



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au Denosumab dans les indications oncologiques, au Centre Hospitalier Régional de Metz : étude rétrospective observationnelle

Joey Le Gall

► **To cite this version:**

Joey Le Gall. Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au Denosumab dans les indications oncologiques, au Centre Hospitalier Régional de Metz : étude rétrospective observationnelle. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298381

**HAL Id: hal-03298381**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298381>**

Submitted on 18 Oct 2021

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2019

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

*Présentée et soutenue publiquement*

*Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée*

Par

**Joey LE GALL**

Le jeudi 24 octobre 2019 à Nancy

**Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au Denosumab  
dans les indications oncologiques, au Centre Hospitalier Régional de Metz,  
étude rétrospective observationnelle**

#### **Examineurs de la thèse :**

Mme. la Professeure Muriel BRIX

Présidente du Jury

M. le Professeur Alain BLUM

Juge

M. le Professeur Etienne SIMON

Juge

M. le Docteur Marouane TALBI

Juge et directeur

M. le Docteur Rémi CURIEN

Juge



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Julien SCALA-BERTOLA

*Deuxième cycle* : Pr Marie-Reine LOSSER

*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY

*SIDES* : Dr Julien BROSEUS

*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER

*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Pr Guillaume VOGIN

*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES* : Pr Mathias POUSSEL

*International* : Pr Jacques HUBERT

*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI

*Président de Conseil Pédagogique* : Pr Louise TYVAERT

*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –  
Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -  
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –  
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -  
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –  
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -  
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE –  
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –  
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -  
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –  
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –  
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -  
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT –  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –  
Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –  
Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –  
Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –  
Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (*Immunologie*)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)**

Docteure Éva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS (1996) *Université de  
Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**A Notre Maître et Présidente du Jury,**

**Madame le Professeur Muriel BRIX,**

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier de Chirurgie Maxillo-Faciale.

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse et je vous en remercie.

Je tiens à vous remercier également pour la qualité et la pertinence de l'enseignement que vous m'avez dispensé, et pour votre professionnalisme.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Alain BLUM,**

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier de Radiologie

Je vous remercie de siéger parmi les membres de ce jury et d'avoir accepté de juger mon travail.

J'espère qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Etienne SIMON,**

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier de Chirurgie Plastique et Chirurgie Maxillo-Faciale

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner à ce travail par votre présence dans ce jury.

Nous sommes admiratifs devant votre expérience dans ce domaine de la chirurgie plastique et maxillo-faciale.

Veillez recevoir ici le témoignage de toute ma considération.

**A notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Docteur Marouane Talbi,**

Praticien Hospitalier de Chirurgie Maxillo-Faciale

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour tout l'enseignement que vous m'avez apporté durant ces deux semestres. Votre rigueur et votre calme m'ont toujours impressionné.

Trouvez ici le témoignage de ma sincère gratitude.

**A notre Maître,**

**Monsieur le Docteur Rémi Curien,**  
Praticien Hospitalier de Chirurgie Orale

Je te remercie de m'avoir encadré et soutenu dans ce projet. Merci pour ta disponibilité, ta réactivité, ton soutien et tes conseils qui ont été précieux dans l'écriture de ce travail.

**A mes parents,**

Qui m'ont toujours soutenu c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout.

**A Marym,**

Je suis persuadé que nous irons loin ensemble, je t'aime.

**A Victor et Jade,**

J'espère que nous resterons toujours unis, vous êtes mon équilibre.

**A toute ma famille et belle famille,**

Que de bons moments partagés avec vous.

**A mes amis d'enfance et de médecine.**

**A mes co-internes,**

Lors de mes différents stages pour leurs entraides et les moments de rire partagés au travail.

**A Christophe Goetz,**

Sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé.

## **SERMENT**

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».



# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	17
<b>INTRODUCTION</b> .....	18
<b>PREMIÈRE PARTIE : RATIONNEL DE L'ÉTUDE, ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES OSTÉOCHIMIONÉCROSES</b> .....	19
<b>A. DÉFINITION</b> .....	19
1. Diagnostic.....	19
2. Stade de la pathologie .....	21
3. Aspect et signes radiologiques .....	22
<b>B. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	23
<b>C. ÉPIDÉMIOLOGIE</b> .....	24
<b>D. FACTEURS DE RISQUES D'OSTÉOCHIMIONÉCROSES</b> .....	25
1. Facteurs de risque dus aux traitements.....	25
a) Type de molécule .....	25
b) Posologie et durée d'exposition au traitement.....	25
c) Bisphosphonates et anti-angiogéniques .....	25
d) Corticostéroïdes .....	26
e) Chimiothérapies .....	26
2. Facteurs de risque généraux .....	26
a) Tabac .....	26
b) Diabète .....	26
c) Obésité.....	27
3. Facteurs de risque locaux .....	27
a) Chirurgie dento-alvéolaire .....	27
b) Prothèse dentaire .....	27
c) Hygiène bucco-dentaire et maladie parodontale .....	27
<b>E. PRÉVENTION DES OSTÉOCHIMIONÉCROSES EN ONCOLOGIE</b> .....	28
<b>F. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS</b> .....	30
<b>CONCLUSION</b> .....	33

<b>DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL</b> .....	34
A. RÉSUMÉ.....	35
B. INTRODUCTION .....	36
C. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	37
D. RÉSULTATS.....	38
E. DISCUSSION .....	39
1. Incidence des DRONJ .....	39
2. Facteurs de risque.....	40
3. Durée du traitement par denosumab.....	40
4. Délai entre extraction et introduction du denosumab.....	41
5. Port d'une prothèse blessante, mal adaptée.....	43
6. Facteur déclenchant inconnu .....	43
7. Bilan bucco-dentaire .....	43
8. Suivi odontologique des patients.....	45
F. CONCLUSION .....	46
G. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	47
H. FIGURES ET TABLEAUX .....	53
<b>ANNEXES</b> .....	62
ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE RECHERCHE .....	62
ANNEXE 2 : FICHE DE RECUEIL DES DONNÉES.....	72
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	74

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADA : American Dental Association

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATP : Adenosine-Triphosphate

BRONJ : Bisphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaw

CBCT : Cone Beam Computed Tomography

CHR : Centre Hospitalier Régional

DRONJ : Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw

FAMM : Facial Artery MusculoMucosal

ICL : Institut du Cancérologie de Lorraine

IgG2 : Immunoglobuline G 2

IMC : Indice de Masse Corporel

ITK : Inhibiteurs des Tyrosines Kinases

IV : Intraveineux

MRONJ : Medication Related Osteonecrosis of the Jaw

OCN : Ostéochimionécrose

ONJ : Osteonecrosis of the Jaw

PET-Scanner : Positron Emission Tomography-Scanner

PRF : Platelet Rich Fibrin

PTH : Parathormone

RANKL : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand

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

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

# INTRODUCTION

Les DRONJ (Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw : ostéonécroses des mâchoires liées au denosumab) correspondent à des nécroses osseuses des maxillaires dues à un traitement anti-résorptif : le denosumab (1,2). Après avoir rappelé l'état actuel des connaissances sur les ostéochimionécroses dans la première partie de cette thèse, nous exposerons une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHR (Centre Hospitalier Régional) de Metz. Cent seize dossiers de patients traités par Xgeva® entre mars 2013 et décembre 2018 ont été analysés. Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence des ostéochimionécroses liée à cette thérapie ; de mettre en évidence les facteurs prédictifs de cette complication et d'améliorer la prise en charge de ces patients. Ce travail est comparable à l'analyse rétrospective réalisée à Nancy, à l'ICL (Institut de Cancérologie de Lorraine) sur les DRONJ. Il serait intéressant de prolonger cette discussion en effectuant une enquête selon le même modèle dans une autre ville de la région Grand-Est ou de poursuivre cette démarche de manière prospective.

# **PREMIÈRE PARTIE : RATIONNEL DE L'ÉTUDE, ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SUR LES OSTÉOCHIMIONÉCROSES**

## **A. Définition**

Le terme MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw : ostéonécrose des maxillaires liée à un traitement médicamenteux) a été introduit en 2014 par l'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons : association américaine des chirurgiens oraux et maxillo-faciaux) (1). Celui-ci regroupe l'ensemble des ostéochimionécroses dues à un traitement anti-résorptif ou anti-angiogénique. Selon l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) et l'AAOMS, une ostéochimionécrose est définie comme une lésion des muqueuses de la région maxillo-faciale mettant à nu un os nécrosé (3,4). Les ostéonécroses des maxillaires se développant chez les patients présentant un traitement par bisphosphonates, nommées BRONJ (Bisphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaw) sont connues depuis l'utilisation de ces molécules. Cependant, cette nomenclature a été modifiée devant le nombre croissant de nécroses osseuses dues à d'autres traitements nouvellement utilisés comme le denosumab ou certaines thérapies anti-angiogéniques (1,5).

### **1. Diagnostic**

Le diagnostic d'ostéochimionécrose est défini par l'existence de 3 critères :

- présence d'un os exposé ou pouvant être sondé à travers une fistule intra ou extra-buccale dans la région maxillo-faciale persistant plus de 8 semaines
- chez un patient présentant un traitement anti-résorptif ou anti-angiogénique actuel ou antérieur
- n'ayant aucun antécédent de radiothérapie cervico-faciale ni de métastase osseuse des maxillaires (1,5).

Lors de l'examen endobuccal, on retrouve fréquemment une exposition osseuse de taille variable, pouvant être associée à un écoulement purulent, en fonction du stade de la nécrose.

Le sondage met en évidence un tissu dur et avascularisé. La gencive kératinisée est souvent érythémateuse et associée à un saignement inflammatoire à la palpation (Fig. 1).



Fig. 1 : Patient suivi en oncologie présentant une ostéochimionécrose du secteur 4.

Source : donnée personnelle du Dr. Curien

Le diagnostic est principalement clinique et dépend de l'anamnèse de la maladie. En effet il peut être asymptomatique pendant longtemps ou présenter des symptômes non spécifiques de la pathologie (douleurs, infections, mobilités dentaires...).

Toute symptomatologie endobuccale chez un patient présentant un traitement anti-résorptif doit faire suspecter une OCN (ostéochimionécrose). Un cas fréquemment rencontré est l'absence de cicatrisation physiologique d'une zone d'extraction dentaire. De nombreuses études scientifiques mettent en avant la notion d'un facteur déclenchant, souvent iatrogène comme des avulsions dentaires ou une prothèse mal adaptée, blessante, même si la nécrose peut survenir de façon spontanée (1,3,6).

## 2. Stade de la pathologie

Il existe 4 stades concernant cette pathologie, allant de 0 à 3 en fonction des symptômes présentés par les patients. Cette classification a été mise en place par l'AAOMS en 2006 et revue en 2009 avec l'apparition d'un stade 0 (Tab. 1) (1,7,8).

Tab. 1 : Classification actuelle des ostéochimionécroses des maxillaires (1,7,8)

<u>Stade</u>	<u>Description</u>
<b>0 :</b>	Patient ne présentant aucune preuve clinique de nécrose osseuse apparente, mais des symptômes cliniques ou radiologiques non spécifiques (douleurs irradiantes, paresthésies...)
<b>1 : OCN focale</b>	<p>Patient asymptomatique présentant un os exposé ou nécrotique, ou des fistules mises en évidence au sondage osseux, avec une absence d'infection.</p> <p>Signes radiologiques : 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"><li>- Épaississement marqué et sclérotique de la lamina dura.</li><li>- Persistance alvéole et/ou disparition de la corticale.</li></ul>
<b>2 : OCN diffuse</b>	<p>Patient présentant un os exposé ou nécrotique, ou des fistules mises en évidence au sondage osseux, associé à des signes d'infection comme une douleur ou un érythème avec ou sans drainage purulent dans la région de l'os exposé.</p> <p>Signes radiologiques : densité osseuse augmentée, étendue à l'os basal (ostéosclérose diffuse ) avec ou sans les signes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur.</li><li>- Réaction périostée</li><li>- Sinusite</li><li>- Formation d'un séquestre et/ou fistule oro-antrale.</li></ul>
<b>3 : OCN compliquée</b>	<p>Patient présentant un os exposé ou nécrotique, ou des fistules mises en évidence au sondage, chez des patients présentant des douleurs ou des signes infectieux associé à au moins un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- fracture pathologique</li><li>- communication bucco-sinusienne ou bucco nasale ou extra orale ou ostéolyse s'étendant au-delà de la région alvéolaire</li></ul> <p>Signes radiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur)</li><li>- Fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal</li></ul>

### 3. Aspect et signes radiologiques

Radiologiquement, lors de sa découverte, un CBCT (Cone Beam Computed Tomography) doit être systématiquement réalisé pour évaluer l'étendue et la profondeur de la nécrose sous-jacente. Cependant au stade précoce de l'atteinte, parfois aucun signe radiologique n'est visible à l'imagerie conventionnelle. L'évolution se fait progressivement vers la formation d'une image ostéolytique, voire d'un séquestre osseux. Cela permet d'effectuer un bilan d'extension locorégional. Le PET-scanner et la scintigraphie ne sont pas réalisés en routine mais peuvent mettre en évidence des stades précoces d'OCN comme les stades 0 par exemple (5).

Ses principaux diagnostics différentiels sont : l'ostéoradionécrose des maxillaires et le carcinome épidermoïde de la cavité buccale.

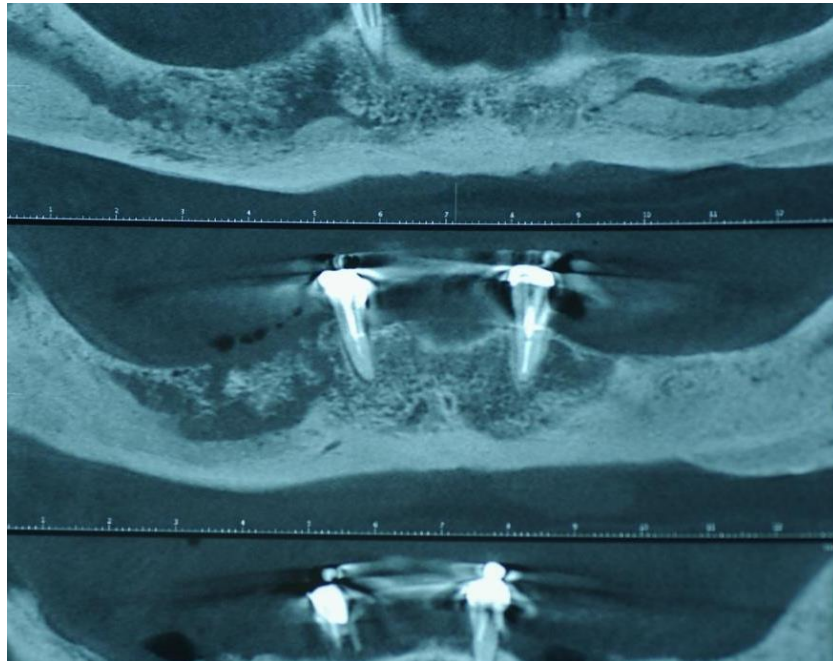


Fig. 2 : CBCT mandibulaire en coupe coronale objectivant une zone de nécrose étendue, associé à un séquestre à un séquestre secteur 4.

Source : donnée personnelle du Dr. Curien



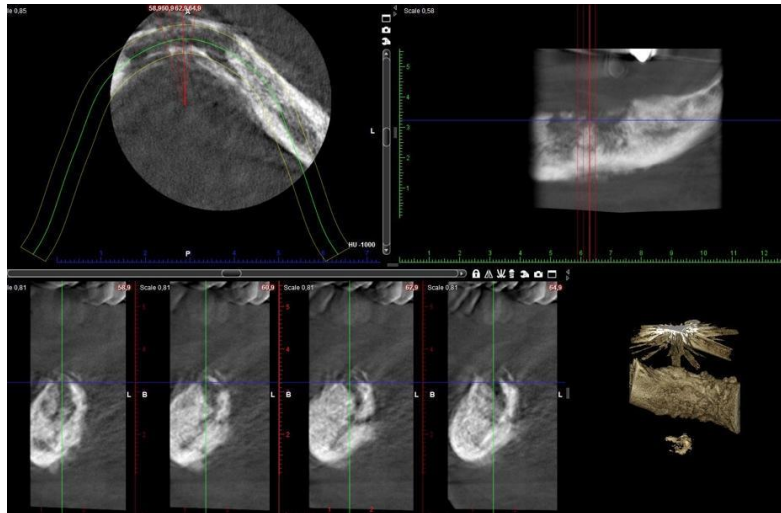


Fig. 3 : CBCT mandibulaire montrant une zone ostéolytique étendue symphysaire, dans un contexte d'ostéochimionécrose  
Source : donnée personnelle du Dr. Curien

## B. Physiopathologie

Même si les premiers cas d'ostéochimionécroses ont été décrits par Marx en 2003, sa physiopathologie n'est actuellement toujours pas élucidée (9). Elle est multifactorielle. L'une des hypothèses est l'inhibition de l'angiogenèse en raison des propriétés anti-angiogéniques des inhibiteurs de la résorption osseuse (1,5). La nécrose osseuse se développe préférentiellement dans l'os alvéolaire du maxillaire et de la mandibule par rapport au squelette axial. Cela peut être expliqué par la présence d'un remodelage osseux accru, associé à des microtraumatismes constants dans la cavité buccale compromettant les propriétés biomécaniques des maxillaires (1,5,10). La toxicité des traitements anti-résorptifs sur les tissus mous a également été évoquée (1). La composante infectieuse est mise en avant dans de nombreux articles scientifiques. Certaines bactéries, comme celles de la famille des actinomyces, ont été retrouvées dans des prélèvements d'os nécrotiques (1,5). Sur le plan génétique, certaines études évoquent l'existence de polymorphismes nucléotidiques en rapport avec le gène du renouvellement osseux et de la formation du collagène (polymorphismes de la farnesyl pyrophosphate synthase ou du cytochrome P450) (5,11). Ces polymorphismes pourraient être à l'origine du développement des OCN (12). Lorsque l'on effectue une biopsie de la zone atteinte, l'analyse anatomopathologique nous montre une absence de remodelage par les ostéoclastes ; un os trabéculaire déminéralisé, associé à des colonies d'actinomyces et une nécrose ostéoclastique (5,13).

## C. Épidémiologie

Cette complication atteint davantage la population féminine, avec une prévalence plus élevée. Cependant, elle est probablement le reflet de la pathologie sous-jacente pour laquelle est prescrit le traitement anti-résorptif (cancer du sein et ostéoporose) (1). Dans la population pédiatrique, les données scientifiques concernant l'apparition des MRONJ reste très faible, et aucun cas n'a été décrit (14). La nécrose osseuse se développe préférentiellement à la mandibule (65 à 80 % des cas), même si elle peut toucher les deux mâchoires. L'atteinte bi-maxillaire est possible mais reste rare. On peut expliquer l'atteinte isolée de la mandibule par sa vascularisation terminale, contrairement au maxillaire (3,6). Elle altère profondément la qualité de vie de ces patients, et est associée à une morbidité significative (1).

Dans les pathologies bénignes (ostéoporose, maladie de Paget...) pour tout traitement confondus (bisphosphonates et denosumab), la prévalence des OCN est située entre 0 et 0,21% après plus de 4 ans de thérapie anti-résorptive.

Concernant le denosumab (Prolia®) la prévalence va de 1,3 à 1,8% après 3 ans. Pour les bisphosphonates elle est entre 1,1 et 1,3% après 3 ans (1,5).

La littérature scientifique actuelle indique que le risque de développer une ONJ (Osteonecrosis of the Jaw : Ostéonécrose des maxillaires) chez des patients ostéoporotiques prenant un traitement par bisphosphonates per os ou denosumab (Prolia®) est réel mais très faible (1). Cependant le risque augmente lorsque la durée du traitement dépasse 4 ans (1).

Concernant les pathologies malignes, de nombreuses études publiées, montrent des taux d'OCN variables. Effectivement, en raison d'une faible fréquence de la maladie et des études effectuées sur des petits échantillons (moins de 500 patients) ; les résultats doivent être interprétés avec prudence. Il est par conséquent difficile d'obtenir de bonnes estimations de la fréquence des OCN. Lorsque la taille de l'échantillon augmente, l'estimation de la fréquence diminue. L'AAOMS indique que la taille de l'échantillon devrait être de 10 000 patients pour obtenir une estimation fiable du taux de MRONJ.

De manière générale, le risque de développer une MRONJ chez des patients présentant un traitement par denosumab (Xgeva®) est similaire au risque chez les patients ayant un traitement par zolédronate. Chez ceux exposés au zolédronate, le risque de développer une MRONJ est d'environ 1% (100 cas pour 10 000 patients) et varie entre 0,7 et 1,9 % pour les patients sous denosumab (70 à 90 cas pour 10 000 patients) (1).

## **D. Facteurs de risques d'ostéochimionécroses**

Les facteurs de risque d'ostéochimionécrose peuvent être dus au traitement, généraux ou locaux.

### **1. Facteurs de risque dus aux traitements**

#### **a) Type de molécule**

Certaines molécules présentent un risque plus élevé de développer une nécrose osseuse (1,5,6).

Les traitements les plus à risque sont le zolédronate et le denosumab qui contiennent tous les deux une chaîne latérale azotée (5,15). Lorsque l'on s'intéresse aux thérapies anti-résorptives prescrites en oncologie (bisphosphonates ou denosumab), le risque de développer une nécrose osseuse augmente de façon considérable après 2 ans de traitement (1,5).

#### **b) Posologie et durée d'exposition au traitement**

La littérature scientifique nous indique que seule la posologie du traitement par denosumab jouerait un rôle dans le développement d'une nécrose osseuse. En effet l'incidence des ostéochimionécroses chez les patients présentant un traitement par Prolia® avec une posologie de 60 mg tous les 6 mois, est beaucoup plus faible que chez les patients sous Xgeva® en oncologie avec une posologie de 120 mg toutes les 4 semaines (16,17).

La durée d'exposition à l'Xgeva® ne serait donc pas un facteur de risque contrairement à la durée du traitement par bisphosphonates, où le risque d'ostéochimionécrose augmente en moyenne après 39,3 mois ou 35 injections (18,19).

#### **c) Bisphosphonates et anti-angiogéniques**

Comme évoqué précédemment, la potentialisation d'un traitement par denosumab, avec d'autres agents anti-angiogéniques (ITK : Inhibiteurs des Tyrosines kinases ou anti-VEGF : anti-Vascular Endothelial Growth Factor) ou anti-résorptifs comme les bisphosphonates, augmente considérablement le risque de développer une MRONJ (1,5,20).

#### **d) Corticostéroïdes**

Un autre facteur de risque connu sont les corticostéroïdes (21).

Ayant un effet ostéopéniant au long terme, ils retardent la cicatrisation et leurs impacts dépendent de la durée du traitement (1,19,22).

#### **e) Chimiothérapies**

Des études effectuées chez les rongeurs ont rapporté la présence d'un os nécrotique associé à une inflammation endobuccale apparaissant après une avulsion dentaire, lorsque l'animal recevait une chimiothérapie en plus d'un traitement par bisphosphonates. Ce phénomène se produisait en particulier avec le zolédronate provoquant une modification histologique de l'os (1,5,23).

Le dysfonctionnement immunitaire provoqué par les cures de chimiothérapies associé à un traitement au long cours par denosumab peuvent retarder la cicatrisation osseuse (19).

### **2. Facteurs de risque généraux**

#### **a) Tabac**

Le tabac provoque une vasoconstriction, par conséquent une diminution de la vascularisation maxillo-mandibulaire et un retard de cicatrisation endobuccale. Une consommation d'alcool isolée n'est pas un facteur de risque mais son association avec un tabagisme actif a un effet synergique (24).

#### **b) Diabète**

Ce facteur provoque une microangiopathie, par conséquent une altération du remodelage osseux et retarde le phénomène de cicatrisation. On constate une augmentation de l'apoptose des ostéocytes et ostéoblastes entraînant un défaut dans le turn-over osseux (24).

### **c) Obésité**

Les patients ayant un IMC (Indice de Masse Corporel) supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, nécessitent des posologies plus élevées de chimiothérapie et corticothérapie, ce qui augmente le risque de développer une OCN. Leurs forces masticatoires étant plus puissantes, elles entraînent des microtraumatismes endobuccaux diffus. Ce phénomène pourrait expliquer l'apparition de nécroses chez ces patients.

## **3. Facteurs de risque locaux**

### **a) Chirurgie dento-alvéolaire**

L'avulsion dentaire est le facteur de risque principal de développer une MRONJ, avec un risque 33 fois plus élevé chez des patients recevant des perfusions de bisphosphonates (25). Même si les ostéonécroses dues aux médicaments peuvent survenir spontanément ; l'extraction dentaire est en cause dans 60 à 80% des cas (5). On observe un retard de cicatrisation suite à l'avulsion (1,24).

En effet, en oncologie, le risque de survenue d'une OCN est 100 fois plus élevé, contrairement aux pathologies bénignes (5,26). Son risque d'apparition concernant les autres actes de chirurgie alvéolo-dentaires comme la pose d'implants dentaires, les traitements endodontiques ou parodontaux restent inconnus. Cependant l'AAOMS considère que ce risque est comparable à une extraction dentaire car il existe une manipulation de l'os des maxillaires et incite les praticiens à rester vigilants dans leurs prises en charge (1).

### **b) Prothèse dentaire**

Le port d'une prothèse dentaire mal adaptée est la seconde cause d'apparition d'ostéochimionécrose par ordre de fréquence, après les avulsions dentaires.

Ses frottements sur la gencive kératinisée peuvent entraîner une plaie et potentiellement une nécrose de l'os sous-jacent due à une altération de la cicatrisation (1).

### **c) Hygiène bucco-dentaire et maladie parodontale**

Une hygiène bucco-dentaire insuffisante avec une accumulation de plaque dentaire et de tartre mais aussi la présence d'une parodontite sont également des facteurs prédictifs de MRONJ connus (21,24,27).

L'âge, le sexe féminin et le type de cancer sont décrits dans la littérature mais rapportés de manière variable comme facteurs de risque (20,25).

L'anémie est mise en cause lorsque l'on s'intéresse aux comorbidités des patients.

On pourra évoquer les facteurs génétiques en dernier lieu (1,5).

L'ensemble de ces facteurs de risque ont été regroupés par Dupic *et al* (5).

Tab. 2 : Facteurs de risque d'ostéonécrose des maxillaires (5)

<b>Bisphosphonates/ Anti-RANKL</b>	Type (denosumab > autres)  Durée d'exposition longue Voie d'administration (parentérale)
<b>Facteurs locaux</b>	
Chirurgie alvéolodentaire	Type : avulsion dentaire, implants,...
Anatomie orale	Risque sur mandibule > maxillaire
Pathologie orale concomitante	Mauvais état bucco-dentaire  Blessure sur prothèse dentaire Pathologie orale inflammatoire
<b>Facteurs généraux</b>	Âge élevé Caucasien Sexe féminin Comorbidités : cancer, anémie, diabète, tabagisme, alcool Traitements : corticostéroïdes, chimiothérapie, anti-angiogéniques Facteurs génétiques

## E. Prévention des ostéochimionécroses en oncologie

Les stratégies préventives et thérapeutiques actuelles sont basées sur les recommandations données par l'AAOMS, la SFSCMF (Société Française de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo Faciale et Chirurgie Orale) et l'AFSSAPS.

Les extractions dentaires étant un facteur de risque évident de MRONJ, pour chaque patient candidat à un traitement inducteur d'ostéochimionécrose, le comité de l'AAOMS soulève la nécessité d'effectuer un bilan bucco-dentaire avec recherche et élimination des foyers infectieux péri-apicaux avant son introduction (1,11,28).

De nombreuses études prouvent que ce dépistage diminue fortement l'incidence des MRONJ, mais n'empêche pas leurs survenues (5,29,30).

Ce bilan doit être clinique, avec un examen endobuccal approfondi (évaluation de l'hygiène orale, recherche de maladie parodontale, mobilités dentaires, port de prothèses) associé à une remise en état bucco-dentaire. La réalisation d'un orthopantomogramme est indispensable et doit être systématique (31). Les dents non conservables ou présentant un mauvais pronostic à long terme doivent être extraites. Des soins d'odontologie conservatrice doivent être réalisés, avec curetage des tissus carieux pour prévenir l'apparition de lésion péri-apicale.

Concernant les patients porteurs de prothèses, le praticien doit s'assurer que celles-ci ne provoquent pas de lésion muqueuse, en particulier au niveau des parties linguales. Si une chirurgie orale doit être réalisée ; les sutures doivent être effectuées sans tension (5,32). Il est essentiel que les patients aient une bonne hygiène bucco-dentaire et soient informés des symptômes devant les amener à consulter en urgence. De manière générale, ces patients devraient être pris en charge sur le plan odontologique de la même façon que ceux allant recevoir une radiothérapie pour la prévention de l'ostéoradionécrose.

Par conséquent, le traitement anti-résorptif doit être retardé dans la mesure du possible jusqu'à ce que les foyers infectieux soient éradiqués et les sites d'extraction épithélialisés.

L'éducation thérapeutique du patient concernant son traitement anti-résorptif doit s'effectuer avant son introduction, avec une information appropriée sur les facteurs de risque et leurs suppressions. La surveillance doit s'effectuer tous les 6 mois.

Lorsque le patient présente déjà un traitement anti-résorptif par voie orale indiqué pour l'ostéoporose et qu'un acte de chirurgie alvéolo-dentaire doit être effectué ; le rapport rédigé par l'AAOMS en 2009, recommande d'interrompre le traitement 2 mois avant et de le reprendre 3 mois après la réalisation des avulsions (1). Cependant, il n'existe pas de preuve scientifique indiquant que la mise en place d'une fenêtre thérapeutique modifie le risque de développer une OCN et cette notion a été controversée (1).

En 2011, ces recommandations ont été révisées par le conseil scientifique de l'ADA (American Dental Association : association dentaire américaine), suggérant que les patients recevant une dose cumulée de bisphosphonates ou de denosumab inférieure à 2 ans pouvaient poursuivre le traitement pendant les actes de chirurgie alvéolo-dentaire (33).

Une étude indique que lorsque la durée du traitement est supérieure à 4 ans et /ou que le patient présente des facteurs de risque associés ; le traitement devrait être repris après une cicatrisation complète (11). Connaissant la pharmacocinétique et la physiologie osseuse des traitements anti-résorptifs ; ces suggestions doivent être prises en compte, bien qu'il n'y ait pas de recommandation précise à l'appui. L'association d'une thérapie per os par

bisphosphonate et d'autres traitements anti-résorptifs ou anti-angiogéniques augmente le risque de développer une MRONJ. Il serait par conséquent judicieux de contacter le médecin prescripteur et d'arrêter le traitement comme évoqué dans les recommandations.

Concernant les patients suivis en oncologie, recevant des injections de bisphosphonates ou de denosumab, le risque étant beaucoup plus élevé ; les procédures d'avulsions dentaires devraient être évitées. Actuellement il n'y a pas d'étude pour confirmer la stratégie d'arrêt de ces traitements dans la prévention des MRONJ et les recommandations mises en place sont contradictoires. Il en est de même pour les traitements anti-angiogénique et la recherche continue dans ce domaine. Même si le niveau de preuve n'est actuellement pas suffisant, les mesures de préventions mises en place sont des bonnes lignes directrices. Ces stratégies devraient être mises à jour avec de futures études. Un point reste clair : un contexte d'hypercalcémie maligne ne doit pas retarder l'introduction d'un traitement anti-résorptif (5,10).

## **F. Prise en charge et traitements**

Les recommandations de l'AAOMS ont été récemment réactualisées pour aider les différents praticiens dans leurs prises de décisions thérapeutiques.

Le traitement principal repose sur la prévention du risque de développer une DRONJ. Elle doit être effectuée pour chaque patient candidat à un traitement par denosumab. La difficulté de gestion d'une ostéonécrose et ses facteurs de risque doivent être connus par les prescripteurs. Il est, par conséquent essentiel d'effectuer un bilan odontologique pré-thérapeutique ainsi qu'une surveillance rapprochée. Dans tous les cas, cette prise en charge doit être pluridisciplinaire.

En cas d'ostéonécrose avérée, les stratégies thérapeutiques décrites par le rapport de 2011 rédigé par l'AAOMS, indiquent que la prise en charge dépend du stade de la maladie (Tab. 3) (34).

Elles ont pour buts : d'obtenir un contrôle de la douleur, de l'infection secondaire et d'éviter l'extension de la zone de nécrose. Les procédures de chirurgie buccale doivent être évitées, celles-ci pouvant entraîner des zones supplémentaires d'os nécrotique.

Quel que soit le stade de la maladie ; les zones d'os nécrotique doivent être retirées afin que la cicatrisation des tissus mous puisse être optimisée (35). Bien que l'oxygène hyperbare ait



longtemps été évoquée comme traitement des ONJ ; cette méthode n'a pas été retenue en traitement principal.

Les traitements non chirurgicaux comme l'utilisation de PRF (Platelet Rich Fibrin : plasma riche en fibrine), l'irradiation au laser de faible intensité ou les traitements par PTH (Parathyroïde hormone) montrent de bons résultats sur de petits échantillons, mais nécessitent des études avec un meilleur niveau de preuve.

Plusieurs options thérapeutiques sont proposées (5) :

- Conservatrice : traitements médicamenteux par antibiotiques et bains de bouche antiseptiques pouvant être associés à un débridement chirurgical superficiel (sequestrectomie, curetage, résection chirurgicale du tissu osseux nécrotique, résection alvéolaire...). Ces différents types de traitements chirurgicaux sont souvent associés à une couverture par lambeaux muqueux ou musculomuqueux (lambeau de FAMM : Facial Artery MusculoMucosal : lambeau musculomuqueux branché sur l'artère faciale à pédicule supérieur ou inférieur), couverture par sysarcoplastie, lambeau vestibulaire déplacé associé à une utilisation de PRF... ) le but étant d'essayer d'obtenir une fermeture hermétique en plusieurs couches (36).

Une étude pilote effectuée par Pautke *et al* nous présente une technique de résection osseuse guidée par fluorescence pouvant aider le praticien à repérer les limites des zones d'os nécrotique et par conséquent l'orienter dans l'étendue du débridement à effectuer. Le patient reçoit une antibiothérapie par doxycycline pendant dix jours en préopératoire, pénétrant uniquement dans les sites osseux présentant un remodelage actif. Cela facilite la différenciation entre l'os viable et l'os nécrotique.

En peropératoire ce principe actif est détecté par une source de lumière fluorescente. Après chaque résection osseuse, la lampe fluorescente est réappliquée sur les zones atteintes par la nécrose pour évaluer l'étendue de l'atteinte restante. Par conséquent, le débridement chirurgical peut être effectué à minima et de manière progressive (Fig. 4) (37). De manière générale, l'étendue de la résection chirurgicale à réaliser est subjective et les critères préopératoires à évaluer sont la couleur de l'os et le saignement post résectionnel pour obtenir un os vital.

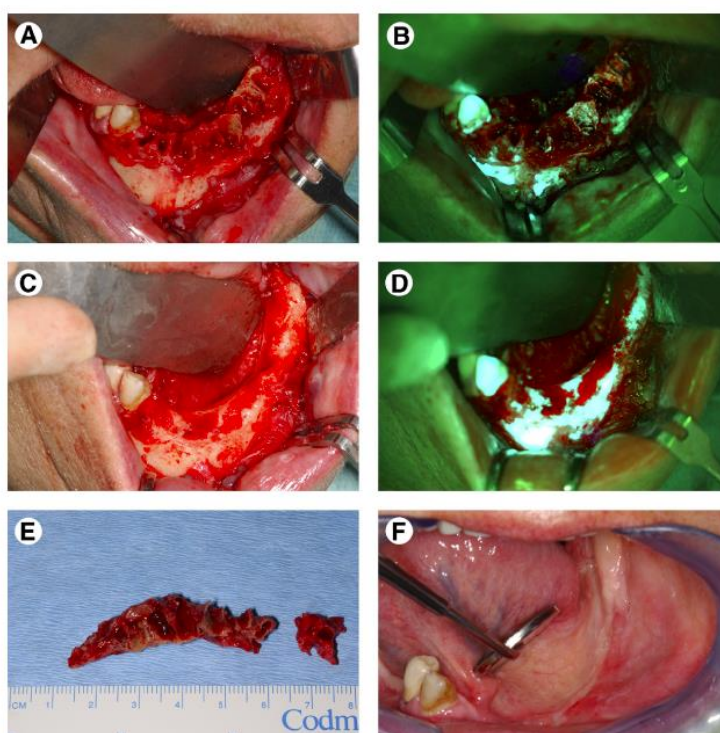
Lorsque l'atteinte osseuse est avancée ; l'utilisation de greffons d'os iliaque ou de plaques d'ostéosynthèses maxillo-mandibulaire sont envisageables.

- Traitement chirurgical radical :

Une dernière option thérapeutique, après décision collégiale, consiste en une mandibulectomie interruptrice et reconstruction maxillo-faciale en cas d'atteinte osseuse très sévère, associée ou non à une fracture pathologique.

Tab. 3 : Classification et stratégies thérapeutiques proposées par l'AAOMS 2014 (1,5)

Classification des ostéonécroses de la mâchoire	Stratégies thérapeutiques
Catégorie à risque : pas de nécrose osseuse apparente chez patients traités par bisphosphonates oraux ou intraveineux	Pas de traitement Éducation du patient
Stade 0 : pas d'évidence clinique de nécrose osseuse, mais symptômes cliniques non spécifiques et modification imagerie radiographique	Prise en charge systémique, avec antalgiques et antibiotiques
Stade 1 : os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse chez patients asymptomatiques et sans signe d'infection	Bains de bouche antiseptiques Suivi clinique régulier et rapproché Éducation du patient et révision des indications pour intérêt ou non poursuite des bisphosphonates
Stade 2 : os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse, associée à des signes d'infection comme douleur ou érythème dans la région où l'os est exposé avec ou sans drainage purulent	Traitement symptomatique avec antibiotiques oraux Bains de bouche antiseptiques Antalgiques Débridement pour soulager l'irritation des tissus mous et contrôler l'infection locale
Stade 3 : os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse, infection, et un des signes suivants : os nécrosé et exposé s'étendant sous la région de l'os alvéolaire et provoquant une fracture pathologique, fistule extra-orale, communication oro-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule	Bains de bouche antiseptiques Antibiothérapie orale et antalgiques Débridement chirurgical/résection pour contrôle à plus long termes de l'infection et de la douleur



**FIGURE 2.** After a 10-day doxycycline treatment, fluorescence-guided bone resection was performed. A, Clinical picture after subperiosteal exploration. B, The extent of the osteonecrosis became obvious by use of the fluorescence light source. After complete debridement (C), the bone showed a homogeneous fluorescence indicating viable bone (D). E, Resected necrotic bone. F, Clinical situation with mucosal closure 4 weeks after the operation. The patient is free of symptoms.

*Pautke et al. Fluorescence-Guided Osteonecrosis Resection. J Oral Maxillofac Surg 2011.*

Fig. 4 : Résection osseuse alvéolaire guidée par fluorescence, après 10 jours de traitement par doxycycline chez un patient présentant une ostéochimionécrose mandibulaire (37)

## CONCLUSION

La plupart des ostéochimionécroses apparaissent suite à une chirurgie alvéolo-dentaire chez des patients présentant un traitement anti-résorptif.

Actuellement leur physiopathologie reste toujours inconnue. La littérature scientifique indique que le risque de développer une MRONJ est significativement plus élevé chez les patients ayant un traitement anti-résorptif dans un contexte de pathologie maligne, que chez les patients ostéoporotiques, indépendamment du type de molécule et de son dosage (1). Par conséquent leur prévention est essentielle et un bilan bucco-dentaire clinico-radiologique doit être effectué de manière systématique avant toute introduction de traitement.

Dans l'étude réalisée ; nous avons évalué l'incidence des DRONJ dans le service d'oncologie du CHR de Metz et recherché les facteurs de risque de cette pathologie.

## DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL

### Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au denosumab dans les indications oncologiques, au Centre Hospitalier Régional de Metz, étude rétrospective observationnelle

Joey Le Gall<sup>1\*</sup>, Christophe Goetz<sup>2</sup>, Raffaele Longo<sup>3</sup>, Talbi Marouane<sup>4</sup>, Éric Gérard<sup>1</sup>, Rémi Curien<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de Chirurgie orale, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville, hôpital de Mercy, 57245 Ars-Laquenexy

<sup>2</sup>Plateforme d'Appui à la Recherche Clinique, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville, hôpital de Mercy, 57245 Ars-Laquenexy, France

<sup>3</sup>Service d'Oncologie, Centre Hospitalier Régional de Metz, hôpital de Mercy, 57245 Ars-Laquenexy

<sup>4</sup>Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville, hôpital de Mercy, 57245 Ars-Laquenexy

\* adresse de correspondance de l'auteur :

Joey Le Gall  
Service de Chirurgie Orale  
1 Allée du Château,  
57245 Ars-Laquenexy  
0387553642  
[drlegalljoey@gmail.com](mailto:drlegalljoey@gmail.com)

Mots clefs : DRONJ, incidence, facteurs de risque, denosumab, rétrospective

Conflit d'intérêt : aucun

## **A. Résumé**

### **Introduction :**

Le terme DRONJ (Denosumab related osteonecrosis of the jaw : ostéonécroses des maxillaires liées au denosumab) correspond à un effet secondaire d'un traitement anti-résorptif : le denosumab. Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence des ostéochimionécroses chez les patients traités par denosumab à visée oncologique et de mettre en évidence les facteurs de risque de survenue de cette complication.

### **Matériel et méthodes :**

Une étude épidémiologique observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée au Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville. Les dossiers de tous les patients majeurs ayant bénéficié d'un traitement par denosumab à visée oncologique entre mars 2013 et décembre 2018 ont été inclus. Des antécédents de radiothérapie cervico-faciale ou de traitement par bisphosphonates constituaient des critères d'exclusions. Le critère de jugement principal était la survenue d'une ostéochimionécrose. Les facteurs déclenchants d'ostéochimionécrose connus dans la littérature ont été recherchés comme les extractions dentaires ou le port d'une prothèse mal adaptée, blessante. Les incidences de DRONJ ont été estimées à 6, 12, 24 et 36 mois de traitement selon la méthode de Kaplan Meier.

### **Résultats**

Quatre-vingt-quatre patients (52 femmes – 32 hommes) d'un âge médian de 62 ans (extrêmes : 27 – 93 ans) ont été inclus dans l'étude. La durée du suivi était en moyenne de 20 mois (écart type 14 mois) et la durée du traitement en moyenne de 15 mois (écart type 10 mois). L'incidence des DRONJ était de 1,4% à 6 mois, 7,7% à 12 mois, 9,4% à 24 mois et 21,7% à 36 mois. La survenue d'une DRONJ était associée à la durée du traitement par denosumab.

### **Conclusion**

Dans notre étude, l'incidence des ostéochimionécroses liée au denosumab était de 7,7 % à 12 mois, ce qui semble plus élevé que celles des études comparables. La gestion de cette complication est longue et difficile, par conséquent il est essentiel que le bilan pré thérapeutique soit précis, systématique et standardisé. Pour tout patient recevant un traitement anti résorptif, le suivi odontologique doit être régulier, en particulier pour ceux ayant des facteurs de risque de DRONJ. Toutes ces mesures permettront de prévenir le risque d'apparition des DRONJ et par conséquent de diminuer leur incidence. Il serait intéressant de poursuivre ce travail par une étude prospective avec un effectif plus élevé.

## B. Introduction

L'ostéochimionécrose des maxillaires est un effet secondaire des traitements anti-résorptifs osseux (Fig. 1). Sa physiopathologie reste encore mal connue. Cependant la notion de facteur déclenchant, traumatique, est souvent mise en avant même si elle peut survenir de façon spontanée (1,9). Le risque de survenue dépend du type de molécule, de la durée du traitement, de son indication et de sa voie d'administration (1,5). Plusieurs facteurs de risques sont identifiables. Ils peuvent être locaux ou généraux. La chirurgie alvéolo-dentaire, en particulier les avulsions, mais également le port d'une prothèse adjointe mal adaptée, sont des facteurs déclenchants d'ostéonécrose décrits dans la littérature (1,5,32). Au niveau systémique, les anti-angiogéniques, les corticostéroïdes et les chimiothérapies peuvent également retarder la cicatrisation osseuse (1,22,23). En France, en juillet 2011, un traitement a obtenu une autorisation de mise sur le marché : le denosumab, un anticorps monoclonal IgG2 humain présentant deux formes commerciales : l'Xgeva®, prescrit chez des patients présentant des tumeurs solides avec métastases osseuses pour la prévention des complications (fractures pathologiques, irradiations osseuses, compression médullaire...) et le Prolia® pour les formes bénignes d'atteintes osseuses (ostéoporose post ménopausique, maladie de Paget...).

Le denosumab se fixe avec une grande affinité sur le RANK-ligand (Receptor Activator of NF-kB-ligand) empêchant son interaction avec le récepteur RANK à la membrane de l'ostéoclaste et inhibant l'activité de ce dernier. Ce principe actif mime le rôle de l'ostéoprotégérine (inhibiteur naturel du RANK-ligand) et par conséquent la résorption osseuse est diminuée (Figure 2)(38). Ce traitement permet d'améliorer la qualité et l'espérance de vie de ces patients, en particulier dans l'adénocarcinome prostatique et le cancer du sein.

Sa posologie usuelle est de 120 mg en une injection sous cutanée toutes les quatre semaines. Ses nombreux avantages comme son temps de demi-vie et sa durée d'action réduits par rapport à ceux des bisphosphonates en font un traitement tendant à remplacer ces derniers sur le long terme.

Cependant le point commun est le risque de développer une ostéochimionécrose. Le terme MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw : ostéonécrose des mâchoires dû à un traitement médicamenteux) est employé de façon générale pour qualifier une ostéochimionécrose due à un traitement anti-résorptif (bisphosphonates, denosumab) ou à une thérapie anti-angiogénique (1). Actuellement peu d'études existent, ayant comme objectif principal le calcul de l'incidence des ostéochimionécroses uniquement liée au denosumab

(DRONJ). L'incidence des DRONJ décrite dans la littérature varie entre 1 et 2 % et correspond souvent à un critère de jugement secondaire, recherché avec les autres complications du denosumab (19,22,40,41). Toutes ces études ont été réalisées à l'échelle internationale avec des effectifs supérieurs à 500 patients.

Le but de notre étude était d'évaluer l'incidence des ostéochimionécroses uniquement liée au denosumab (DRONJ) dans les indications oncologiques et d'identifier ses facteurs de risque.

## **C. Matériel et méthodes**

Une étude épidémiologique rétrospective monocentrique a été menée à l'hôpital de Mercy, Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville, Metz, France, entre Novembre et décembre 2018. Cent-seize dossiers de patients ayant bénéficié d'un traitement par denosumab à visée oncologique entre mars 2013 et décembre 2018 ont été identifiés via la recherche des mots clefs (Xgeva® ou {denosumab et métastases osseuses}) dans les comptes rendus d'hospitalisations et de consultations. Sur ces 116 dossiers, 32 ont été exclus : 8 patients présentant un antécédent de radiothérapie cervico-faciale ; 19 ayant reçu un traitement par bisphosphonates ; 2 patients suivis dans un autre centre hospitalier et 3 n'ayant finalement pas reçu de traitement par denosumab.

Les caractéristiques de la population recueillie étaient : le sexe, l'âge, le type de cancer, la date d'introduction et de fin du traitement par denosumab ainsi que la présence d'une ostéochimionécrose. La consommation d'alcool ou de tabac ; la présence ou des antécédents de traitement par corticoïdes ou chimiothérapie et l'existence d'un diabète, sont des facteurs de risque de MRONJ connus et ont été recherchés.

Concernant le dossier odontologique des patients ; nous avons recherché si un bilan bucco-dentaire pré-thérapeutique avait été effectué, ainsi que le lieu où il avait été réalisé : Hôpital de Mercy ou chez le chirurgien-dentiste traitant. L'hygiène bucco-dentaire, la présence d'une maladie parodontale ; des mobilités dentaires et le port d'une prothèse blessante ont également été recherchés. Des avulsions dentaires avant introduction du traitement ainsi que leurs dates d'extractions ont aussi été recueillies. Tous les patients ayant effectué leurs bilans dentaires au sein du Centre Hospitalier Régional de Metz, ont reçu une information claire loyale et appropriée concernant le risque de développer une DRONJ ainsi que la nécessité d'avoir un suivi régulier, c'est à dire tous les 6 mois.

Concernant le suivi odontologique, trois groupes ont été constitués pour classer les patients : suivi régulier (une consultation tous les 6 mois), irrégulier (moins d'une consultation tous les

6 mois) et suivi dentaire absent ou inconnu. De même, les avulsions effectuées après introduction du traitement ont été recensées ainsi que le délai d'arrêt et de reprise du traitement. Tous les patients inclus, ont été informés concernant l'utilisation de leurs données et aucun d'entre eux ne s'y est opposé. Cette étude a été conduite selon la méthodologie de référence MR-004 de la CNIL (n°2208231v0).

Les incidences de DRONJ ont été estimées à 6, 12, 24 et 36 mois de traitement selon la méthode de Kaplan Meier. Les facteurs associés à la survenue d'une DRONJ ont été étudiés à l'aide de modèles de Cox. Le niveau de signification a été fixé à 0,05. L'incidence de DRONJ à 12 mois varie de 2 à 8% dans la littérature. Pour obtenir une précision d'au moins 10% sur l'estimation de cette incidence, il était nécessaire d'inclure un minimum de 66 patients. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS/STAT v9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

## **D. Résultats**

Quatre-vingt-quatre patients ayant reçu un traitement par denosumab entre janvier 2013 et décembre 2018 pour des métastases osseuses secondaires à un cancer primitif connu, ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le tableau 1. La durée moyenne de suivi était de 20 mois (+/- 14 mois). Les 46 patients ayant eu un bilan bucco-dentaire avant introduction de leurs traitements au Centre Hospitalier Régional ont tous été informés du risque de développer une ostéochimionécrose sous denosumab et ont reçu des conseils de prévention.

Sur les 84 patients inclus dans l'étude, 9 ont développé une DRONJ. L'incidence de DRONJ était de 1,4% à 6 mois, 7,7% à 12 mois, 9,4% à 24 mois et 21,7% à 36 mois. La survie sans ostéochimionécrose liée au denosumab est décrite dans la figure 3. Sur 9 cas de DRONJ, on retrouve une extraction dentaire comme facteur déclenchant chez 3 patients ; 1 dû à une prothèse blessante et 5 patients chez qui le facteur déclenchant reste inconnu. Vingt-sept patients ont eu des avulsions dentaires, indiquées lors du bilan pré thérapeutique. Le délai moyen entre les extractions dentaires et la première injection de denosumab était de 11 semaines. Concernant le suivi odontologique des patients, 27 d'entre eux présentaient un bilan bucco-dentaire absent ou inconnu. Parmi eux, 3 ont développé une DRONJ.



Le seul facteur significativement associé à la survenue d'une DRONJ était la durée du traitement par denosumab (Tab. 2). Le délai entre les extractions dentaires préventives et le début du traitement par denosumab a été comparé au risque de survenue d'une DRONJ (Tab.3).

## **E. Discussion**

### **1. Incidence des DRONJ**

Dans cette étude, nous avons observé une incidence de DRONJ de 1,4 % après le début du traitement par denosumab et de 21,7% à 36 mois. A 12 mois le taux était de 7,7%, puis 9,4% à 24 mois.

Ces incidences sont globalement plus élevées que celles décrites dans la littérature internationale (Tab. 4) (19,22,40,41) .

Toutefois les incidences de DRONJ sont très hétérogènes selon les études, allant du simple au quadruple en fonction des périodes considérées. De manière globale, le risque de développer une ostéonécrose chez des patients présentant un cancer et exposés au denosumab est comparable à celui des patients sous acide zolédronique (16,42,39).

Peu d'études ayant le même objectif et semblables à notre méthodologie existent, par conséquent la comparaison est difficile. De nombreux facteurs sont variables dont le nombre de patients inclus, la durée du suivi et le temps d'exposition au denosumab. De même certains facteurs aggravants le risque de nécrose ne sont pas toujours pris en compte, comme dans l'étude de Loyson et al où les patients ayant un antécédent ou un traitement par anti-angiogéniques ont été exclus, sous estimant probablement l'incidence des ostéochimionécroses liées au denosumab (2,43).

Cependant la comparaison de nos valeurs avec celles obtenues dans l'étude d'Egloff-Juras et al effectuée sur un échantillon plus important et avec une méthodologie identique à la nôtre est assez similaire : à 6 et 24 mois, les incidences cumulées sont respectivement de 1,4% et 9,4% au Centre Hospitalier Régional de Metz et de 1% et 7% à l'institut de cancérologie de Lorraine.

Malgré cela, nous constatons une importante différence à 36 mois de suivi. A l'ICL l'incidence est de 8% contrairement au CHR de Metz où elle est de 21,7%. Ce résultat est

probablement dû au nombre de patients perdus de vue entre 2 et 3 ans de suivi qui est de 19 à Metz et de 50 à Nancy.

Une des hypothèses pouvant expliquer la forte incidence de DRONJ dans notre étude est le faible nombre de patients inclus. Comme l'indique Ruggiero et al, il est difficile d'obtenir une bonne estimation du taux réel d'ostéonécrose sur de petits échantillons, et lorsque la taille de l'échantillon augmente, l'incidence diminue (1). Par conséquent, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

L'étude étant rétrospective, un certain nombre de patients ont été exclus en raison de données manquantes, ou inexploitable. Avoir un antécédent de traitement par bisphosphonates constituait un critère d'exclusion et diminuait fortement le nombre de patients inclus. Il n'était pas envisageable de les conserver, leurs associations avec le denosumab aurait potentialisé l'effet anti-résorptif de ce traitement. Par conséquent cela aurait entraîné un biais de confusion considérable, avec une incidence de MRONJ plus élevée.

## **2. Facteurs de risque**

On remarque que l'analyse statistique ne met aucun facteur de risque de nécrose en évidence, alors que les extractions dentaires, les glucocorticoïdes, l'alcool, le tabac, le diabète et les chimiothérapies le sont dans la littérature (1,5,34,44). En effet, les patients inclus dans notre étude avaient peu de comorbidités. Parmi les patients présentant une ostéonécrose, aucun ne présentait une consommation d'alcool ou un diabète et seulement 3 un tabagisme actif ou sévère. Concernant les traitements anti-angiogéniques même si nos résultats sont non significatifs, il est connu que leurs synergies avec les traitements anti-résorptifs augmentent le risque d'apparition de DRONJ. Chez les patients sous bevacizumab, un antiangiogénique utilisé dans le cancer du sein, ce risque est de 0,2% (20 cas sur 10 000) (45).

## **3. Durée du traitement par denosumab**

Dans notre étude, on constate que le seul résultat significatif est la durée du traitement par denosumab ( $p = 0,005$ ). Donc on pourrait conclure qu'une durée allongée d'Xgeva® est associée à un moindre risque de développer une ostéochimionécrose. En fait ceci est probablement dû à l'arrêt prématuré du traitement chez certains patients ayant développé une DRONJ.

#### 4. Délai entre extraction et introduction du denosumab

La chirurgie dento-alvéolaire chez un patient recevant un traitement anti-résorptif est un facteur de risque majeur d'ostéochimionécrose (3,25).

En 2009, chez les patients recevant une thérapie par voie orale dans un contexte d'ostéoporose la mise en place d'une fenêtre thérapeutique de 3 mois avant les extractions avec une reprise 3 mois après avait été évoquée par l'AAOMS (association américaine des chirurgiens oraux et maxillo-faciaux) mais réfutée par la suite (1). Concernant les bisphosphonates par voie intraveineuse, les données sont rares concernant l'effet de leurs arrêts avant des avulsions (1). Même si cette notion est toujours controversée, actuellement il n'existe aucune étude permettant d'appuyer ou non la stratégie d'arrêt du denosumab dans la prévention des DRONJ (1). Ce traitement étant assez récent, la prise en charge des patients sous denosumab est similaire à ceux sous bisphosphonates (1). Contrairement à ces derniers, les inhibiteurs du RANK-ligand ne se lient pas à l'os et leur effet sur le remodelage osseux est diminué 6 mois après leurs arrêts (1).

Connaissant la physiologie du remodelage osseux et la pharmacologie du denosumab, nous avons voulu évaluer si le délai entre les extractions dentaires préventives et la première injection du traitement pouvait être un facteur de risque expliquant les incidences élevées de DRONJ. Seule l'étude d'Egloff-Juras et al s'interroge sur ce délai.

Le document de synthèse sur la prévention et le traitement des ostéonécroses propose de retarder l'introduction du traitement, jusqu'à ce que le site d'extraction soit épithélialisé (14 à 21 jours) ou que la guérison osseuse soit suffisante, sans préciser un temps exact à respecter. Cette décision doit être prise pour chaque cas, après discussion entre les différents praticiens (1).

Dans notre étude, cet intervalle de temps était en moyenne de 2 mois et 3 semaines. Les différences sont non significatives lorsque l'on compare les deux groupes du tableau 3. Au final, aucun résultat ne semble confirmer la piste d'une extraction trop proche du début du traitement pour expliquer la DRONJ. Même si les résultats sont non significatifs, on constate une différence de 7 semaines entre les deux groupes. Par conséquent il serait intéressant de confirmer cette hypothèse dans d'autres études spécifiques.

Dans l'étude de Egloff-Juras *et al*, le délai moyen entre les avulsions dentaires et l'introduction du traitement respectait un délai moyen de 4 mois (de 2 semaines à 15 mois) et la cicatrisation complète des muqueuses a toujours été validée par un dentiste au moins 6

semaines après l'extraction de la dent. Pourtant 9 patients ont tout de même développé une DRONJ (2).

Physiologiquement, la cicatrisation alvéolaire diffère beaucoup entre chaque individu. La partie crestale de l'alvéole peut mettre entre 10 et 20 semaines à cicatriser et le comblement osseux alvéolaire visible radiologiquement, entre 3 et 6 mois. Cette cicatrisation a lieu lors des 3 premiers mois et la réorganisation alvéolaire peut continuer jusqu'à 1 an après l'avulsion. De même cette phase de remodelage osseux peut être influencée par différents paramètres biologiques dont la taille de l'alvéole et l'étendue du traumatisme chirurgical (46). Cette information est primordiale et pourrait certainement expliquer pourquoi certains individus développent une ostéochimionécrose et d'autres non alors qu'ils présentent les mêmes caractéristiques et l'introduction du denosumab au même moment post-extractionnel. De ce fait, il serait intéressant de débiter le traitement un an après la chirurgie alvéolo-dentaire, pour diminuer au maximum le risque d'apparition de DRONJ. Cependant cette proposition est éthiquement non envisageable chez des patients présentant un cancer à un stade avancé.

Il faudrait probablement attendre que la phase de remodelage-modélisation de l'os alvéolaire soit entièrement terminée mais sa durée est variable.

Par conséquent il devient difficile de ne pas vouloir débiter ce type de traitement, en particulier chez des patients dont l'espérance de vie est fortement diminuée. La balance bénéfice-risque est à évaluer entre le risque d'altérer la qualité de vie du patient avec la survenue d'une DRONJ et celui d'augmenter son espérance de vie.

Egloff-Juras *et al*, proposent plusieurs prises en charge : soit effectuer un bilan complet avec extractions des dents non conservables et attendre au minimum 4 mois de cicatrisation pour effectuer la première injection de 120mg d'XGEVA ; soit extraire uniquement les dents symptomatiques et attendre une cicatrisation complète de la muqueuse (2). Dans les deux cas, effectuer une chirurgie à minima, une surveillance rapprochée (1,2).

Une autre solution pourrait consister à faire pratiquer de façon systématique un bilan bucco-dentaire et une remise en état bucco-dentaire chez tout patient présentant un cancer de localisation susceptible de donner lieu, au cours de l'évolution, à un traitement par denosumab.

Même si ce délai reste toujours inconnu, les extractions dentaires doivent être le moins traumatique possible, avec une régularisation des berges, et avec une fermeture sans tension

pour obtenir une cicatrisation plus rapide (5,32,40,41). La conservabilité de chaque dent doit être évaluée cliniquement et radiologiquement et la décision d'extraction doit être discutée de façon collégiale.

## **5. Port d'une prothèse blessante, mal adaptée**

Dans notre étude, un seul patient présentant un DRONJ avait comme facteur déclenchant une plaie due à sa prothèse. Khan *et al* met en avant dans son étude que le port d'une prothèse blessante multiplie par 2 le risque d'ostéochimionécrose ; qu'elle soit due au denosumab ou aux bisphosphonates (11). Vahtsevanos *et al* appuient également cette théorie dans une étude évaluant les facteurs de risque de nécrose faite sur une cohorte de 1621 sujets (25).

## **6. Facteur déclenchant inconnu**

Dans 5 cas de DRONJ, aucun facteur déclenchant n'a été retrouvé, cela évoque le fait que certaines DRONJ évoluent à bas bruit de manière spontanée, ou que cette donnée n'a pas été spécifiée dans son dossier médical lors du suivi odontologique.

Avec le denosumab nous sommes de plus en plus confrontés à ce type de nécrose évoluant sans signe clinique (47).

## **7. Bilan bucco-dentaire**

Lorsque l'on compare les caractéristiques de la population, décrites dans le tableau 1, avec celles de l'étude d'Egloff-Juras *et al*, les données de l'échantillon inclus sont assez ressemblantes (2).

Le cancer du sein est celui le plus représenté dans les deux études, respectivement entre Nancy et Metz : 49,6% et 52%, de même les facteurs de survenue d'ostéochimionécrose sont répartis de façon homogène.

Cependant, il est important de souligner le fait que dans ces deux publications, environ un tiers des bilans bucco-dentaires pré thérapeutiques n'ont pas été effectués ou sont inconnus (36,1% à Nancy et 32% à Metz). Le but de cette consultation est d'identifier les patients à risque, de façon à supprimer les facteurs de survenue de nécrose et à effectuer une remise en état bucco-dentaire si besoin (1,5). Par conséquent, l'information du patient ainsi que la

prévention du risque de nécrose osseuse n'a pas pu être effectuée, augmentant probablement l'incidence des DRONJ.

Un autre point est constaté : 32 % patients du service d'oncologie de Metz ont subi des extractions dentaires avant introduction du traitement et 25,5% à l'ICL.

Comme expliqué précédemment, le délai de cicatrisation osseuse est variable entre les patients et il n'existe pas de recommandation concernant le temps à respecter entre les avulsions et le début du traitement. Tout type de chirurgie alvéolo-dentaire est considéré comme un facteur de survenue de nécrose. En conséquence cette légère hausse pourrait expliquer l'incidence plus élevée dans notre étude.

Lors de la consultation des dossiers d'odontologie, certaines données comme l'hygiène bucco-dentaire, la présence d'une maladie parodontale, les mobilités dentaires et le port de prothèse n'ont pu être exploitées car celles-ci étaient manquantes ou imprécises.

En effet, les praticiens libéraux ne sont probablement pas aussi informés du risque de survenue d'une ostéonécrose ni aussi aguerris à la gestion de ce type de patients que les praticiens hospitaliers. Ils y prêtent peut-être moins d'importance. De même, les facteurs de risque de cet effet secondaire ne sont pas bien connus et par conséquent non recherchés à l'interrogatoire.

Il serait donc judicieux de standardiser le bilan bucco-dentaire avant l'introduction du traitement par denosumab, en mettant en place un « passeport denosumab » considéré comme carnet de suivi, fiche de liaison entre le chirurgien oral et l'oncologue, à compléter dès la première consultation dans le service de chirurgie orale du CHR de Metz.

Cela permettrait d'aider les praticiens lors de la première consultation avec le patient, en particulier sur la nécessité de précision et d'exhaustivité dans les recueils des données. Une meilleure prise en charge des patients serait assurée, concernant l'évaluation du risque d'ostéochimionécrose et sa prévention. De plus, ces données pourraient être utilisées par la suite pour effectuer une étude plus puissante, prospective et ainsi obtenir des résultats significatifs.

Pour chaque patient, l'introduction de cette thérapeutique anti-résorptive doit s'accompagner d'une information claire, loyale et appropriée concernant les DRONJ. Ce qui était le cas dans notre étude, mais seulement pour les 46 patients ayant effectué leurs bilans dentaires au CHR. Les autres études sur le sujet soulèvent l'importance d'effectuer une prise en charge multidisciplinaire et de discuter au cas par cas de chaque dossier avant d'introduire un traitement par denosumab (1,2,5).

Malheureusement, les patients candidats à ce type de traitement voient souvent leur bilan bucco-dentaire effectué en urgence pour introduire rapidement le denosumab. La prévention de ces nécroses doit être multidisciplinaire. Il est prouvé que le dépistage précoce et l'éradication des foyers infectieux diminue l'incidence des MRONJ en réduisant son risque d'apparition (28,48,49).

## **8. Suivi odontologique des patients**

Même si cette étude a peu de puissance ; elle soulève un point important : Celui des suivis odontologiques qui ne sont pas réguliers. Ainsi, 43 patients sur 84 avaient un suivi absent ou inconnu, et sur ces 43 patients, 18 avaient reçu des avulsions dentaires préventives indiquées lors du bilan pré thérapeutique. En conséquence, un retard diagnostic et de prise en charge a pu en découler.

Les hypothèses expliquant cette non compliance sont sûrement multiples. Cependant il est très probable qu'il n'y ait pas de rendez-vous fixé systématiquement, ce qui serait susceptible d'entraîner une rupture du suivi. Ou bien encore que l'état de santé général du patient, empêche celui-ci d'assister correctement à son suivi.

L'association américaine des chirurgiens oraux et maxillo-faciaux a effectué une mise au point sur les ostéonécroses en 2014, sans pouvoir mettre en place de recommandations strictes sur le suivi, la prévention et leurs prises en charge, mais orientent le praticien dans sa prise de décision (1).

Après l'introduction du traitement, le suivi odontologique du patient doit s'effectuer de manière rapprochée. La plupart des auteurs propose une consultation tous les 6 mois ou trimestrielle (2,5).

Dans l'étude d'Egloff-Juras et al, la surveillance post extractionnelle a été effectuée une fois par mois pendant 6 mois, ce qui n'était pas le cas dans notre centre.

## **F. Conclusion**

L'incidence élevée des DRONJ dans notre étude soulève d'importantes questions sur l'évaluation initiale des patients lors du bilan pré thérapeutique ; sur le suivi odontologique des patients, ainsi que sur la période de cicatrisation entre les extractions dentaires et l'initiation du traitement.

Cette étude permet de souligner l'importance d'une prise en charge structurée et standardisée entre l'oncologue et le chirurgien oral, de façon à améliorer les pratiques de chacun. L'éducation thérapeutique du patient et la mise en place d'un suivi coordonné entre oncologues et chirurgiens-dentistes est essentielle.



## G. Références bibliographiques

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* oct 2014;72(10):1938-56.
2. Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, Massard V, Dolivet G, Guillet J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med.* janv 2018;47(1):66-70.
3. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2008;23(6):826-36.
4. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 1939. sept 2012;143(9):981-4.
5. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull Cancer (Paris).* déc 2015;102(12):1010-9.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2005;23(34):8580-7.
7. Gallois A. Etude clinique retrospective sur l'ostéochimionécrose des maxillaires induite par le Dénosumab.
8. SFSCMF. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de Bonne Pratique [Internet]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783>
9. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* sept 2003;61(9):1115-7.

10. Facon T, Bensadoun R-J, Blanc J-L, Confavreux C, Gourmet R, Maes J-M, et al. [Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in oncology]. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2008;95(4):413-8.
11. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. mars 2016;27(3):853-9.
12. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *The Oncologist*. 2012;17(2):279-87.
13. Franco-Preto E, Pacheco M, Moreno A, Messa O, Gnecco J. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. oct 2014;118(4):408-17.
14. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2008;68(6):863-7.
15. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. févr 2013;115(2):192-200.
16. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2010;28(35):5132-9.
17. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, 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 Oxf Engl 1990*. nov 2012;48(16):3082-92.
18. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. mai 2010;68(5):959-63.

19. You T min, Lee K-H, Lee S-H, Park W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* nov 2015;120(5):548-53.
20. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2012;23(5):1341-7.
21. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* août 2013;71(8):1360-6.
22. 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 Berl Ger 1985.* août 2015;46(7):621-6.
23. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, García-Arranz M, Yébenes L, Burgueño M. Zoledronic acid - related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* sept 2014;42(6):744-50.
24. 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.* déc 2014;59(4):516-9.
25. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2009;27(32):5356-62.
26. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* juin 2012;40(4):303-9.
27. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* nov 2012;41(11):1397-403.

28. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* sept 2013;71(9):1532-40.
29. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2009;20(1):117-20.
30. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2012;23(1):193-200.
31. Hinchey NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* sept 2013;49(9):878-86.
32. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 juill 2013;18(4):e680-685.
33. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 1939. nov 2011;142(11):1243-51.
34. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* déc 2009;35(3):119-30.
35. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* août 2006;81(8):1100-3.

36. Voss PJ, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Stricker A, Semper-Hogg W. Update MRONJ and perspectives of its treatment. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* sept 2017;118(4):232-5.
37. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-Guided Bone Resection in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: First Clinical Results of a Prospective Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg.* janv 2011;69(1):84-91.
38. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 15 mai 2003;423(6937):337-42.
39. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2011;29(9):1125-32.
40. Schubert M, Klatter I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* avr 2012;48(4):349-54.
41. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* avr 2010;68(4):797-804.
42. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet Lond Engl.* 5 mars 2011;377(9768):813-22.
43. Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg.* 4 mars 2018;73(2):100-9.
44. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* nov 2015;27(4):509-16.
45. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2010;122(1):181-8.

46. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000*. juin 2015;68(1):122-34.
47. Turner B, Drudge-Coates L, Ali S, Pati J, Nargund V, Ali E, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bone-Targeted Therapies: An Overview--Part I. *Urol Nurs*. juin 2016;36(3):111-6, 154.
48. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid-Based Dent Pract*. sept 2012;12(3 Suppl):233-47.
49. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4634-8.

## H. Figures et tableaux



Fig. 1 : Ostéochimionécrose mandibulaire liée à l'Xgeva® (DRONJ)

Source : Donnée personnelle du Dr.Curien

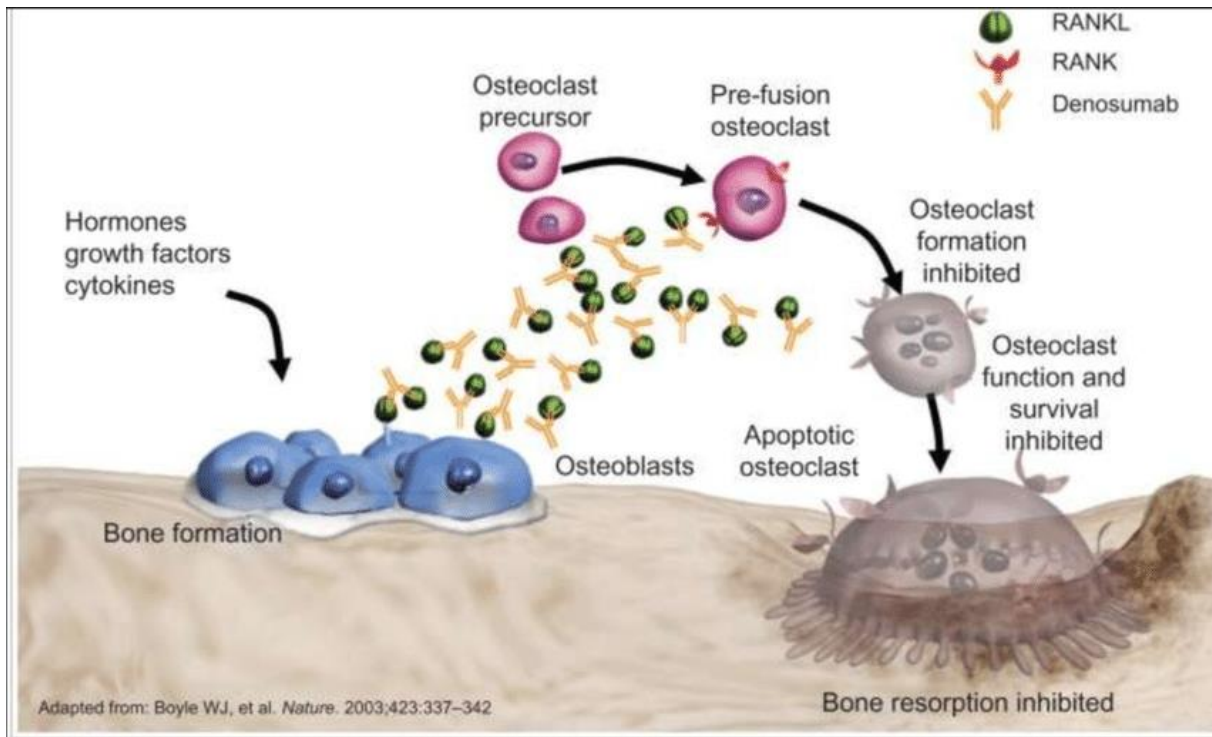
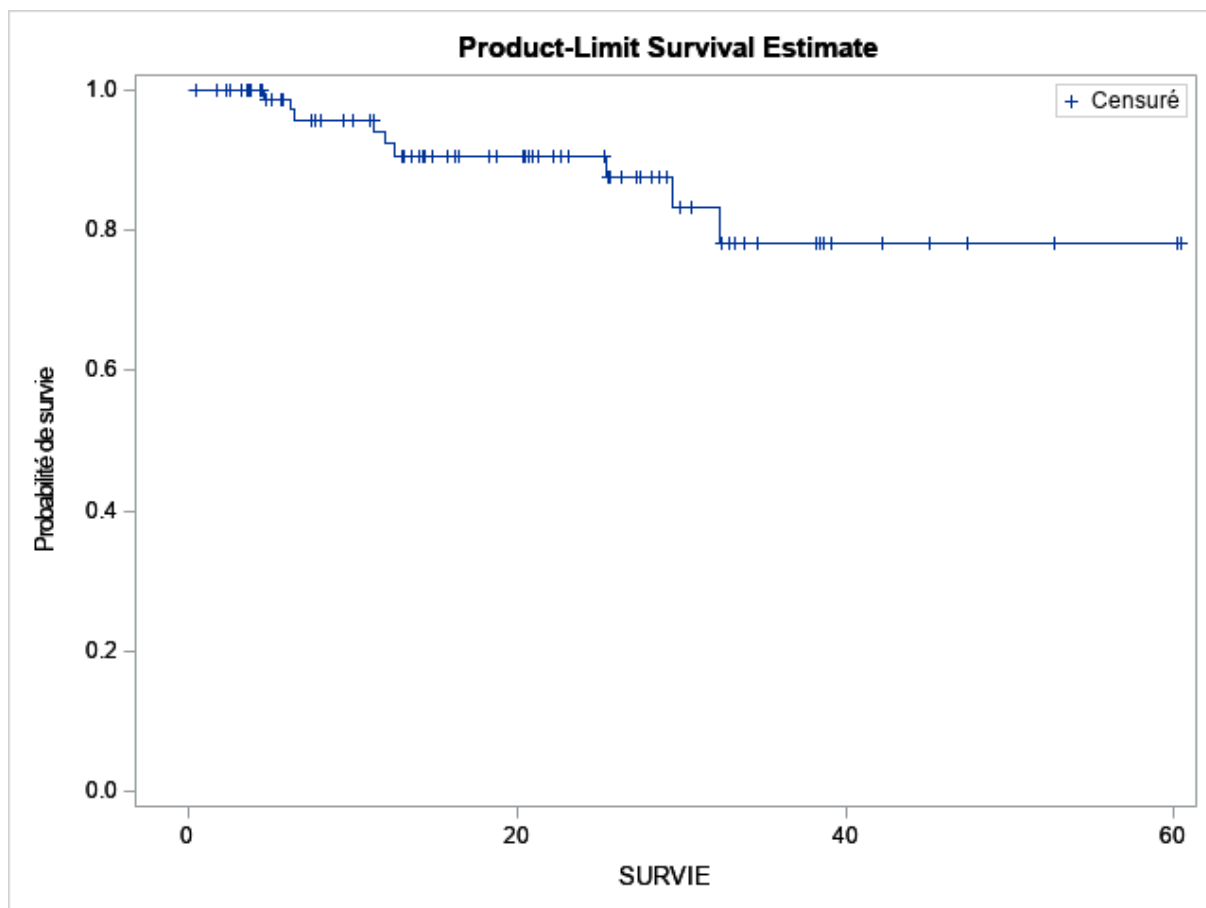


Fig. 2 : Mécanismes d'action du Denosumab selon Boyle WJ, *et al* (38)



Mois	6	12	24	36
N	67	55	30	11
Incidence OCN	1,4%	7,7%	9,4%	21,7%

Fig. 3 : Survie sans DRONJ, selon la méthode de Kaplan Meier (N=84)



Tab. 1 : Caractéristiques des patients

	N (%)	Moyenne +/- écart type
Sexe (F)	52 (62)	
Age (ans)		64 +/- 13
Type de cancer		
1) Prostate	24 (29)	
2) Sein	44 (52)	
3) Rein	5 (6)	
4) Appareil digestif	3 (4)	
5) Autres	8 (10)	
Intoxication alcoolique		
Active	1 (1)	
Sevrée	3 (4)	
Aucune	80 (95)	
Tabagisme		
Actif	15 (18)	
Sevré	9 (11)	
Aucun	60 (71)	
Glucocorticoïdes (en cours ou antécédents)	39 (46)	
Chimiothérapie (en cours ou antécédents)	84 (100)	
PAZOPANIB (Votrient®)	2 (2)	
SUNITINIB (Sutent®)	4 (5)	
EVEROLIMUS (Afinitor®)	8 (10)	
BEVACIZUMAB (Avastin®)	13 (15)	
Diabète	10 (12)	
Durée du traitement par XGEVA® (mois)		15 +/- 10

Ostéochimionécroses liée au denosumab (DRONJ) (total)		
Diagnostic positif	9 (11)	
Absence	75 (89)	
Facteurs déclenchants de DRONJ		
Extraction dentaire	3 (33)	
Prothèse blessante	1 (11)	
Inconnu	5 (56)	
Bilan bucco-dentaire pré-thérapeutique		
CHR de Metz	46 (55)	
Dentiste traitant	11 (13)	
Absent ou inconnu	27 (32)	
Extractions dentaires préventives	27 (59)	
Nombre de dents extraites		4 +/- 3
Délai entre extractions et début XGEVA® (semaines)		11 +/- 13
Informations du patient	46 (100)	
Suivi odontologique		
Régulier	11 (13)	
Irrégulier	30 (36)	
Absent ou inconnu	43 (51)	
Acte de chirurgie orale après début du traitement par XGEVA®	8 (20)	
Nombre de dents extraites après introduction du traitement		2 +/- 1
Délai d'arrêt de l'XGEVA® avant extraction dentaire (semaines)		6 +/- 5
Délai de reprise de l'XGEVA® après extraction dentaire (semaines)		10 +/- 6
Décès	24 (29)	
Délai avant décès (mois)		20 +/- 13

Tab. 2 : Facteurs associés à la survenue d'une ONJ (univariate cox analyses)

Facteurs	Hazard ratio	P
Sexe (F vs H)	0.69 (0.18 – 2.65)	0.59
Age (ans)	1.00 (0.95 – 1.05)	0.99
Type cancer (2 à 5 VS 1)	0.89 (0.22 – 3.58)	0.86
Tabac	1.41 (0.35 – 5.68)	0.63
Glucocorticoïdes	1.19 (0.32 – 4.49)	0.80
Subitinib (Sutent®)	4.58 (0.53 – 39.35)	0.17
Everolimus (Afinitor®)	0.83 (0.10 – 6.79)	0.86
Bevacizumab (Avastin®)	0.68 (0.09 – 5.42)	0.71
<b>Durée du traitement par Xgeva®</b>	<b>0.89 (0.82 – 0.97)</b>	<b>0.005</b>
Xgeva® > 6 mois	0.23 (0.05 – 1.11)	0.07
Bilan buccodentaire avant introduction d'Xgeva®		
Hôpital	1.66 (0.19 – 14.42)	0.64
Dentiste traitant	-	-
Absent ou inconnu	1.58 (0.16 – 15.23)	0.69
Suivi	2.06 (0.89 – 4.78)	0.09
Extractions après le début du traitement par Xgeva®	0.30 (0.04 – 2.39)	0.25

Tab. 3 : Comparaison du délai entre l'extraction et le début du traitement par denosumab avec le risque de survenue d'une DRONJ, chez les patients ayant bénéficié d'une extraction dentaire préventive avant traitement (N=27)

	DRONJ + (N=5)	DRONJ - (N=22)	P*
Délai entre extractions et introduction du traitement (semaines)	6,8 +/- 5,6	12,0 +/- 14,5	0,78
> 4 semaines	4 (80)	18 (82)	0,99
> 6 semaines	2 (40)	11 (50)	0,68

Tab. 4 : Comparaison des différentes études, impliquant un taux de survenue d'ostéochimionécrose liée au denosumab

Période et durée de l'étude	Lieu de réalisation	Auteur de l'étude	Objectifs de l'étude	Méthodologie de l'étude	Incidences annuelles de DRONJ	Incidences cumulées de DRONJ	Nombre de patients inclus sous denosumab	Taux de survenue d'ostéonécrose liée au denosumab	Exposition médiane du traitement par Xgeva® (mois)	Délai moyen entre extraction dentaire et initiation du denosumab	Patients avec DRONJ et ayant présentés des extractions préalables lors du bilan
<b>Mars 2013 à décembre 2018 (58 mois)</b>	Metz (Lorraine, France)	LE GALL et al	Calculer l'incidence des DRONJ au CHR  Rechercher les facteurs de survenue de DRONJ	Analyse rétrospective monocentrique	<b>0-6 mois : 1,4%</b> <b>6-12 mois :6,3%</b> <b>0-12 mois : 9,1%</b> <b>12-24 mois :1,7%</b> <b>24-36 mois : 12,3%</b>	6 mois : 1,4 % 12 mois : 7,7 % 24 mois : 9,4 % 36 mois : 21,7 %	84	10,7% (9/84)	15 mois +/- 10	6 semaines +/- 5	55,6% (5/9)
<b>Janvier 2010 à décembre 2015 (60 mois)</b>	Nancy (Lorraine, France)	EGLOF F- JURAS et al	Calcul de l'incidence des DRONJ au CHR  Rechercher les facteurs de survenue de DRONJ	Analyse rétrospective monocentrique	0-6 mois : 1 % 6-12 mois :2 % 0-12 mois : 4 % 12-24 mois : 4 % 24-36 mois : 1 %	6 mois : 1 % 12 mois : 3 % 24 mois : 7 % 36 mois : 8 %	141	6,4% (9/141)	24 mois	16 semaines (4mois)	44,4% (4/9)
<b>Janvier 2009 à septembre 2014 (81 mois)</b>	Leuven (Belgique)	LOYSON et al	Déterminer si le passage des bisphosphonates au denosumab est associé à une incidence plus élevée d'OCN	Analyse rétrospective monocentrique  1 groupe séquentiel 2 groupes témoins	0-12 mois : 2,1 % 13-24 mois : 8 % 25-36 mois : 6,9 % 37-48 mois : 0 % 49-60 mois : 14,3%	Non calculées	240	10% (24/240)	17,5 mois	Non calculé	33%

<b>Juillet 2006 à juillet 2010 (48 mois)</b>	Mondial 30 pays	SMITH et al	Évaluation de la survie sans métastase osseuse (survenue de la 1ère métastase osseuse par analyse du temps de doublement du PSA)	Analyse de phase 3 prospective multicentrique  étude de phase 3 randomisée double insu contrôlé par placebo	0-12 mois : 1 % 13-24 mois : 3 % 25-36 mois : 4 %	Non calculées	720	4,6 % (33/720)	Non calculée	Non calculé	Non calculé
<b>Mai 2006 à octobre 2009 (41 mois)</b>	Mondial 342 centres  39 pays	FIZAZI et al	Évaluation de la non infériorité du Denosumab par rapport à l'acide zolédronique par évaluation du temps avant le premier évènement lié au squelette	Étude de phase 3 randomisée  double insu contrôlé par placebo	24 mois : 2%	Non calculées	950	2,3% (22/950)	20,7 mois	Non calculé	Non calculé
<b>Mai 2006 à mars 2009 (34 mois)</b>	Mondial 322 centres  Europe Amérique nord et sud Japon Australie Inde Afrique du Sud	STOPEC K et al	Évaluation de la non infériorité du Denosumab par rapport à l'acide zolédronique par évaluation du temps avant le premier évènement lié au squelette chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique	Étude randomisée double insu	Non calculée	12 mois : 0,8 % 24 mois : 1,9 % 36 mois : 2 %	1026	1,95% (20/1026)	Non calculée	Non calculée	Non calculée

<b>Juin 2006 à mai 2008 (34 mois)</b>	Mondial 321 centres	HENRI et al	Évaluation de la non infériorité du Denosumab par rapport à l'acide zolédronique par évaluation du temps avant le premier évènement lié au squelette chez des patients présentant un cancer métastatique (cancer du sein et de la prostate exclus) ou un myélome multiple	Étude de phase 3 randomisée double insu	Non calculée	12 mois : 0,5 % 24 mois : 1,1 % 36 mois : 1,1 %	886	1,1% (10/886)	Non calculée	Non calculée	Non calculée
---------------------------------------	------------------------	----------------	---	---	--------------	---	-----	------------------	--------------	--------------	--------------

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Protocole de recherche

Ce protocole présente les différents chapitres requis pour un projet de recherche non interventionnelle et quelques consignes de remplissage des différents paragraphes. Tous les chapitres de ce protocole-type ne sont peut-être pas pertinents pour votre projet de recherche ; vous devez donc décider, en collaboration avec les différents intervenants dans la rédaction du document (gestionnaire, unité de méthodologie), du plan du projet en question et supprimer les parties non pertinentes.

**Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au Denosumab dans les indications oncologiques, au centre hospitalier régional de Metz, étude rétrospective observationnelle**

**« DENOPREV »**

### **PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE**

Promoteur:

*CHR METZ-THIONVILLE*

Investigateur coordonnateur :

*Dr. Curien Remi*

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

*Nom et coordonnées du Centre de Méthodologie et de Gestion des données et du méthodologiste :*

*Dr. Goetz Christophe*

*Nadia Ouamara*



## SOMMAIRE

### 1. RESUME DE LA RECHERCHE

<b>PROMOTEUR</b>	<i>CHR METZ-THIONVILLE, allée du château 57530 Ars Laquenexy</i>
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	<i>Dr. Curien Remi - Praticien Hospitalier CHR METZ-THIONVILLE</i>
<b>TITRE</b>	<i>Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au Denosumab dans les indications oncologiques, au Centre Hospitalier Régional de Metz, étude rétrospective observationnelle</i>
<b>VERSION DU PROTOCOLE</b>	<i>Mai 2017</i>
<b>OBJECTIFS</b>	<p><i>Objectif principal de la recherche et liste de tous les objectifs secondaires :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>- Objectif principal : évaluer l'incidence des ostéochimionécroses liée à l'Xgeva®</i></li> <li><i>- Objectif secondaire : Identifier les facteurs de risques de DRONJ</i></li> </ul>
<b>SCHÉMA DE LA RECHERCHE</b>	<i>Étude épidémiologique observationnelle analytique rétrospective, monocentrique au CHR de Metz Mercy</i>
<b>CRITÈRES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>- Patients majeurs</i></li> <li><i>- Ayant reçu ou recevant un traitement par Xgeva®</i></li> </ul>
<b>CRITÈRES DE NON INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>- Patients ayant reçu un traitement par bisphosphonates</i></li> <li><i>- Indication de DENOSUMAB à but non oncologique</i></li> <li><i>- patients ayant reçu un traitement par radiothérapie cervico-faciale</i></li> <li><i>- Patients mineurs</i></li> </ul>
<b>CRITÈRES D'ÉVALUATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>- Critère d'évaluation principal : Diagnostic d'ostéochimionécroses du à l'Xgeva®</i></li> </ul>

	- Critère d'évaluation secondaire : recherche de facteurs de risque ( type de cancer, intoxication alcoolique, tabagisme, glucocorticoïdes, chimiothérapie, diabète...)
<b>TAILLE DE L'ÉCHANTILLON</b>	supérieur ou égal à 100 dossiers pour une précision d'au moins 10% sur le calcul de l'incidence
<b>NOMBRE PRÉVU DE CENTRES</b>	Etude monocentrique
<b>DURÉE DE LA RECHERCHE</b>	Période d'inclusion : entre janvier et décembre 2018.
<b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objectif principal : Évaluation de l'incidence des DRONJ</li> <li>- Objectif secondaire : les facteurs de risque seront évalués soit par régression logistique ou analyse de survie</li> </ul>

## **2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE**

*Les MRONJ, correspondent à des ostéochimionécroses des maxillaires induites par différents traitements anti-résorptifs comme les bisphosphonates, les anti angiogéniques et récemment décrit : le denosumab (Xgeva®). Les traitements de ces pathologies nouvellement émergentes sont difficiles à mettre en place. Malgré une révision des connaissances sur le sujet et un rapport établi par l'AAOMS en 2014, aucune recommandation officielle concernant leurs prises en charges n'a pu être mise en place et les stratégies thérapeutiques sont différentes en fonction des centres et des praticiens.*

*De nombreuses études prouvent que la prévention de cette pathologie permet de réduire son incidence, en particulier en effectuant un bilan bucco-dentaire adéquat et un suivi régulier. L'augmentation du nombre de cas diagnostiqués en consultation dans le service d'odontologie et de chirurgie maxillo-faciale du CHR de Metz, associée à l'absence de recueil de données précises, a poussé les praticiens hospitaliers à mettre en place une étude épidémiologique observationnelle rétrospective.*

*La méconnaissance de cette pathologie et l'absence de prise en charge codifiée, amène le patient et le praticien à la sous-estimer et à oublier de rechercher certains critères cliniques alarmant sur le risque de développer une MRONJ lors de la consultation initiale avant l'introduction du traitement. Il est important que la collaboration entre l'oncologue et le chirurgien-dentiste soit étroite et précise.*

*De manière hypothétique, le recueil de ces données permettra d'une part, de calculer précisément l'incidence des ostéonécroses liées au denosumab au CHR de Metz ; de la comparer à celle retrouvée dans la littérature et d'autre part d'identifier les facteurs de risque de cette pathologie.*

*Le but de cette étude est aussi de standardiser le recueil des données, comme il aurait dû être réalisé depuis la date d'autorisation de mise sur le marché du denosumab de façon à pouvoir effectuer d'autres études, cette fois prospectives et avec un meilleur niveau de preuve.*

*La mise en place d'un « passeport XGEVA » permettra de guider la prise en charge de l'oncologue et du chirurgien oral sur l'arrêt temporaire ou définitif, la poursuite du traitement et les délais de latence entre la chirurgie dento-alvéolaire et l'injection intra veineuse du traitement. Au même titre qu'un carnet d'INR chez un patient ayant un traitement par AVK ou un carnet de glycémie chez un patient diabétique, recensent de façon exhaustive toutes les informations du patient (état bucco-dentaire, nombre d'injections, posologies, extractions dentaires récentes...). Cela permettra d'améliorer l'éducation thérapeutique du patient, en espérant apporter une prise de conscience de la part du patient sur les précautions à respecter pendant la durée du traitement.*

*Le but est d'améliorer les pratiques actuelles et par conséquent la qualité de vie de ces patients. Le fait de connaître et de rechercher lors de la première consultation dentaire ces facteurs de risque permettra au praticien de surveiller étroitement certains patients à risque et d'anticiper l'apparition de l'ostéochimionécrose et en conséquence de participer activement à la prévention.*

### **1.1. HYPOTHÈSES DE LA RECHERCHE**

- *L'incidence des ostéochimionécroses est sous-évaluée dans la littérature scientifique.*
- *Les facteurs de risque connus des ostéochimionécroses seront confirmés*
- *Il existe un manque de suivi et de recueil de données non exhaustif concernant les patients sous traitements anti-resorptifs*

### **3. OBJECTIFS**

#### **3.1. OBJECTIF PRINCIPAL**

*Évaluer l'incidence des ostéochimionécroses liée à l'Xgeva®.*

#### **3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES**

*Identifier les facteurs de risques de DRONJ.*

### **4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

- *Étude épidémiologique observationnelle, descriptive, analytique monocentrique*

### **5. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ**

#### **5.1. CRITÈRES D'INCLUSION**

- *Patients majeurs ayant reçu ou recevant un traitement par Xgeva®*

#### **5.2. CRITÈRES DE NON INCLUSION**

- *Patients mineurs*
- *Ayant reçu ou recevant un traitement par bisphosphonates*
- *Présentant un antécédent de radiothérapie cervico-faciale*

#### **5.3. MODALITÉS D'IDENTIFICATION DES PARTICIPANTS**

- *Identification des patients présentant un traitement par Xgeva® effectuée via une recherche informatique de mots clefs, en utilisant la formule «Xgeva® ou (denosumab et métastases osseuses) » dans les comptes rendus d'hospitalisation et de consultation*

*Rédiger autant de paragraphes que de groupes comparés.*

## **6. CRITERES D'ÉVALUATION**

### **6.1. CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL**

*Diagnostic de DRONJ défini par :*

- La présence d'un os exposé ou pouvant être sondé à travers une fistule intra ou extra-buccale dans la région maxillo-faciale persistant plus de 8 semaines
- Chez un patient présentant un traitement anti-résorptif ou anti-angiogénique actuel ou antérieur
- N'ayant aucun antécédent de radiothérapie cervico-faciale ni de métastase osseuse des maxillaires.

### **6.2. CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES**

*Recherche des facteurs de risque de DRONJ*

## **7. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

### **7.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE**

<b>Pour une recherche rétrospective</b>
---

- Début du recueil des données : novembre 2018
- Durée de la période de recueil : 2 mois
- Durée totale de la recherche : de mars 2013 à décembre 2018 ( 5 ans et 7 mois)

### **7.2. TABLEAU RÉCAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT**

*Lister précisément les paramètres recueillis et les temps de recueil (cf. fiche de recueil des données des patients (ANNEXE 2))*

### **7.3. INFORMATION DES PERSONNES CONCERNÉES**

Le médecin propose *au patient/aux titulaires de l'autorité parentale/au représentant légal* de participer à cette recherche et l'informe :

- de l'objectif,
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

*Dans le cas de la conservation de la collection biologique à l'issue de la recherche :*

- *de la conservation à des fins scientifiques de ses prélèvements à l'issue de la recherche et recueille sa non-opposition.*

Le médecin vérifie également les critères d'éligibilité. Si la personne est d'accord pour participer, il donne oralement son accord. Dans le cas où l'accord de participation est recueilli auprès du représentant, le patient sera informé dès que possible et son accord de participation lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche et pour l'utilisation des données qui le concernent et qui sont recueillies dans le cadre de cette recherche. Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

## 7.4. COLLECTION D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

**A compléter uniquement si applicable**

*Si la recherche comporte une collection d'échantillons biologiques, préciser :*

- les objectifs de la constitution de la collection,
- le nombre de collections,
- la nature des échantillons biologiques,
- les visites concernées par cette collection,
- les modalités de prélèvement (type et le nombre de tubes de sang prélevés, quantité de sang dans chaque tube) et de transport, la technique de préparation et d'identification des tubes et les conditions de conservation des échantillons prélevés,
- le nom et l'adresse des lieux de conservation,
- l'identité de la personne responsable de la collection,
- le devenir envisagé à la fin de la recherche (si la conservation est prévue, préciser le cadre de la recherche).

*S'il y a examen génétique, le consentement exprès écrit du patient est requis.*

## 9. ASPECTS STATISTIQUES

### 9.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ÉTUDE

*La taille de l'échantillon doit être supérieure ou égale à 100 dossiers pour une précision d'au moins 10% sur le calcul de l'incidence*

### 9.2. MÉTHODES STATISTIQUES EMPLOYÉES

*Décrire les méthodes statistiques prévues, y compris le calendrier des analyses intermédiaires prévues.*

- Calcul de la survie sans DRONJ, selon la méthode de Kaplan Meier
- Évaluation des facteurs associés à la survenue d'une ONJ par analyses de Cox univariées
- Comparaison du délai entre l'extraction et le début du traitement par denosumab avec le risque de survenue d'une DRONJ, chez les patients ayant bénéficié d'une extraction dentaire préventive avant traitement selon un test non paramétrique de Wilcoxon ou test exact de Fisher

## 10. DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE

### 10.1. ACCÈS AUX DONNÉES

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

#### **10.2. DONNÉES SOURCES**

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.

#### **10.3. CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES**

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

*Préciser les modalités de codification des sujets (par exemple : seules la première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets).*

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée de l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

Contrôle et assurance de la qualité

#### **10.4. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNÉES**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par la personne qui dirige et surveille la recherche ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

*Préciser si les données sont recueillies sur un cahier d'observation papier ou électronique.  
Identifier les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données sources (ex : données opératoires, etc.).*

#### **10.5. SUIVI DE LA RECHERCHE**

##### **Uniquement si applicable**

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique. Il sera chargé, auprès de la personne qui dirige et surveille la recherche, de :

- la logistique et la surveillance de la recherche,
- l'établissement des rapports concernant son état d'avancement,
- la vérification de la mise à jour du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections,...),
- l'envoi des prélèvements.

Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le gestionnaire.

#### **10.6. CONTRÔLE DE QUALITÉ**

##### **Uniquement si applicable**

Un attaché de recherche clinique, mandaté par le promoteur, visite de façon régulière chaque centre, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- respect du protocole de la recherche,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...),
- gestion des produits éventuels et des prélèvements.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

#### **10.7. GESTION DES DONNÉES**

*Préciser :*

- les modalités de saisie des données (*simple saisie, simple saisie avec relecture, double saisie, cahier d'observation électronique*), ainsi que l'organisme, le(les) logiciel(s) employé(s) et les personnels responsables,
- le processus de validation des données (*logiciels, personnels*),
- le processus de gel/dégel des données (*logiciels, personnels et circuit des signatures*),
- les modalités de sauvegarde des données (*périodicité, durée de conservation des sauvegardes informatiques*).

*Ce paragraphe donne tous les éléments « à préciser » et laisse à chacun indiquer le mode de traitement des données dans son unité.*

*Les données sont validées conformément au plan de data management défini conjointement entre l'investigateur coordinateur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (méthodologiste, data manager et statisticien). Les logiciels utilisés sont : ACCES<sup>©</sup> et SAS<sup>®</sup>.*

*Le processus de gel/dégel des données est réalisé conformément à la procédure mise en place dans le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (gel des données brutes au format XML et sous forme de table SAS).*

*L'ensemble des données est sauvegardé chaque soir, avec conservation pendant 4 semaines, puis archivé mensuellement sur bande ».*

### **10.8.AUDIT ET INSPECTION**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le gestionnaire et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du gestionnaire et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

## **11. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES**

### **11.1. CONFORMITÉ AUX TEXTES DE RÉFÉRENCE**

Le gestionnaire et la(les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à *nom de la structure responsable du traitement des données* dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.



**A rajouter uniquement si existence d'une correspondance entre données cliniques et nominatives**

Le nom de la structure responsable du traitement des données adressera une demande d'avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

**A rajouter uniquement si applicable**

La collection d'échantillons biologiques réalisée dans le cadre de cette recherche a été déclarée à l'autorité compétente. Après la recherche, la conservation de la collection d'échantillons biologiques sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'Agence Régionale d'Hospitalisation (et soumise au CPP pour avis si changement de finalité de recherche).

**11.2. AMENDEMENT AU PROTOCOLE**

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données, le cas échéant.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

**12. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE**

**13. REGLES RELATIVES À LA PUBLICATION**

**13.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES**

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par *nom de la structure*. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au gestionnaire. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du gestionnaire, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire *nom du laboratoire pharmaceutique* / la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

**13.2. COMMUNICATION DES RÉSULTATS AUX PATIENTS**

A leur demande, les participants à la recherche sont informés des résultats globaux de celle-ci.

**13.3. CESSION DES DONNÉES**

Le recueil et la gestion des données sont assurés par *nom de la structure*. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le gestionnaire de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

## **ANNEXE 2 : Fiche de recueil des données**

### **Informations du patients**

- (Nom= NUM / anonyme) :
- Sexe (H/F) :
- Date de naissance :

### **Facteurs de risques**

- Type de cancer :
- Intoxication alcoolique (oui = 1/ sévéré =2 / non =0)
- Tabagisme (oui= 1 / sévéré= 2 / non =0)
- Glucocorticoïdes (en cours ou atcd et type = 1 / non= 0)
- Chimiothérapie et autres traitements à visée anti-tumorale (en cours ou atcd =1/non=0)
- Sunitinib / Sutent® (en cours ou atcd = 1 / non = 0)
- Pazopanib / Votrient® (en cours ou atcd = 1 / non = 0)
- Everolimus / Afinitor® (en cours ou atcd = 1 / non = 0)
- Bevacizumab / Avastin® (en cours ou atcd = 1 / non = 0)
- Diabète (oui= 1 / non= 0)

### **Traitement par XGEVA®**

- Date d'introduction :
- Date de fin :
- Traitement toujours en cours (oui=1/ non=0)

### **Ostéochimionécrose (OCN)**

- OCN : (oui = 1 / non = 2)
- Suivi terminé et absence d'OCN à la date du recueil = 0
- Date du diagnostic d'OCN

### **Décès**

- Patient décédé (oui =1/ non=0)
- Date du décès ou de fin de suivi (date des dernières nouvelles) :

### **Bilan pré thérapeutique dentaire**

- Bilan pré-thérapeutique dentaire ( oui = Mercy= 1 / autre dentiste = 2 / non ou infos manquantes = 0 )
- Extractions dentaires préventives avant introduction du traitement (oui=1/ non=0 )
- Nombre de dents extraites :
- Date des extractions :
- Informations et prévention du patient sur le risque de développer une OCN sous Denosumab (oui= 1 / non= 0)

### **Suivi Odontologique du patient**

- suivi odontologique tracé et régulier avec RDV /6 mois (1)
- suivi odontologique tracé mais insuffisant, irrégulier (2)
- suivi odontologique inconnu (0)
- Dents extraites après introduction du traitement ( oui = 1/ non = 0 )
- Nombre :
- Délai d'arrêt du traitement avant extraction ( en semaines) :
- Délai de reprise du traitement après extractions ( en semaines) :
- Date des extractions :

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* oct 2014;72(10):1938-56.
2. Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, Massard V, Dolivet G, Guillet J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med.* janv 2018;47(1):66-70.
3. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2008;23(6):826-36.
4. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 1939. sept 2012;143(9):981-4.
5. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull Cancer (Paris).* déc 2015;102(12):1010-9.
6. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2005;23(34):8580-7.
7. Gallois A. Etude clinique retrospective sur l'ostéochimionécrose des maxillaires induite par le Dénosumab.
8. SFSCMF. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) Recommandations de Bonne Pratique [Internet]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page500/boite-a-outils-osteoporose500-1401218783>
9. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* sept 2003;61(9):1115-7.

10. Facon T, Bensadoun R-J, Blanc J-L, Confavreux C, Gourmet R, Maes J-M, et al. [Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in oncology]. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2008;95(4):413-8.
11. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. mars 2016;27(3):853-9.
12. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *The Oncologist*. 2012;17(2):279-87.
13. Franco-Preto E, Pacheco M, Moreno A, Messa O, Gnecco J. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. oct 2014;118(4):408-17.
14. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf)*. juin 2008;68(6):863-7.
15. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. févr 2013;115(2):192-200.
16. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2010;28(35):5132-9.
17. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, 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 Oxf Engl 1990*. nov 2012;48(16):3082-92.
18. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. mai 2010;68(5):959-63.

19. You T min, Lee K-H, Lee S-H, Park W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* nov 2015;120(5):548-53.
20. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2012;23(5):1341-7.
21. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* août 2013;71(8):1360-6.
22. 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 Berl Ger 1985.* août 2015;46(7):621-6.
23. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, García-Arranz M, Yébenes L, Burgueño M. Zoledronic acid - related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* sept 2014;42(6):744-50.
24. 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.* déc 2014;59(4):516-9.
25. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2009;27(32):5356-62.
26. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* juin 2012;40(4):303-9.
27. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* nov 2012;41(11):1397-403.

28. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* sept 2013;71(9):1532-40.
29. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2009;20(1):117-20.
30. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2012;23(1):193-200.
31. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* sept 2013;49(9):878-86.
32. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 juill 2013;18(4):e680-685.
33. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 1939. nov 2011;142(11):1243-51.
34. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* déc 2009;35(3):119-30.
35. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc.* août 2006;81(8):1100-3.

36. Voss PJ, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Stricker A, Semper-Hogg W. Update MRONJ and perspectives of its treatment. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* sept 2017;118(4):232-5.
37. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-Guided Bone Resection in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: First Clinical Results of a Prospective Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg.* janv 2011;69(1):84-91.
38. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 15 mai 2003;423(6937):337-42.
39. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2011;29(9):1125-32.
40. Schubert M, Klätte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* avr 2012;48(4):349-54.
41. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* avr 2010;68(4):797-804.
42. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet Lond Engl.* 5 mars 2011;377(9768):813-22.
43. Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg.* 4 mars 2018;73(2):100-9.
44. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* nov 2015;27(4):509-16.
45. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2010;122(1):181-8.



46. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000*. juin 2015;68(1):122-34.
47. Turner B, Drudge-Coates L, Ali S, Pati J, Nargund V, Ali E, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bone-Targeted Therapies: An Overview--Part I. *Urol Nurs*. juin 2016;36(3):111-6, 154.
48. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid-Based Dent Pract*. sept 2012;12(3 Suppl):233-47.
49. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4634-8.

VU

NANCY, le **04 septembre 2019**  
Le Président de Thèse

**Professeur Muriel BRIX**

NANCY, le **05 septembre 2019**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10847**

NANCY, le **06 septembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

**Introduction :** Le terme DRONJ (Denosumab related osteonecrosis of the jaw) correspond à un effet secondaire d'un traitement anti-résorptif : le denosumab. Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence des ostéochimionécroses chez les patients traités par denosumab à visée oncologique et de mettre en évidence les facteurs de risque de survenue de cette complication.

**Matériel et méthodes :** Une étude épidémiologique observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée au Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville. Les dossiers de tous les patients majeurs ayant bénéficié d'un traitement par denosumab à visée oncologique entre mars 2013 et décembre 2018 ont été inclus. Des antécédents de radiothérapie cervico-faciale ou de traitement par bisphosphonates constituaient des critères d'exclusions. Le critère de jugement principal était la survenue d'une ostéochimionécrose. Les facteurs déclenchants d'ostéochimionécroses ont été recherchés comme les extractions dentaires ou le port d'une prothèse mal adaptée, blessante. Les incidences de DRONJ ont été estimées à 6, 12, 24 et 36 mois de traitement selon la méthode de Kaplan Meier.

**Résultats :** Quarante-vingt-quatre patients (52 femmes – 32 hommes) d'un âge médian de 62 ans (extrêmes : 27 – 93 ans) ont été inclus dans l'étude. La durée du suivi était en moyenne de 20 mois (écart type 14 mois) et la durée du traitement en moyenne de 15 mois (écart type 10 mois). L'incidence des DRONJ était de 1,4% à 6 mois, 7,7% à 12 mois, 9,4% à 24 mois et 21,7% à 36 mois. La survenue d'une DRONJ était associée à la durée du traitement par denosumab.

**Conclusion :** Dans notre étude, l'incidence des ostéochimionécroses liée au denosumab était de 7,7 % à 12 mois, ce qui semble plus élevé que celles des études comparables. La gestion de cette complication est longue et difficile, par conséquent il est essentiel que le bilan pré thérapeutique soit précis, systématique et standardisé. Pour tout patient recevant un traitement anti résorptif, le suivi odontologique doit être régulier, en particulier pour ceux ayant des facteurs de risque de DRONJ. Toutes ces mesures permettront de prévenir le risque d'apparition des DRONJ et par conséquent de diminuer leur incidence

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Evaluation of the impact of Denosumab-related osteochimionecroses of the jaw in oncology indications at the Metz Regional Hospital, observational retrospective study

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019**

---

**MOTS CLÉS :** Denosumab, DRONJ, Ostéochimionécrose, incidence, facteurs de risque, étude rétrospective

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE NANCY  
9 Avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY

---