitement de première intention a été chirurgical. Le patient a eu une nephrectomie gauche associée à une splenectomie.

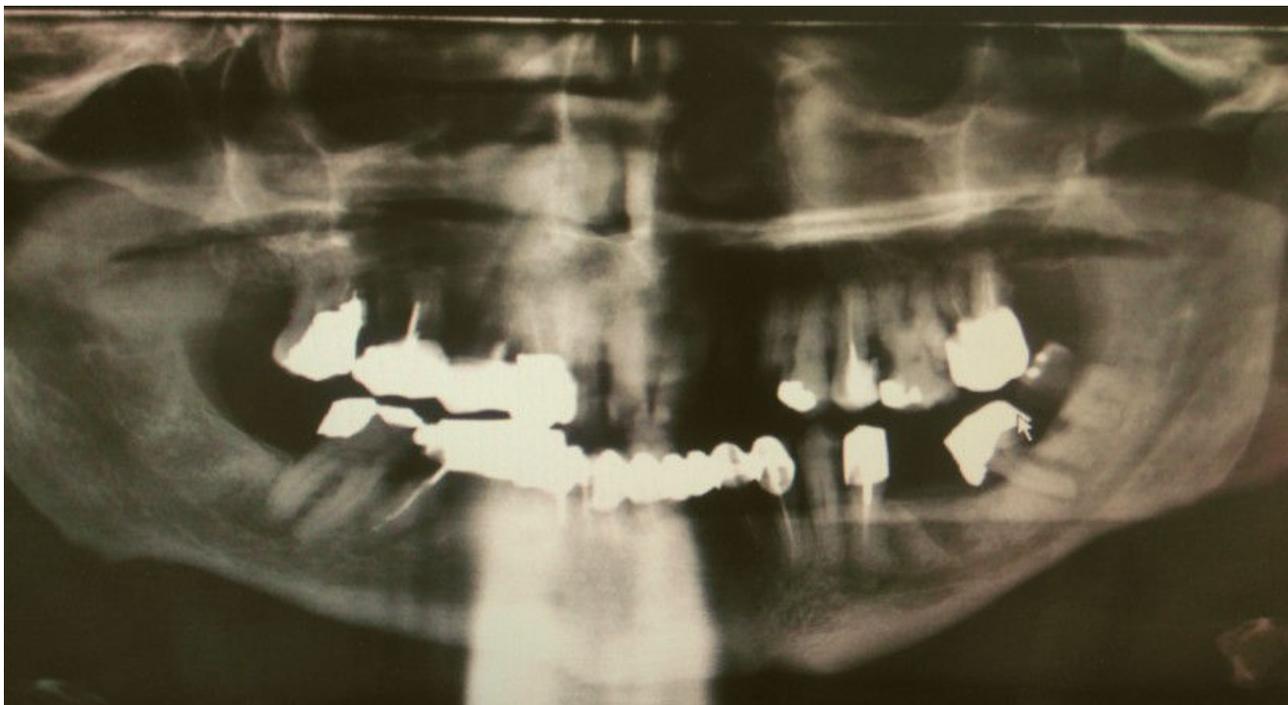
Les nodules pulmonaires, non évolutifs, ont été surveillé entre 2009 et décembre 2010, date à laquelle des métastases sous carinaires et hiliaires droites sont apparues. L'évolution métastatique a conduit à la mise en place d'un traitement par Sutent® (inhibiteur des récepteurs de facteur de croissance plaquettaire) dans le cadre du protocole RECORD III de janvier 2011 à juillet 2012.

Une réévaluation pulmonaire, péritonéale et osseuse faites en janvier 2013, montrant, à nouveau, une évolution des lésions secondaires, a nécessité la mise en place d'un traitement de seconde ligne par Afinitor® (agent antinéoplasique inhibiteur de mTor, *mammalian target of rapamycin*).

Ce dernier a été arrêté en mai 2013, en raison de la poursuite de l'évolution métastatique osseuse. En effet, l'avancé de l'ostéolyse fémorale, a nécessité en juin 2013, la pose d'une prothèse de hanche droite et d'un anneau cotyloïdin complétés par une radiothérapie post-opératoire. Le patient, a par la suite, été traité par Axitinib® (gent antinéoplasique inhibiteur de VEGF, *vascular endothelial growth factors*) jusqu'à une réponse complète en février 2014. Ce traitement a dû malheureusement être repris en avril 2015, après apparition, de nouveau nodules pulmonaires.

Un bilan dentaire a été fait le 25 février 2013 à l'unité odontologie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine sur demande de l'oncologue, avant la mise en place d'un traitement par dénosumab: lors de ce bilan une parodontite généralisée a été

diagnostiquée associée à de nombreux foyers infectieux. L'état bucco-dentaire du patient a nécessité la réalisation de l'alvulsion, début mars 2013, de l'ensemble des dents restantes.



*Figure 24: Panoramique de Mr P, du 20 février 2013, avant le premier bilan bucco-dentaire
source: données de l'ICL.*

Après l'obtention d'une fermeture épithéliale étanche, et accords des chirurgiens dentistes, le patient a bénéficié d'un traitement par Xgeva® d'avril 2013 à novembre 2014.

Le traitement par dénosumab de monsieur P a dû être suspendu à la suite de l'apparition de douleurs mandibulaires ayant conduit à une consultation dentaire à l'ICL en décembre 2014. Il présentait à l'examen clinique une exposition d'os nécrotique de 1,5 cm de longueur sur 0,5 cm de largeur en secteur 3. En raison d'une infection du site accentuée par la présence de plaque dentaire, le patient a été placé sous amoxicilline 500 mg et acide clavulanique 62,5 mg, 3 fois par jour pendant 3 semaines. Il lui a été demandé de réaliser des bains de bouches à la chlorexidine (Pareox®) trois fois par jour. L'état général du patient contre indiquait toute intervention chirurgicale.



Figure 25: Nécrose de Mr P après nettoyage en décembre 2014. Source: données personnelles du Dr PHULPIN.

Après un suivi régulier, le patient a été revu pour un parage osseux, afin d'éliminer un séquestre en formation le 17 Avril 2015.

Lors de sa consultation du 3 novembre 2015, l'examen clinique a révélé une mobilité importante du séquestre osseux et une nouvelle imagerie 3D a été réalisée, nécessitant la demande d'un nouveau scanner.



Figure 26: Séquestre osseux mobile au 3 novembre 2015. Source: données personnelles.



Figure 28: Coupe sagittale de la nécrose de Mr P. du 9 novembre 2015. Source: données de l'ICL.



Figure 27: Coupe occlusale de la nécrose de M P, du 9 novembre 2015. Source: données de l'ICL

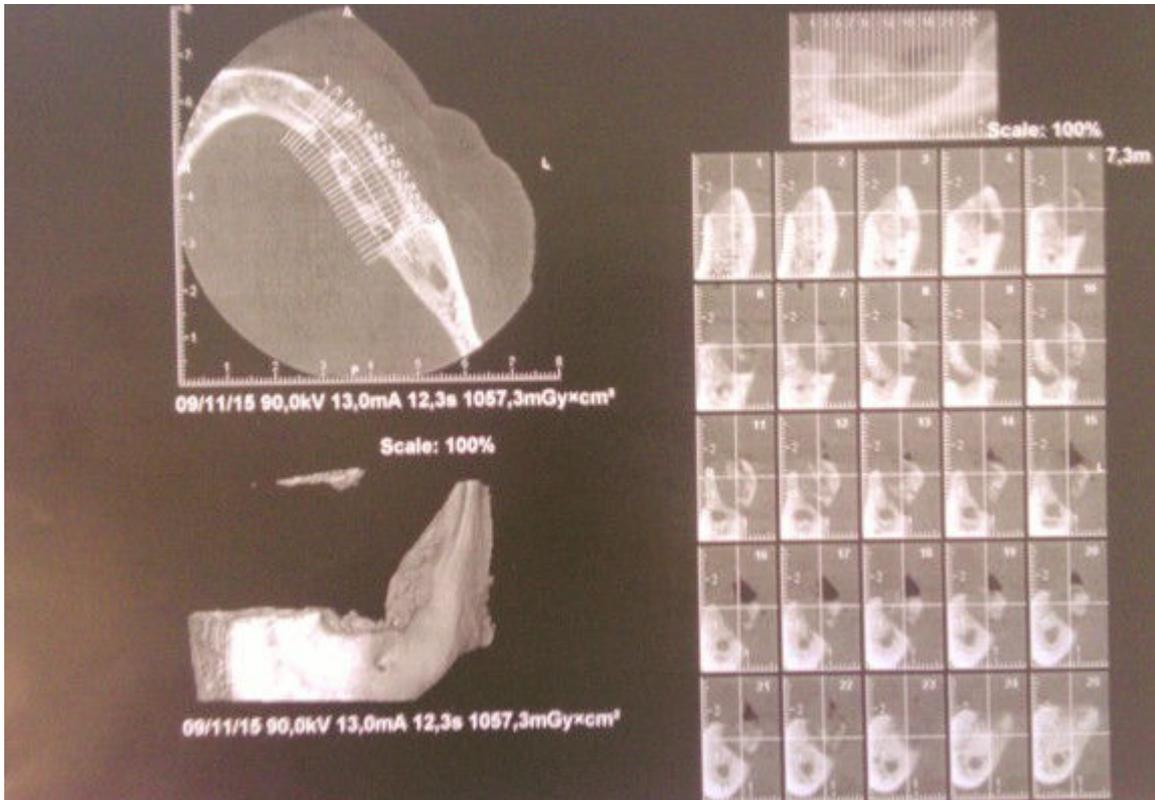


Figure 29: Scanner de M P du 9 novembre 2015. Source: données de l'ICL

Le 29 mars 2016 un dernier séquestre osseux a été retiré, supprimant complètement la zone nécrotique. Le secteur était totalement épithélialisé, le patient était asymptomatique. Il n'y a pas eu de récurrence de la nécrose osseuse. Dans ce contexte, la reprise de l'Xgeva® aurait pu être rediscutée, mais il n'a pas été remis en place, le patient répondant bien à l'axitinib®.

2.5.6.2 Patient n°2

Un adénocarcinome prostatique de gleason 8 a été diagnostiqué en juillet 2006, après une augmentation de la PSA (*Prostate Specific Antigen*) et un curetage ganglionnaire positif, chez monsieur T âgé de 72 ans. Le patient a alors reçu un traitement par Zoladex® et Casodex® (anti-androgènes non stéroïdiens) jusqu'en mars 2010. Une nouvelle augmentation du PSA, a conduit à remplacer ce traitement par du Distilbene® (estrogène de synthèse). En juillet 2011, M T a bénéficié d'une pulpectomie bilatérale.

En Octobre 2012, des lésions pulmonaires, hépatiques et osseuses ont été diagnostiquées, entraînant l'instauration d'un traitement de chimiothérapie par Taxotere® de novembre 2012 à avril 2013. Par la suite, M T a eu un traitement par Zytiga® (suppresseur des androgènes) de septembre 2013 à mars 2014 et un traitement par Cabazitaxel® (inhibiteur de la biosynthèse des androgènes) de mars à octobre 2014.

Une nouvelle évolution tumorale et métastatique a conduit à la reprise d'une chimiothérapie par Taxotere® à partir de août 2015 jusqu'en mars 2016, avant d'être remplacé par des soins palliatifs.

En avril 2013, le traitement par Xgeva® a été débuté après que le patient est reçu une injection unique de 4mg de Zometa® en mars 2013. Aucune trace d'un bilan bucco-dentaire n'est relaté dans le dossier, le patient a été vu au cabinet dentaire de l'ICL pour la première fois le 27 novembre 2014. Lors de cette consultation, le patient présentait une exposition osseuse sur quasiment toute la largeur du maxillaire en regard de 26, extraite quelques mois plus tôt par son chirurgien dentiste traitant.



Figure 30: Nécrose de Mr T au 27 novembre 2014. source: données personnelles du Dr PHULPIN.

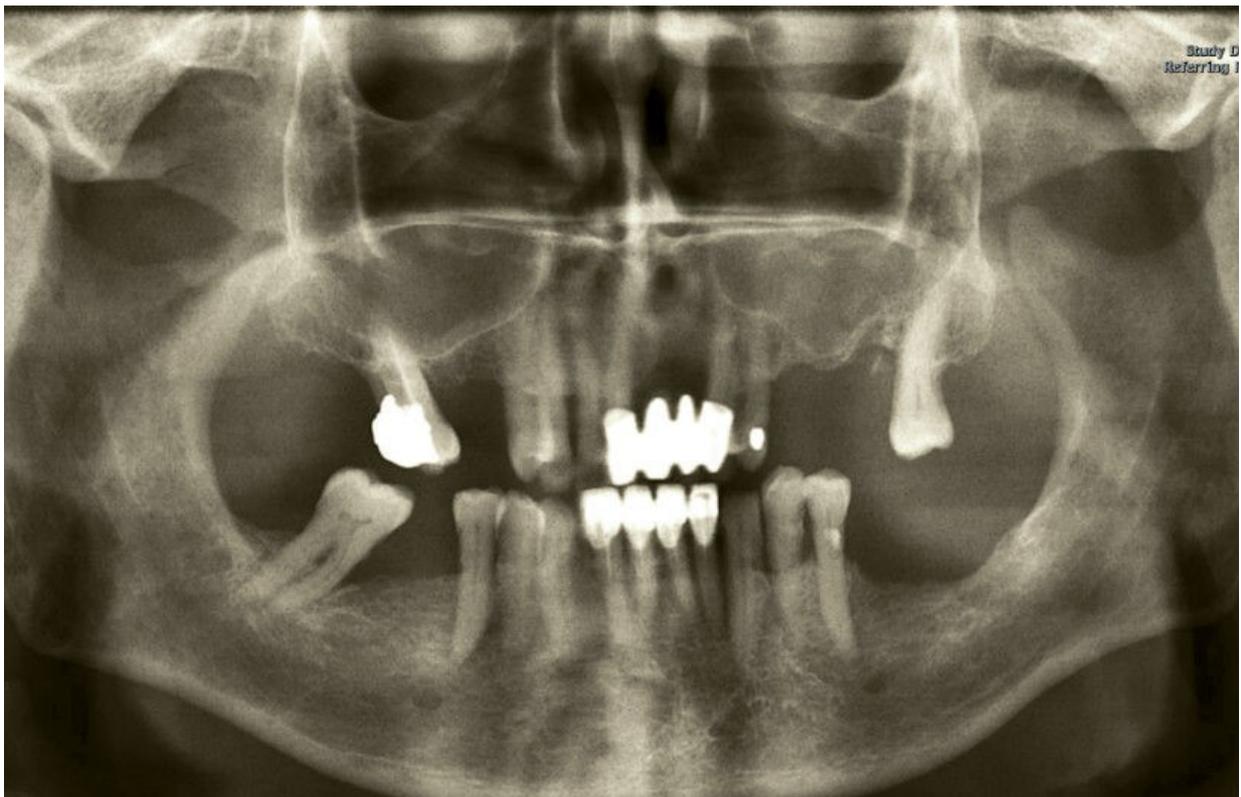


Figure 31: Radiopantomique de Mr T au 27 novembre 2014. source: données de l'ICL.

Aucun séquestre osseux n'étant individualisable sur la radiographie panoramique, un examen 3D a été prescrit au patient. Ce dernier, datant du 1^{er} décembre 2014, avait montré la présence d'un fin plancher sinusien. Toutefois le patient présentait un érythème de la joue gauche accompagné de douleur sous-orbitaire (spontanée et accrue à la palpation), parfois insomniate. Le Cone Beam® montrait un sinus gauche comblé associé à de petites calcifications pouvant être dû à une greffe aspergillaire. Il a été prescrit au patient de la Dalacine® 1200mg en 2 prises (Mr T étant allergique à la pénicilline), du Solupred® 70mg par jour en une prise pendant 5 jours, de l'Ixprim® et du bain de bouche à la chlorexidine.

Le patient a été revu en contrôle le 21 janvier 2015, il présentait toujours des douleurs liée à la sinusite persistante. L'examen bucco-dentaire révélait la persistance d'une zone d'exposition osseuse atteignant 2 cm de long sur 1 cm de large. Un examen ORL a alors été demandé.

Dans un premier temps, l'indication chirurgicale n'a pas été retenue puisque le geste risquait d'entraîner une communication bucco-sinusienne difficile à refermer par une chirurgie locale. Une prothèse obturatrice aurait quant à elle, diminué la qualité de vie du patient.

Aucune amélioration de la situation clinique de Mr T n'ayant pu être obtenue en juillet 2015, un curetage associé à un prélèvement osseux ont été réalisés par les ORL. Une méatotomie moyenne nasale par voie endoscope a aussi été faite afin de drainer le sinus. Une couverture à l'aide de la boule de bichat, a permis de refermer le site opératoire et de palier à la perte de substance. Le patient a reçu un traitement par pyostacine® en post-opératoire pour prévenir à toute infection du site opératoire.



Figure 32: Coupe frontale du scanner de Mr T de juillet 2015. Source données de l'ICL.

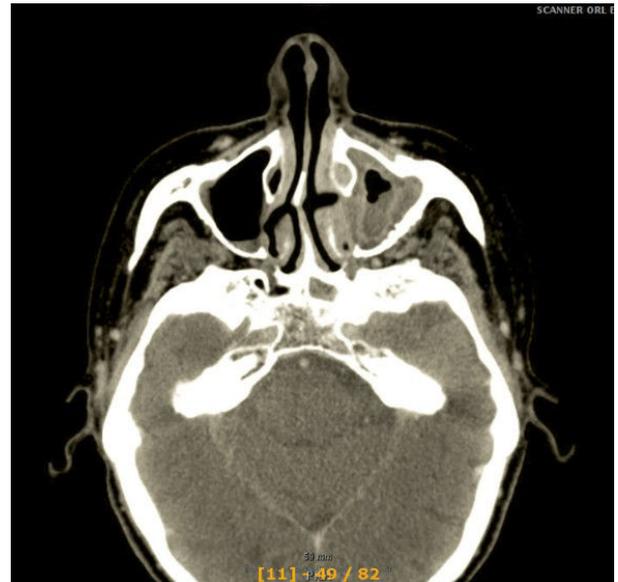


Figure 33: Coupe occlusale du scanner de Mr T de juillet 2015. Source données de l'ICL.



Figure 34: Coupe sagittale du scanner de Mr T de juillet 2015. Source données de l'ICL.

En août 2015, à un mois post-opératoire, le patient ne présentait plus aucun trismus, mais une légère désunion des berges de la plaie entre la boule de bichat et le tissu gingival ainsi qu'une suspicion de récurrence de l'OCN. Des prélèvements faits dans cette zone, avaient révélé l'absence de mucite ou d'éléments fongiques et la présence d'une flore commensale composée d'actinomyces et d'anaérobies (fusobactérium et prevotella). L'antibiothérapie avait pu être adaptée la Dalacine® a été remplacé par de l'Ofloxacet® 200 mg 3 fois par jour et de la Rifampicine® 600mg 2 fois par jour pendant 6 jours.

Le 21 avril 2016, un nouveau séquestre osseux (de 2,5 cm de long) avait été retiré associé à l'élimination des zones irritantes. Néanmoins, toute la partie gauche du maxillaire allant de 24 à la tubérosité était mobile, une nouvelle imagerie 3D avait alors été demandée.



Figure 36: Nécrose de Mr T au 21 avril 2016. source: données personnelles du Dr PHULPIN.



Figure 35: Séquestre osseux du 21 avril 2016. Source: données personnelles du Dr PHULPIN.

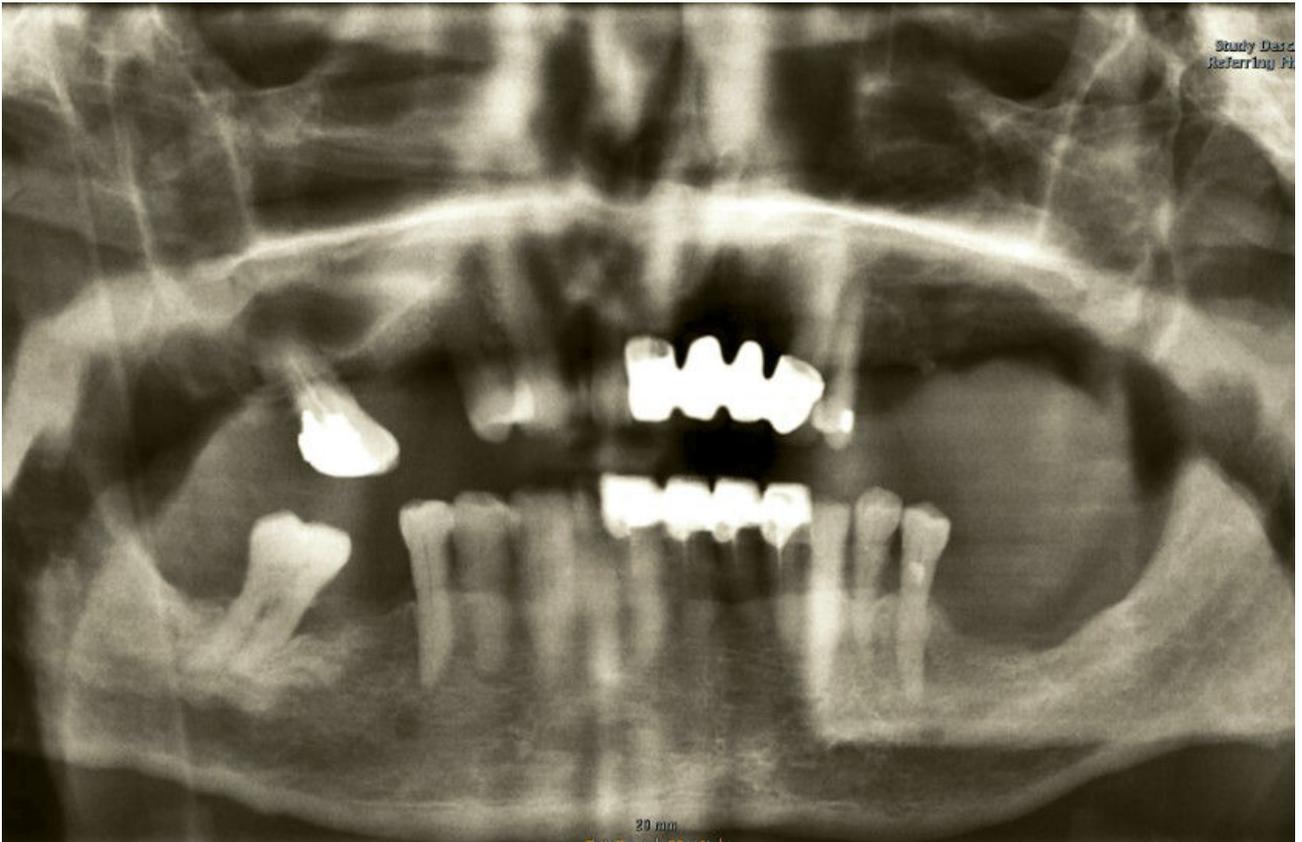


Figure 37: Radiographie panoramique de Mr T au 21 avril 2016. Source: données de l'ICL.

Malheureusement, Mr T est décédé le 23 mai 2016.

2.6 Conclusion

Comme toutes les spécialités pharmaceutiques, le dénosumab présentent de nombreux effets secondaires :

- Il accroît notamment le risque d'hypocalcémie (calcémie inférieure à 2,25 mmol/L). Il s'agit d'un effet secondaire pouvant entraîner le décès du patient, c'est pourquoi au cours du traitement, une surveillance accrue de la calcémie est faite, tout particulièrement chez les insuffisants rénaux plus sujet à cet effet. De la vitamine D et du calcium, sont préventivement associés à l'anti-résorptif osseux.
- Des cas d'hypersensibilités allant de la « simple » réaction cutanée à l'œdème de Quincke pouvant être mortel, ont été relatés dans la littérature.
- Des effets secondaires cutanés ont été imputés au dénosumab. Il s'agit d'hyperhidrose et de cellulite traduisant un déséquilibre immunitaire nécessitant la mise en place d'un traitement par antibiothérapie.
- Le Prolia et particulièrement l'Xgeva peuvent entraîner l'apparition de fractures atypiques des fémurs, qu'elles soient dues à un traumatisme mineur ou spontanée.
- Des ostéochimionécroses des maxillaires ont été imputés au dénosumab. Leurs diagnostics se font essentiellement par l'exposition endo-buccale d'os nécrotiques et doit être complété par des examens radiologiques. La prise en charge des patients, dépend du stade de l'ostéochimionécrose, allant de la surveillance à des chirurgies lourdes nécessitant des reconstructions.

Les hypocalcémies, les infections cutanées et les ostéochimionécroses des maxillaires font l'objet d'un suivi dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen de Xgeva (Tableau 9).

Tableau 9: Résumé des fréquences des effets secondaires ^{31, 32, 33}

Classe MedDRA de système d'organe	Effets indésirables
Catégorie de fréquence	
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité aux médicaments
Rare	Réaction anaphylactique
Trouble du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie, hypophosphatémie
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Peu Fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire
Rare	Fractures fémorales atypiques

3. Étude clinique

3.1 Présentation de l'étude : Méthode et patients

Une étude rétrospective réalisée chez les patients sous traitement par dénosumab a été menée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL).

3.1.1 Critères d'inclusions

On été inclu dans l'étude, l'ensemble des patients dont le suivi oncologique a été fait à l'ICL entre 2010 et 2015.

3.1.2 Critères d'exclusions

Les patients traités par Xgeva®, avec une prescription et un suivi fait hors de l' ICL, ont été exclus de cette étude. En effet, ces patients ont été suivis au cabinet dentaire de l'ICL uniquement pour la prise en charge de leur OCN. Leurs inclusions auraient augmenté artificiellement le taux de nécrose.

L'ensemble de ces critères nous a permis d'inclure 141 patients.

3.1.3 Méthodologie de relevé des données

L'étude des dossiers a été menée à l'ICL entre février 2016 et juillet 2016. Le recueil des données a permis de remplir le tableau de données (Tableau 10), qui a servi de base à la réalisation des statistiques.

Tableau 10: Tableau initial de relevé des données patients

Numéro de dossier	
Date de naissance (âge)	
Localisation du Cancer: sein et utérus (gynéco), prostate, poumons, rein; os ; ORL ; digestif et inconnue	
Année de diagnostic du cancer initial	
Métastases osseuses	Date de diagnostic
	oui/non
Co-morbidités	Corticoïdes en cours
	Tabac actif
	Alcool actif
	Diabète
	Hygiène
Biphosphonate (prises antérieures)	Date de début
	Molécules
	oui/non
	Posologie (dose)
	Fréquence
radiothérapie buccale	Date d'arrêt
	oui/non
Chimiothérapie en cours	oui/non
	type
Hormono-thérapie	nom
	oui/non
Anti-angiogéniques associés	oui/non
Réalisation d'un bilan bucco-dentaire avant mise en place du dénosumab	ICL, Autre, Absence de Bilan
Etat bucco-dentaire avant mise en place du dénosumab	Soins
	Dents absentes
	Prothèses présentes et adaptation
Soins à envisager avant traitement oncologique	Soins conservateurs
	Avulsions
	Date d'avulsion
Dénosumab	Date de mise en place
	Fréquence
	Posologie (dose)
Ostéochimionécroses des Maxillaires	oui/non
	Date de diagnostic
	Localisation
	Zone dentée/édentée
	Taille (le plus grand axe)
	Spontanée oui/non
	latrogène et Cause
	blessures prothétiques ; avulsion
Arret du Dénosumab	Date d'arrêt
	Si oui raison
	Date de reprise
Traitement de la nécrose	Actes
	Surveillance
Guérison	Absence; Partielle; Complète
Date de dernière nouvelle	

3.1.4 Objectif de l'étude

Les objectifs de cette étude sont doubles.

> Tout d'abord il s'agit d'évaluer le taux de survenue de nécroses chez les patients de l'ICL traités par dénosumab.

> Puis par la suite d'essayer de mettre en évidence les facteurs aggravants, afin d'améliorer la prise en charge de ces patients et de limiter le risque d'apparition de cet effet indésirable. Comme nous l'avons détaillé précédemment, nous avons voulu voir quel était l'impact des facteurs connus dans la littérature ^{4,47,48} tel que :

- L'âge du patient lors de la prise de dénosumab (plus ou moins de 60 ans)
- Le type de cancer
- L'intoxication tabagique
- La consommation excessive d'alcool (soit plus de 3 verres standard par jour pour les hommes et 2 pour les femmes)
- La prise de corticoïdes
- La prise d'anti-angiogéniques
- L'existence d'un diabète
- La chimiothérapie en cours
- La prise de bisphosphonate antérieure (molécule et durée du traitement)
- L'hygiène bucco-dentaire
- La présence ou non d'une consultation dentaire en amont du traitement
- La réalisation d'avulsions préventives

3.1.5 Méthodologie statistique

Les paramètres numériques sont décrits par la moyenne et l'écart-type, les paramètres qualitatifs par la fréquence et leur pourcentage. L'incidence de survenue de l'OCN a été décrite par la méthode de Kaplan Meier. La date d'origine était la date

d'introduction du Dénosumab. Les facteurs pronostiques ont été testés en analyse bivariée par un modèle de Cox. Les paramètres ayant un niveau de significativité inférieur à 0,1 en analyse bivariée ont été inclus dans un modèle de Cox multivarié. Les résultats sont exprimés par le hazard ratio et l'intervalle de confiance à 95%. Le niveau de significativité a été fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (*SAS Institute, Cary, NC 25513; version 9.3*).

3.1.6 Description de la population

Tous ces patients ont reçu de l'Xgeva® dans le cadre d'un traitement oncologique. Pour 138 d'entre eux, dans le cadre du traitement de leurs métastases osseuses, et pour les 3 autres en traitement d'une tumeur osseuse primitive, tous ont reçus une injection de 120 mg toutes les 4 semaines. Les caractéristiques des patients de l'étude présentent sont résumées dans le tableau 11 :

3.1.6.1 Âge des patients

Les patients de l'étude étaient âgés en moyenne de 59 ans, le plus jeune avait 26 ans et le plus âgé 85 ans lors du début de prise du dénosumab.

3.1.6.2 Traitement antérieur par bisphosphonate

Pour 44 patients (31,21 %), il s'agissait d'un traitement de seconde intention, après un ou plusieurs traitements par bisphosphonates, dont la durée moyenne s'élevait à 12 mois. Pour les 97 autres (68,79 %), il s'agissait d'un traitement de première intention.

3.1.6.3 Traitement concomitants et comorbidités

Les patients de l'étude ont été traités, en parallèle du traitement par dénosumab pour:

- 83 (58,87%) par des corticoïdes.
- 10 (7,09%) par des anti-angiogéniques.
- 70 (49,65%) par de la thérapie ciblée.
- 119 (84,40%) par de la chimiothérapie.

Parmi ces patient :

- 42 (29,79%) étaient fumeur au moment du traitement.
- 11 (7,80%) présentaient une consommation d'alcool excessive.
- 15 (10,71%) étaient diabétiques.

3.1.6.4 Mise en état bucco-dentaires initiale

Sur les 141 patients de l'étude, seulement 90 ont reçu un bilan bucco-dentaire avant la mise en place du traitement par dénosumab, parmi lesquels :

- 72 (51,06%), ont été vus au service dentaire de l'ICL en amont de leur traitement.
- 18 (12,77%) sont allés consulter leurs chirurgien dentistes traitants.

Contrairement aux règles de bonne pratiques 51 (36,17%) n'ont pas bénéficié d'une remise en état bucco-dentaire avant traitement ^{50,52}.

3.1.6.5 Hygiène bucco-dentaire

Si l'hygiène orale a été relevée et apparaît dans le tableau des caractéristiques des patients, elle n'est que peu significative. En effet seuls les dossiers des patients ayant eu un bilan à l'ICL contenaient cette information. De plus, il s'agit d'une donnée subjective, les bilans étant fait par des opérateurs différents, sans qu'aucun critère préci ne soit défini. Il est de ce fait biaisé d'exploiter ces données dans le cadre d'une étude rétrospective.

Tableau 11: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques		(Nombre, pourcentage) ou [moyenne, écart-type]
Âge de début du dénosumab		58,9 ans [26,1;85,8]
Âge au début de la nécrose		61,4 ans [61,4;80,6]
Localisation du cancer	Inconnue	3 patients (2,13%)
	Seins	70 patients (49,65%)
	Prostate	12 patients (8,51%)
	Poumons	20 patients (14,18%)
	Reins	11 patients (7,80%)
	Os	4 patients (2,84%)
	ORL	15 patients (10,64%)
	Digestif	6 patients (4,26%)
Métastases		138 patients (97,87%)
Facteurs aggravants	Corticoïdes	83 patients (58,87%)
	Tabac	42 patients (29,79%)
	Alcool	11 patients (7,80%)
	Diabète	15 patients (10,71%)
	Radiothérapie orale	13 patients (9,22%)
	Chimiothérapie	119 patients (84,40%)
	Thérapies ciblées	70 patients (49,65%)
	Anti-angiogéniques	10 patients (7,09%)
	Bisphosphonates	44 patients (31,21%)
Bisphosphonates	Zometa	20 patients (14,18%)
	Aredia	15 patients (10,64%)
	Lytos	3 patients (2,13%)
	Clastoban	1 patients (0,71%)
	Aredia et Zometa	3 patients (2,13%)
Durée du traitement par bisphosphonate		12,1 mois [0;45,3]
Hygiène orale	Bonne	94 patients (67,14)
	Moyenne	28 patients (20%)
	Absente	11 patients (7,86%)
Consultation dentaire avant traitement	ICL	72 patients (51,06%)
	Autre dentiste	18 patients (12,77%)
	absente	51 patients (36,17%)
Extraction avant traitement		2 dents [0;30]
Durée du traitement par dénosumab		24 mois [0;39,6]

3.1.7 : Facteurs pronostics d'ostéochimionécrose

3.1.7.1 Temps de suivi des patients

Les patients inclus, ont eu un suivi moyen de plus de 2 ans à l' ICL (suivi médian de 25 mois) avec une durée minimal de 5 mois et une durée maximale de 43 mois.

3.1.7.2 Ostéochimionécroses

Sur les 141 patients de l'étude, 10 ont développé une OCN. D'après la définition de l'AFSSAPS et de l'AAOMS, l'OCN est une lésion des muqueuses de la région maxillo-faciale avec une exposition osseuse d'au moins 8 semaines, survenant chez un patient traité par Bisphosphonates ou Denosumab dans une zone exempte de radiothérapie et de métastase osseuse^{41,44,45}.

D'après cette définition, un patient a été exclus de cette étude car il avait eu de la radiothérapie dans la sphère ORL.

En conclusion, 9 patients ont développé une OCN d'après la définitoin de l'AAOMS. L'incidence était de (tableau 12 et figure 21) :

- 3% à 1 an.
- 7% à 2 ans.
- 8% à partir de 30 mois.

Tableau 12: Incidence cumulée des nécroses en fonction du temps.

Temps (en mois)	Nombre de cas d'ostéochimionécrose	Nombre de patients encore suivis	Taux de nécroses (%)
0	0	141	0
3	1	140	1
6	2	138	1
12	4	114	3
18	6	95	5
24	8	73	7
30	9	52	8
36	9	23	8
42	9	1	8
48	9	0	8

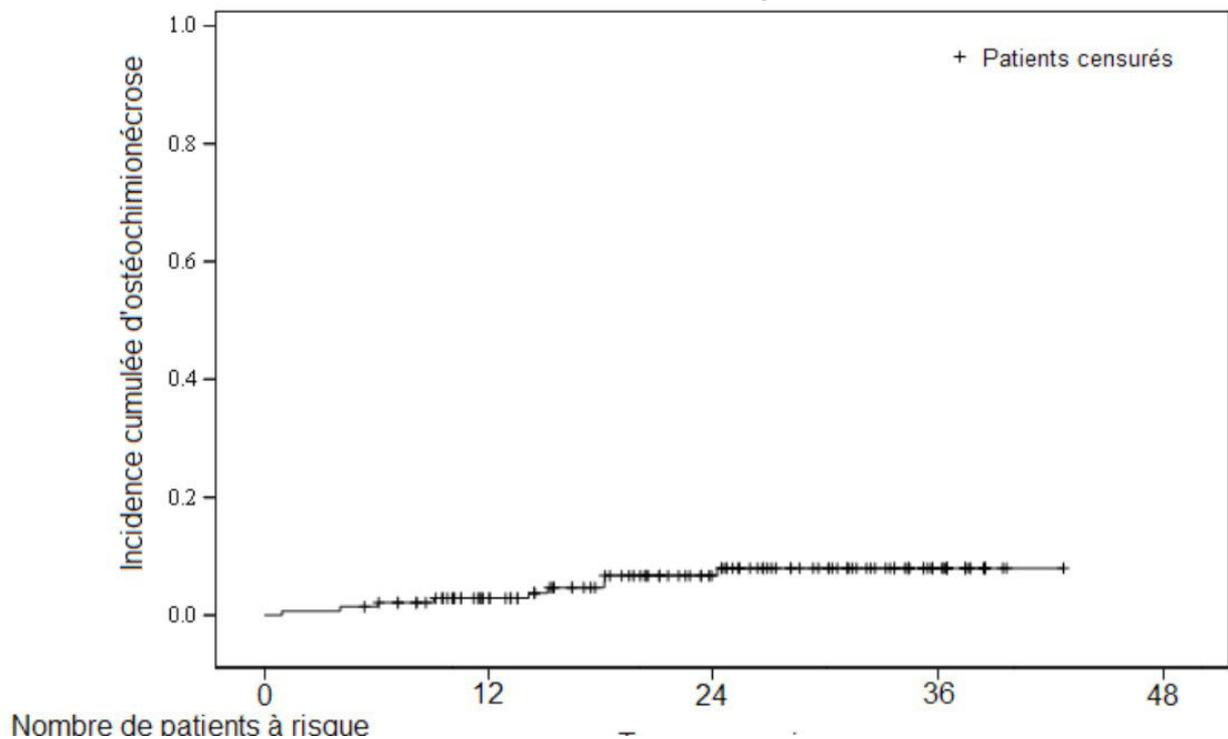


Figure 38: Taux de nécroses en fonction du temps sous forme de graphique.

Concernant leur traitement :

- 9 patients ont reçu du Tocophérol® 500, et on eu un suivi régulier.
- 8 patients ont nécessité un geste chirurgical local
- 7 patients ont eu une sur-infection du site nécrotique et se sont vu prescrire des antibiotiques
- 4 patients présentaient en juin 2016 une guérison complète (tableau 13).

Tableau 13: Guérisons et traitements des patients de l'étude ayant développés une nécrose.

Patient	Guerison en Juin 2016	Traitements
1	Absente	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
2	Complète	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription d'antibiotiques à la suite de sur-infection du site. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
3	Complète	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription d'antibiotiques à la suite de sur-infection du site. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
4	Complète	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription d'antibiotiques à la suite de sur-infection du site. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
5	Absente	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription d'antibiotiques à la suite de sur-infection du site. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
6	Complète	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription d'antibiotiques à la suite de sur-infection du site. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
7	Absente	* Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
8	Absente	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription d'antibiotiques à la suite de sur-infection du site. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.
9	Absente	* Élimination du séquestre osseux. * Prescription d'antibiotiques à la suite de sur-infection du site. * Prescription de Tocophérol® 500. * Suivis réguliers.

Dans cette étude monocentrique seul un facteur aggravant et/ou protecteur s'est avéré significatif.

3.1.7.3 Données non évaluées

Dans nos données statistiques, parmi les patients présentant une nécrose, aucun ne prenait des anti-angiogéniques ou n'avait une consommation excessive d'alcool. Ces données n'ont pu être évaluées statistiquement (tableau 15,16).

3.1.7.4 Données non significatives

Les facteurs suivants ne se sont pas révélés significatifs dans l'étude (Tableau 15,16) :

- Avoir plus ou moins de 60 ans ($p=0,6987$),
- Prendre des corticoïdes ($p=0,3380$),
- Être sous chimiothérapie ($p=0,6724$),
- Avoir eu des bisphosphonates ($p=0,2302$),
- Avoir une mauvaise hygiène bucco-dentaire ($p=0,8319$),
- Être diabétique ($p=0,9212$)
- Ne pas avoir eu de consultation bucco-dentaire en amont du traitement ($p=0,2812$).

Même si être fumeur n'est pas un facteur aggravant significatif, il semble être en faveur d'une tendance aggravante. En effet 6 patients sur les 9 étaient fumeur durant le traitement. L'évaluation statistique met en évidence un p proche de 0,05 (0,0625 exactement), associé à un *hazard ratio* (HR) bien supérieur à 1 de 3,50.

3.1.7.5 Donnée significative

Le seul facteur qui s'est avéré significatif est l'avulsion dentaire avant la mise en place du traitement par dénosumab. En effet, sur les 9 cas de nécroses, 6 avaient bénéficié d'avulsions avant traitement. Avec un $p = 0,0263$ associé à un HR de 4,82, il

s'agit, contrairement à ce que l'on aurait pu prévoir, d'un facteur aggravant et non protecteur (tableau 15,16).

En analyse multivariée, l'avulsion dentaire restait un facteur significativement lié à l'apparition d'OCN ($p=0.0298$, $HR=4.66$) tandis que le tabac restait non significatif ($p=0.0735$, $HR=3.345$)

Les nécroses de ces 6 patients se sont développées dans les secteurs post-avulsionnels (tableau 14) :

- Pour 3, aucune autre cause n'est évoquée.
- Pour 2 autres, la présence d'un appareil induisant une blessure des muqueuses a aussi joué un rôle.
- Pour le derniers, il est difficile d'affirmer la causalité des avulsions en raison du délais les séparant de l'apparition des nécroses.

Un 7ème patient a eu des extractions, qui sont très certainement en lien avec le développement de l'OCN, toutefois celle-ci ont eu lieu après la mise en place du traitement par dénosumab. Le patient avait déjà reçu une injection d'Xgeva® lors du bilan bucco-dentaire.

Tableau 14: Délais en mois avant la survenue d'une nécrose.

Patient	Délais en mois entre les avulsions et la mise en place du traitement par dénosumab.	Délais en mois entre les avulsions et l'apparition de la nécrose.	Délais en mois entre la mise en place du traitement par dénosumab et le début de la nécrose.	Temps en mois entre l'arrêt du dénosumab et l'apparition de la nécrose.	Raisons principales évoquées comme cause de la nécrose.
1	Pas d'avulsion	Pas d'avulsion	18	0	Spontanée
2	1	2	1	0	Avulsion
3	10	21	11	0	Spontanée
4	1	6	5	0	Blessure prothétique et avulsion
5	2	16	14	2	Blessure prothétique et avulsion
6	Pas d'avulsion	Pas d'avulsion	35	0	Blessure prothétique
7	2 semaines	18	20	0	Avulsion
8	1 mois après la mise en place du traitement	14	15	0	Avulsion
9	15	24	10	0	Avulsion
Moyenne	4	14,43	14,3	0,22	

Tableau 15: Co-morbidités chez les patients ayant des ostéochimionécroses.

Facteurs testés	Nombre de patients parmi les 9 présentant une nécrose.
Avoir plus de 60 ans	4
Consommation de tabac	6
Consommation excessive d'alcool	0
Prise de corticoïdes	4
Prise d'anti-angiogéniques	0
Être diabétique	1
Être sous chimiothérapie	8
Avoir pris des bisphosphonates	5
Avoir une mauvaise hygiène orale	3
Avoir eu une consultation en amont du traitement par dénosumab	7
Réalisation d'avulsions dentaires avant l'instauration du traitement par dénosumab	6

Tableau 16: Influence de facteurs sur le taux des nécroses.

Paramètres	Hazard ratio [écart type]	Pr > ChiSq
Début du traitement après 60 ans	0,77[0,21;2,87]	0,6987
Localisation du cancer (seins)	3,38[0,70;16,27]	0,1290
Tabac	3,50[0,94;13,06]	0,0625
Corticoïde	0,53[0,14;1,96]	0,3380
Diabète	1,11[0,14;9,04]	0,9212
Chimiothérapie	1,57[0,20;12,53]	0,6724
Bisphosphonates	2,25[0,60;8,41]	0,2302
Absence d'hygiène oral	1,16[0,29;4,67]	0,8319
Consultation en amont du traitement	2,38[0,49;11,48]	0,2812
Réalisation d'avulsions dentaires avant l'instauration du traitement par dénosumab	4,82[1,20;19,34]	0,0298

3.2 Discussion

3.2.1 Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, qui avait pour but d'évaluer le taux d' OCN des maxillaires induit par le dénosumab chez les patients suivis à l'ICL entre 2010 et 2015. Les inclusions ont débuté en 2010, date estimée à laquelle, le dénosumab a été prescrit en première intention à l'ICL.

Le but de cette première approche est de :

- Cibler des facteurs aggravants ou protecteurs.
- Comparer nos résultats à ceux de la littérature.
- Optimiser la prise en charge des patients à l'ICL.

3.2.2 Inclusion et exclusion

Dans cette étude ont été inclus uniquement les patients dont la prise en charge oncologique et la prescription de Xgeva® a été faite à l'ICL entre 2010 et 2015. En effet l'unité d'odontologie de l'ICL est amenée à prendre en charge des patients spécifiquement adressés pour la prise en charge d'une OCN^{51,60}. Inclure ces patients aurait biaisé l'étude et artificiellement augmenté le taux d'OCN.

3.2.3 Résultats

3.2.3.1 Taux de nécrose comparé aux résultats de la littérature

L'étude a mis en évidence des taux de nécroses allant de 1% à 3 mois à 8% à compter du 30^{ème} mois. Dès le 12^{ème} mois, le taux d'OCN de cette étude qui est de 3%, est supérieur à la moyenne retrouvée dans la littérature qui est de 1,5%^{26,27,30,31,32,33,54,75}.

Néanmoins, ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature et ce jusqu'au 24^{ème} mois, puisque les taux minimums et maximums de la littérature s'échelonnent entre 0,48% et 4,6%. Au-delà de 2 ans, le taux d'OCN à l'ICL est supérieur à ceux publiés (Tableau 6).

Toutefois, les comparaisons inter-études sont complexes, du fait de la variabilité de nombreux facteurs :

- Le nombre de patients inclus dans l'étude
- Les différents facteurs potentiellement aggravants (tabac, bisphosphonates, hygiène bucco-dentaire...) ne sont pas toujours pris en compte ou n'apparaissent pas au sein des différentes publications. À notre connaissance il n'y a pas de publication portant sur des données nationales, dans certains pays les pratiques d'hygiène bucco-dentaire sont différentes, comme par exemple pour l'utilisation de brossettes inter-dentaires ou fils dentaires. En Amérique du Nord comme dans les pays scandinaves, la mise en place de programmes de préventions et d'éducation à l'hygiène bucco-dentaire s'est faite il y a déjà plusieurs décennies, avec efficacité. Ces décennies d'efforts tant de la part des institutions administratives que par les professionnels de santé ont porté leurs fruits.
- La durée du suivi très souvent inférieure à 24 mois.

3.2.3.2 Résultats des données croisées

L'étude a été réalisée sur 141 patients parmi lesquels 9 ont développé une OCN. Ce faible échantillon ne permet pas d'obtenir des données statistiques significatives. De ce fait, cette étude ne permet pas d'exclure certains facteurs, notamment concernant la prise d'anti-angiogéniques ou la consommation excessive d'alcool. L'OCN reste un effet iatrogène rare induit par la prise de dénosumab.

Afin de pouvoir obtenir des résultats statistiques plus significatifs, il conviendrait d'augmenter le nombre d'inclusion et de continuer à suivre ces patients sur le moyen et long-terme. Une étude multicentrique pourrait également être envisagée.

Le seul facteur significatif, que l'on pensait protecteur, s'est cependant avéré aggravant. La réalisation d'avulsions dentaires en amont du traitement semble exposer les patients à un plus grand risque de survenue d'OCN.

Chez les patients ayant eu des OCN et ayant bénéficié d'avulsions dentaires, les nécroses se sont principalement développées au niveau des zones post-extractionnelles. Un délai moyen de 4 mois a été respecté entre les avulsions et l'instauration du traitement par Xgeva® (tableau 14). Pour 5 patients ce délai était inférieur à 3 mois.

Les odontologues de l'ICL ont systématiquement contrôlé la fermeture des muqueuses et essayé de respecter un délai de 5 à 6 semaines minimum avant d'accorder la mise en place du traitement.

Les nécroses se sont développées en moyenne 14 mois après les avulsions et 14 mois après la mise en place du traitement (Tableau 14).

Cependant, la cicatrisation osseuse nécessite en moyenne 3 mois, sans compter que les autres co-morbidités du patient peuvent impacter ce temps de cicatrisation (traitements oncologiques, l'âge du patient...).

On peut donc s'interroger sur l'indication d'avulsions si un délai suffisant pour obtenir la cicatrisation osseuse, ne peut pas être respecté (pour des raisons oncologiques par exemple) avant le début du traitement par Xgeva®. Il convient de tenir compte du rapport bénéfice/risque. Lorsqu'il n'est pas possible de retarder suffisamment l'instauration du traitement par dénosumab, en absence de symptomatologie une abstention thérapeutique pourrait être de rigueur.

Il convient quand même de signaler, qu'il y avait eu, pour 2 patients, 10 et 15 mois entre les avulsions et le début du traitement par dénosumab. Les nécroses se sont développées au niveau des sites post-extractionnels sans qu'aucune autre cause n'ait été évoquée. Il y a donc d'autres facteurs qui interviennent dans le développement des OCN.

Conclusion

Pendant de nombreuses années, les bisphosphonates étaient les seuls traitements des pathologies osseuses. Mais leurs nombreux et importants effets secondaires ont poussé les laboratoires à continuer leurs recherches, aboutissant à la mise sur le marché du dénosumab. Cette molécule ayant une demie-vie courte et pas de stockage osseux, on pouvait présager une diminution des OCN et une prise en charge simplifiée de cette pathologie. Malheureusement, ceci ne s'est pas avéré exact à l'usage.

L'hypocalcémie, les infections cutanées et les OCN a attiré tout particulièrement l'attention du corps médicaux en raison du risque vital.

L'OCN reste un effet secondaire rare, qu'il soit prescrit ou non dans le cadre de pathologies malignes, mais il impacte la qualité de vie des patients. Une simple fistule peut cacher une vaste OCN sous jacente. Sa physiopathologie est méconnue et plusieurs hypothèses sont débattues. La prise en charge de ces OCN reste complexe.

Si l'OCN est bien souvent asymptomatique, son évolution peut entraîner d'importantes douleurs, une fistulisation, des paresthésies et peut conduire à d'importantes pertes osseuses dans les cas les plus graves. Son diagnostic se fait très souvent par la présence d'os nécrotique. L'imagerie permet par la suite d'en estimer l'étendue.

La littérature relate depuis 2010 des cas d'OCN essentiellement avec l'Xgeva® dont la prescription est réservée aux traitements oncologiques. L'étude restropective menée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine a permis de mettre en évidence une incidence des nécrose allant de 1% à partir de 3 mois à 8% à partir de 30 mois. Le tabac, semble avoir une influence sur la survenue de ces dernières. La réalisation d'avulsions en amont du traitements a tendance à être un facteur aggravant. Néanmoins, 2 patients ont développé des nécroses sans qu'il y ait eu d'avulsion. Par conséquent, il ne s'agit pas du seul facteur de risque.

D'autres facteurs comme le diabète, l'âge (+ de 60 ans), la prise de corticoïdes, d'anti-angiogéniques, celle antérieur de bisphosphonate ou encore les traitements par

chimiothérapie, n'ont pas pu être corrélés à la survenue d'OCN. Toutefois, ils ne peuvent pas être écartés. Des études complémentaires afin d'augmenter le nombre de patients étudiés permettront d'étayer ces données.

En dépit de cet effet secondaire, le dénosumab a une efficacité thérapeutique prouvée et un bénéfice qui justifie sa prescription. De plus ses caractéristiques pharmacodynamiques, lui confèrent un avantage comparé aux bisphosphonates.

Les guérisons des OCN étant difficiles à ce jour à obtenir, il est important de continuer à faire de la prévention et de renforcer la coopération entre odontologistes et prescripteurs en amont comme pendant le traitement.

En conclusion, le développement des nécroses est multifactoriel. La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'OCN et de l'ensemble des facteurs l'influençant permettront d'améliorer la prise en charge des patients.

Index des Figures

- Figure 1: Prolia® (source : www.prolia.eu)17
- Figure 2: Xgeva® (source : www.xgeva-international.com).....17
- Figure 3: Xgeva® (source : www.xgeva-international.com).....18
- Figure 4: Évolution de la masse osseuse au cours du temps. Graphique adapté de Fordham J. Osteoporosis: Your Questions Answered, Churchill Livingstone, Angleterre, 2004, p. 48.....22
- Figure 5: Atteinte de plusieurs vertèbres donnant une condensation osseuse diffuse, hétérogène (source : faculté de médecine de grenoble- Dr JUVIN)).....26
- Figure 6: Comparaison entre une trame osseuse normale (à gauche) et la trame osseuse d'un os pagétique (à droite) (source : faculté de médecine de grenoble- Dr JUVIN)).....26
- Figure 7: tibia en lame de sabre (source : campus numérique UMVF).....27
- Figure 8: vertèbre ivoire (source : travaux du Pf A. EL MAGHRAOUI).....27
- Figure 9: Aspect radiologique d'une tumeur osseuse à cellules géantes. (Source: cours en lignes du Dr B. TOMENO, hôpital Cochin, Paris).....32
- Figure 10: Le remodelage osseux physiologique. source: réalisation personnelle..35
- Figure 11: Remodelage osseux physiologique simplifié.....37
- Figure 12: Fracture des fémurs droit et gauche d'une patiente de 72 ans. (source: travaux du Dr Ing LORENZINI et al).....48
- Figure 13: Patient Mme C suivi à l'ICL présentant une nécrose sur-infectée en zone édentée au maxillaire source: données personnelles du Dr PHULPIN51
- Figure 14: Vue sagittale de la nécrose de Mr M au 19 mai 2016. Source données de l'ICL.....54

- Figure 15: Vue occlusale de la nécrose de Mr M au 19 mai 2016. Source données de l'ICL.....54
- Figure 16: Scanner de la nécrose de Mr M au 19 mai 2016. Source données de l'ICL.....54
- Figure 17: Vue sagittale de la nécrose de Mr M au 24 novembre 2016. Source données de l'ICL.....55
- Figure 18: Vue occlusale de la nécrose de Mr M au 24 novembre 2016. Source données de l'ICL.....55
- Figure 19: Scanner de la nécrose de Mr M au 24 novembre 2016. Source données de l'ICL.....55
- Figure 20: Patient Mr Z présentant une importante ostéochimionécrose de stade 3. Source: données personnelles du Dr PHULPIN.....62
- Figure 21: Même patient, Mr Z après traitement par lambeau tissulaire régional. Source: données personnelles du Dr PHULPIN.....62
- Figure 22: Cellulite de Mr A due à une nécrose. Sources personnelles du Dr PHULPIN.62
- Figure 23: Nécrose à l'origine de la cellulite de Mr A. Sources personnelles du Dr PHULPIN.....62
- Figure 24: Panoramique de Mr P, du 20 février 2013, avant le premier bilan bucco-dentaire source: données de l'ICL.....66
- Figure 25: Nécrose de Mr P après nettoyage en décembre 2014. Source: données personnelles du Dr PHULPIN.....67
- Figure 26: Séquestre osseux mobile au 3 novembre 2015. Source: données personnelles.....67
- Figure 27: Coupe occlusale de la nécrose de M P, du 9 novembre 2015. Source: données de l'ICL.....68

- Figure 28: Coupe sagittale de la nécrose de Mr P. du 9 novembre 2015. Source: données de l'ICL.....68
- Figure 29: Scanner de M P du 9 novembre 2015. Source: données de l'ICL.....68
- Figure 30: Nécrose de Mr T au 27 novembre 2014. source: données personnelles du Dr PHULPIN.....70
- Figure 31: Radiopantomique de Mr T au 27 novembre 2014. source: données de l'ICL.....70
- Figure 32: Coupe frontale du scanner de Mr T de juillet 2015. Source données de l'ICL.72
- Figure 33: Coupe occlusale du scanner de Mr T de juillet 2015. Source données de l'ICL.72
- Figure 34: Coupe sagittale du scanner de Mr T de juillet 2015. Source données de l'ICL.72
- Figure 35: Séquestre osseux du 21 avril 2016. Source: données personnelles du Dr PHULPIN.....73
- Figure 36: Nécrose de Mr T au 21 avril 2016. source: données personnelles du Dr PHULPIN.....73
- Figure 37: Radiographie panoramique de Mr T au 21 avril 2016. Source: données de l'ICL.....74
- Figure 38: Taux de nécroses en fonction du temps sous forme de graphique.....84

Index des tables

- Tableau 1: Traitement de la maladie de Paget.....29
- Tableau 2: Taux de survenue d'hypocalcémie selon les données de la littérature...42
- Tableau 3: Taux de survenue de réactions allergiques selon les données de la littérature.....44
- Tableau 4: Survenue d'infections cutanées sous denosumab: données de la littérature.46
- Tableau 5: Taux de survenue de douleurs osseuses selon les données de la littérature.....50
- Tableau 6: Classification actuelles des Ostéochimionécroses des maxillaires53
- Tableau 7: Aide à l'évaluation du risque de développer une ostéochimionécrose. source: SFSCMFCO.....59
- Tableau 8: Taux de survenue d'ostéochimionécroses selon les données de la littérature.....64
- Tableau 9: Résumé des fréquences des effets secondaires 31, 32, 33.....76
- Tableau 10: Tableau initial de relevé des données patients.....78
- Tableau 11: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....82
- Tableau 12: Incidence cumulée des nécroses en fonction du temps.....84
- Tableau 13: Guérisons et traitements des patients de l'étude ayant développés une nécrose.86
- Tableau 14: Délais en mois avant la survenue d'une nécrose.....89
- Tableau 15: Co-morbidités chez les patients ayant des ostéochimionécroses.....90
- Tableau 16: Influence de facteurs sur le taux des nécroses.....90

Bibliographie

1. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, Bianchi G, Bolognese MA, Christiansen C, Eastell R, Grauer A, Hawkins F, Kendler DL, Oliveri B, McClung MR, Reid IR, Siris ES, Zanchetta J, Zerbin CA, Libanati C, Cummings SR. relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *JBMR* 2012; 687-693.
2. McClung MR, Boonen S, Törring O, Christian Roux, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou CL, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoek HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *JBMR* 2012 Jan; 211-218.
3. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* May. 2010 May; 959-63
4. You TM, Lee KH, Lee SH, Park W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 ; 2212- 4403.
5. Daisuke K, Hiroto K, Tsukasa Y, Shintaro I, Takeshi I, Toshinori T, Seiji O, Masashi Y, Akihiko O. Denosumab for Treatment of a recurrent Cervical giant-Cell Tumor. *Asian Spine J* 2016;10(3):553-557.
6. <http://www.xgeva.ca/documents/xgeva-pm-fr-2015.pdf>
7. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 42:175-95.
8. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease: From the laboratory to the patient. Academic Press, 2000.
9. Ohga N, Yamazaki Y, Tsuboi K, Kitagawa Y. Healing of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after discontinuation of denosumab in a patient with bone metastases of colorectal cancer: a case report and hypothesis. *Quintessence Int.* 2015 ; 621-6.

10. Taylor KH , Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2010;48:221-3.
11. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationships of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114:671-676.
12. http://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf
13. Dominique Brunengo, Georges Chyderiotis, Nicole Couprié et *al.* Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. Lyon: Biomnis ; 2012.
14. Conférence de consensus (1993) « Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis » *Am J Med*. 1993;646–50.
15. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Egleton C. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int*. 2016 Sept; 99; 322-5
16. Advisory Task Force on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar; 65(3):369-376.
17. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, Baldini N, Donati D. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Sep;26:1-7.
18. Kundan Kisanrao Nawale, Monika Vyas, Shubhada Kane, Asawari Patil. Metastatic tumors in the jaw bones: A retrospective clinicopathological study of 12 cases at Tertiary Cancer Center. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016 May-Aug; 20(2):252-255.
19. <http://www.grio.org/documents/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783.pdf>

20. Dufresne A, Derbel O, Cassier P, Vaz G, Decouvellaere AV, Blay JY. Giant-cell tumor of bone, anti-RANKL therapy. *Bonekey Rep* 2012;1:149.
21. Kajiwara D, Kamoda H, Yonemoto T, Iwata S, Ishii T, Tsukanishi T, Ohtori S, Yamazaki M, Okawa A. Denosumab for treatment of a recurrent Cervical Giant-cell Tumor. *Asian Spine J.* 2016;10:553-557.
22. Goldenberg RR, Campbell CJ, Bonfiglio M. Giant-cell tumor of bone An analysis of two hundred eighteen cases. *J Bone joint Surg Am.* 1970 Jun;52:619-64.
23. Zhang S, Zhang J, Wang X. Comparison of tumor curettage and resection for treatment of giant-cell tumor of the bone around the knee joint. *Pak J Med sci.* 2016; 32:662-666.
24. Kamal AF, Simlolon EL, Prabowo Y, Hutagalung EU. Wide resection versus curettage with adjuvant therapy for giant cell tumor of bone. *Journal of orthopaedic Surgery.* 2016;24:228-31.
25. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Paolo dei Tos A, Gelderblom H, Ferrari S, Baldi GG, Jones RL, Chawla S, Casali P, Lescosne A, Blay JY, Dijkstra SPD, Thomas DM and Rutkowski P. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant-cell tumor of bone. *Clin sarcoma Res.* 2016;6-15.
26. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:901-8.
27. Bartsch R, Steger GG, Gnant M, Ziehermayr R. Breast Cancer: Rank Ligand Inhibition. *Breast Care.* 2010 Oct;5(5):320-325.
28. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliot G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:3540-5.

29. Cappelen D, Luong-Nguyen NH, Bongiovanni S, Grenet O, Wanke C, Susa M. Transcriptional program of mouse osteoclast differentiation governed by the macrophage colony-stimulating factor and ligand for the receptor activator of NFkappa B. *J Biol Chem* 2002; 277:21971-82;
30. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf
31. Stopeck AT1, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S. 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*. 2010 Dec; 10-28
32. Fizazi K. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377 : 813-22. Etude pivotale 20050103 retenue lors de l'évaluation de l'AMM et du dossier de transparence.
33. Lipton A, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012; 3082-92
34. Kyrgidis A, Toulis K. Safety and efficacy of denosumab in giant-cell tumour of bone. *Lancet Oncol*. 2010 Jun; 513-4
35. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2267-94.
36. Subramanian S, Parker MJ. Atypical femur fractures - Patient characteristics and results of intramedullary nailing for a series of 21 patients. *Acta Orthop Belg*. 2016 Aug; 82(2):376-381.

37. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, Baldini N, Donati D. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016 Sept; 1-7
38. Adler RA. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016 Dec; 23(6):430-436.
39. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1479-1491;
40. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update. *Aust Endod J*. 2009;35: 119-130.
41. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *Aust Endod J*. 2014;72: 1938-1956.
42. Alvares Furtado I, Franco Caldas C, Lança F, Salvado E, Silva F, Anatomic factors related to bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: a portuguese retrospective study. *Acta med Port*. 2012 Mar; 25(2): 106-110.
43. Barmias A, Kastiritis C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* . 2005; 23(34):8580-8587.
44. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(6):826-836.
45. Diz P, Lopez-Cedrun JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc*. 2012; 143:981-984.
46. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-Ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;41:694-698.

47. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws - the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J.* Dec. 2014; 516-09
48. Barnias A, Kastrinis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8580-8587.
49. Guillaume B, Chappart D. Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. *Le chirurgien dentiste de France* 2008; 78; 45-52
50. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:107-10.
51. Mozzati M. Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncology* 2012; 48:817-821.
52. AFSSAPS: Recommandations: Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.
53. Uelbelhart B, Rizzoli R. Ostéoporose. *Rev Med Suisse* 2012;8: 109-15
54. Henry DH, et al. Denosumab versus Zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
55. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct; 12-15
56. Coleman RE1, Lipton A, Roodman GD, Guise TA, Boyce BF, Brufsky AM, Clézardin P, Croucher PI, Gralow JR, Hadji P, Holen I, Mundy GR, Smith MR, Suva LJ. Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev.* 2010 Dec; 20-615.

57. Coleman RE. Potential use of bisphosphonates in the prevention of metastases in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2007 Jul; 35-29.
59. Lipton A1, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman RE, Paterson AH, Gao GM, Kinsey AC, Peterson MC, Jun S. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res*. 2008 Oct; 14-15.
60. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Feb; 12-15.
61. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xgeva-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
62. Martin M1, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, Fallowfield L, Fujiwara Y, Jassem J, Paterson AH, Ritchie D, Steger GG, Stopeck A, Vogel C, Fan M, Jiang Q, Chung K, Dansey R, Braun A. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2012 Sept; 1-18.
63. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, Patrick DL, Clemons M, Tonkin K, Masuda N, A, de Boer R, Salvagni S, Oliveira CT, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Braun A, Chung K. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer*. 2013 Feb; 15-119.
64. Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract*. 2007 Dec; 1-13.
65. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015 ; 1042-3699.

66. Denosumab, an alternative to bisphosphonates but also associated with osteonecrosis of the jaw - what is the risk? *Br Dent J.* 2015 ; 219 – 117.
67. Cao XF, Zheng Y, Zhao RC, Yan LQ, Zhao L, Wang JW. Anti-VEGF Therapy with Bevacizumab-Limited Cardiovascular Toxicity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;10769 72.
68. Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Fukunaga M, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Okubo N, Shiraki M, Nakamura T. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial. *Osteoporos Int.* 2015 Feb;765-74.
69. Diédhiou D, Cuny T, Sarr A, Norou Diop S, Klein M, Weryha G. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *An Endocrinol.* 2015 Dec;
70. O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. *Med Clin North Am.* Jul. 2016
71. Yang RH, Shen SH, Li WY, Chu YK. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw complicated by Ludwig's angina. *J Chin Med Assoc.* 2015;76 9.
72. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res.* 2015 Jan; 3 – 5.
73. Patrizi A, Venturi M, Dika E, Maibach H, Tacchetti P, Brandi G. Cutaneous adverse reactions linked to targeted anticancer therapies bortezomib and lenalidomide for multiple myeloma: new drugs, old side effects. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;1 6.
74. Inhibition. *Breast Care (Basel).* 2015 Oct;320-325.

75. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Abdelrahman MO, Aziz Bedair EM, AbdelGawad M. Effects of the anti-receptor activator of nuclear factor kappa B ligand denosumab on beta thalassemia major-induced osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;546 51.
76. Jimi E, Shin M, Furuta H, Tada Y, Kusakawa J. 2013. The RANKL/RANK system as a therapeutic target for bone invasion by oral squamous cell carcinoma (Review). *Int J Oncol.* 2013;803 9.
77. Jones RG, Martino A. Targeted localized use of therapeutic antibodies: a review of non-systemic, topical and oral applications. *Crit Rev Biotechnol.* 2015;1 15.
78. Elice F, Rodeghiero F. Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thrombosis Research.* 2012;129:S50 3.
79. Elting LS, Chang YC, Parelkar P, Boers-Doets CB, Michelet M, Hita G, Rouleau T, Cooksley C, Halm J, Vithala M, Bossi P, Escalante C, Brennan MT. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2013;3243 54.
80. S. Takahashi. RANKL antibody for treatment of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL). *Clin Calcium.* 2011;1239 47.
81. A. Boquete-Castro, G. Gómez-Moreno, JL. Calvo-Guirado, A. Aguilar-Salvatierra, RA. Delgado-Ruiz. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res.* 2015;
82. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett.* 2014 Jun; 1997- 2002.
83. Olate S, Uribe F, Martinez F, Almeida A, Unibazo A. Osteonecrosis of the jaw in patient with denosumab therapy. *Int J Clin Exp Med.* 2014;3707 9.

84. Fusco V, Porta C, Saia G, Paglino C, Bettini G, Scoletta M, Bonacina R, Vescovi P, Merigo E, Lo Re G, Guglielmini P, Di Fede O, Campisi G, Bedogni A. 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*. 2014.
85. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain J-C. [Oral toxicity of targeted anticancer therapies]. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2014;354 63.
86. Pantano F, Zoccoli A, Iuliani M, Lanzetta G, Vincenzi B, Tonini G, Santini D. New targets, new drugs for metastatic bone pain: a new philosophy. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011;403 5.
87. Dietrich E, Antoniades K. Molecularly targeted drugs for the treatment of cancer: oral complications and pathophysiology. *Hippokratia*. :196 9.
88. Hello M, Barbarot S, Connault J. Manifestations cutanées des thérapies ciblées. *La revue de médecine interne*. 2012;33:273 8.
89. Dreyer, E. Raymond, S. Faivre. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Revue de médecine interne*. *Revue de médecine interne*. 2009;30:416 24.
90. Chevreau C. Les effets secondaires des anti-angiogéniques (à l'exception des effets cutanés). *Oncologie*. 2009;285 90.
91. Bozec A, Thariat J, Bensadoun R-J, Milano G. La chimioradiothérapie des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : point sur les thérapeutiques ciblées. *Cancer/Radiothérapie*. 2008;12:14 24.
92. Williams DW, Lee C, Kim T, Yagita H, Wu H, Park S, Yang P, Liu H, Shi S, Shin KH, Kang MK, Park NH, Kim RH. Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF- κ B ligand antibody in mice. *Am J Pathol*. :3084 93.

93. Takada S, Hoshino Y, Ito H, Masugi Y, Terauchi T, Endo K, Kimata M, JFurukawa, Shinozaki H, Kobayashi K, Ogata Y. Extensive bowel necrosis related to bevacizumab in metastatic rectal cancer patient: a case report and review of literature. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;286 90.
94. Misso G, Porru M, Stoppacciaro A, Castellano M, De Cicco F, Leonetti C, Santini D, Caraglia M. Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. *Cancer Biol Ther*. 2012;1491 500.
95. Joly F, Bouhier-leporrier K, Coquan E. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. *Potentiel d'action*. 2011.
96. Mateus C, Robert C. Effets cutanés des nouvelles molécules utilisées en oncologie. *Revue de médecine interne*. 2009;30:401 10.
97. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées : vers une nouvelle toxicologie ? *Pathologie Biologie*. 2012;60:234 8
98. Azria D, Spano J-P. Thérapies ciblées en oncologie. John libbey eurotext. 2006.
99. Berghmans T. Thérapies ciblées : quel traitement pour quel patient ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2014;6:459 69.
100. Vignot S, Soria J-C. Thérapies moléculaires ciblées, de la biologie aux applications cliniques. John libbey eurotext. 2008.
101. Sibaud V. Toxicité cutanée induite par les thérapies ciblées anti-angiogéniques. *Oncologie*. 2009;11:291 7.
102. Diédhiou D, Cuny T, Sarr A, Norou Diop S, Klein M, Weryha G. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *An Endocrinol*. 2015 Dec;
103. Briot K, Roux C. Ostéoporose post-ménaoposique. *Rev Med Interne*. Mar 2016; 195-200.

- 104.Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin Ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-76.
- 105.Acquavella J, Ehrenstein V, Schiødt M, Heide-jorgensen U, Kjellman A, Hansen S, Larsson Wexell C, Brokstad Herlofson B, Noerholt SE, Ma H, Öhrling K, Hernandez RK, Toft Sorensen H. Design and methods for a scandinavian pharmacovigilance study of osteonecrosis of the jaw and serious infections among cancer patients treated with antiresorptive agents for the prevention of skeletal-related events. *Clin. Epidemiology* 2016;8; 267-272.
- 106.Adams AL, Xue F, Chantra JQ, Dell RM, Ott SM, Silverman S, Giacconi JC, Critchlow C. Sensitivity and specificity of radiographic characteristics in atypical femoral fractures. *Osteoporos Int.* 2016 Oct;21:1-5.

GALLOIS Aurélie – Étude clinique rétrospective des ostéochimionécroses des maxillaires induite par le dénosumab

Nancy 2017 : 111 pages – 38 figures – 16 tableaux

Th. : Chir.-Dent. : Nancy : 2017

Mots-clés : DénoSumab, Xgeva®, ostéochimionécrose, étude clinique.

GALLOIS Aurélie – Étude clinique rétrospective des ostéochimionécroses des maxillaires induite par le dénosumab

Th. Chir.- Dent. : Nancy : 2017

Résumé

Depuis peu est arrivé sur le marché Français, le dénosumab, anti-corps monoclonal, indiqué dans le traitement des métastases osseuses faisant suite aux tumeurs solides. Son utilisation est actuellement en pleine expansion. Toutefois ce traitement entraîne des effets secondaires au niveau de la cavité buccale et expose les patients aux risques d'ostéochimionécroses des maxillaires.

L'objectif de ce travail est de décrire la prise en charge des patients bénéficiant de cette médication tant de façon préventive, avec l'instauration d'un bilan et d'une remise en état bucco-dentaire avant le traitement, que la gestion des ostéochimionécroses.

Une étude clinique réalisée à l'Institut de Cancérologie de Lorraine permettra d'illustrer ces propos.

Membres du jury :

Pr. P. AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
<u>Dr. B. PHULPIN</u>	Maître de Conférences des Universités	<u>Directeur de thèse</u>
Dr.J.GUILLET-THIBAUT	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr. G. DOLIVET	Praticien spécialisé des CLCC	Juge
Dr. V. MASSARD	Praticien des CLCC	Juge

Adresse de l'auteur :

GALLOIS Aurélie
40 avenue des Tilleuls
55000 BAR-LE-DUC

Jury : Président : P. AMBROSINI– Professeur des Universités
 Juges : B. PHULPIN– Maître de Conférences des Universités
 J. GUILLET-THIBAUT– Maître de Conférences des Universités
 G. DOLIVET– Praticien spécialisé de CLCC
 V.MASSARD_ – Praticien de CLCC

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle GALLOIS Auréli**

né(e) à: **BAR-LE-DUC (Meuse)**

le **12 avril 1992**

et ayant pour titre : « **Etude clinique rétrospective sur l'ostéochimionécrose des maxillaires induite par le Dénosumab** ».

Le Président du jury



P. AMBROSINI

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



J.M. MARTRETE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse

NANCY, le 26 JAN 2017

Le Président de l'Université de Lorraine



P. MUTZENHARDT